

Lesões escamosas intraepiteliais de baixo grau: conduta em mulheres adultas

Low-grade intraepithelial lesions: management in adult women

Záfia Rangel Gonçalves¹
James Queiroz Alvarez¹
Juliana Toledo Torres Motta
Fernandes Braga¹
Salatiel José Sartori Júnior¹
Vinícius Costa Mota¹
Denise Leite Maia Monteiro²

Palavras-chave

Prevenção de câncer de colo uterino
Comportamento
Neoplasia intraepitelial cervical
Adulto
Infecções por papillomavirus

Keywords

Cervix neoplasms prevention
Behavior
Cervical intraepithelial neoplasia
Adult
Papillomavirus infections

Resumo

O objetivo deste estudo foi rever o acompanhamento adequado das pacientes adultas com diagnóstico citológico de lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL). Foi realizada busca eletrônica de publicações no Medline, SciELO e Mesh (por meio do PubMed), LILACS, EBSCO e Google Acadêmico. As diretrizes foram identificadas e sumarizadas. As diretrizes consideradas válidas foram aquelas elaboradas para França, Canadá, Brasil, Europa, Estados Unidos, Nova Zelândia, Hong Kong e Índia. Tais documentos recomendaram três estratégias diferentes: repetição da citopatologia com intervalo de seis meses antes de encaminhar para colposcopia, encaminhamento direto à colposcopia ou realização do teste de DNA do papilomavírus humano (HPV) nas pacientes com diagnóstico de LSIL. As recomendações encontradas variam de acordo com fatores relacionados à paciente e às condições governamentais de cada país. Concluiu-se que a repetição citológica no intervalo de seis meses, conduta preconizada pelo Ministério da Saúde, mostra-se adequada em termos de custo-efetividade para a realidade do Brasil.

Abstract

The purpose of this work was to review the appropriate management of adult patients with low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) citologic diagnosis. An electronic search of publications in Medline, Scielo and Mesh (through PubMed), LILACS, EBSCO and Academic Google was carried out. The valid guidelines considered were those prepared for France, Canada, Brazil, Europe, United States, New Zealand, Hong Kong and India. Such documents recommend three different strategies: to repeat citopathology at intervals of six months before refer to colposcopy, to refer directly to colposcopy or to carry out the human papilloma virus (HPV) DNA test in patients with LSIL diagnosis. The recommendations found varied according to factors related to the patient and the governmental conditions of each country. It was concluded that repeat citopathology at intervals of six months, management recommended by the Brazilian Ministry of Health, is appropriate in terms of cost-effectiveness for Brazil.

Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) – Teresópolis (RJ), Brasil.

¹ Discentes do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Teresópolis (RJ), Brasil

² Doutora e Mestre em Ciências na Área da Saúde da Criança e da Mulher pelo Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Professora Titular de Obstetrícia do UNIFESO – Teresópolis (RJ), Brasil

Endereço para correspondência: Záfia Rangel Gonçalves – Rua Heitor de Moura Estevão, 102, apto. 202 – Várzea – Teresópolis (RJ), Brasil – Tel.: (22) 9256-6047 – E-mail: zafiarg@gmail.com

Introdução

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é a doença sexualmente transmissível mais frequente da atualidade. Hoje em dia, são identificados mais de 100 tipos de HPV, dentre os quais aproximadamente 40 são responsáveis pela infecção do trato genital e, destes, 15 são carcinogênicos¹⁻³(B).

As infecções pelos HPV dos tipos 6 e 11 são as principais responsáveis pelas verrugas genitais, enquanto os tipos 16 e 18 são encontrados em 70% dos cânceres cervicais^{4,5}(B). Atualmente, a persistência viral é considerada como o principal fator que leva ao desenvolvimento de lesões pré-cancerosas e câncer⁶(A).

A classificação atual das anormalidades citopatológicas é baseada no Sistema Bethesda. Essa é a forma padrão para relatos da citologia cervical que foi aprovada após consenso de especialistas em 1988, atualizada em 2001, introduzindo os termos lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL, do inglês *low-grade squamous intraepithelial lesion*) e alto grau (HSIL, do inglês *high-grade cervical squamous intraepithelial lesion*), em substituição ao termo neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Dessa forma, LSIL equivale ao antigo NIC1/infecção pelo HPV e HSIL equivale a NIC2 e NIC3. As atipias citológicas insuficientes para o diagnóstico de lesão intraepitelial são denominadas de “células escamosas atípicas” ou ASC e divididas em ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não-neoplásicas) e ASC-H (células escamosas atípicas não se podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau)⁷(D).

Os principais métodos utilizados para definir a conduta apropriada nas lesões HPV induzidas incluem a citopatologia oncológica, a colposcopia e o teste de DNA do HPV, mas existem divergências quanto às indicações para cada um deles. Geralmente, as pacientes que apresentam LSIL são acompanhadas pela repetição periódica do *Papanicolaou*. A base lógica disso é que a maioria das mulheres com citologia LSIL não apresenta

nenhuma lesão significativa e também tende a apresentar regressão espontânea, sem tratamento^{8,9}(B,A).

O objetivo deste estudo foi rever as recomendações válidas para a conduta a ser adotada em mulheres portadoras de citopatologia com diagnóstico de LSIL, visando guiar a conduta clínica e discutir sua aplicabilidade no Brasil tanto pelo lado financeiro quanto pelo efetivo, já que existe dúvida a respeito de qual seria o momento ideal para intervir e realizar exames mais elaborados, em vez de manter somente o acompanhamento citopatológico.

Métodos

Foi realizada pesquisa na literatura procurando identificar e extrair informações da literatura nacional e internacional, incluindo as recomendações publicadas em diretrizes relacionadas ao tema. Esta revisão crítica utilizou como bases de dados: Medline, Scielo e Mesh (por meio do PubMed), LILACS, EBSCO e Google Acadêmico.

Para seleção de publicações no PubMed, foi utilizada a seguinte estratégia de busca: “DNA Probes, HPV”[MeSH Terms] OR “vaginal smears”[MeSH Terms] OR “colposcopy”[MeSH Terms] AND “adult”[MeSH Terms] AND LSIL[All Fields], sendo encontrados 277 artigos. Realizou-se, ainda, busca manual das principais revistas nacionais e internacionais, além de publicações *on line* sobre o tema, sendo encontrados 21 artigos. Foram selecionados os textos de referências no período compreendido entre 2000 e 2009, nos idiomas: português, inglês, francês e espanhol, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos (Tabela 1) e finalizando a busca com 25 artigos que foram utilizados neste estudo.

Resultados

Após revisão bibliográfica constatamos que as pacientes com diagnóstico de LSIL podem ser conduzidas de três formas: repetição da citopatologia oncológica, encaminhamento imediato para colposcopia ou realização do teste de DNA do HPV (Tabela 2).

Discussão

A evolução da LSIL para câncer cervical é incomum; no entanto, pode acontecer devido à progressão da lesão ao longo do tempo ou subdiagnóstico da citopatologia. A maioria das lesões se resolve espontaneamente, especialmente em mulheres com idade menor que 30 anos. As mulheres com mais de 30 anos têm maior risco,

Tabela 1 – Critérios de inclusão e exclusão utilizados na revisão sobre conduta de lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) em mulheres adultas

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Foco na população adulta	Estudos com foco na população adolescente
Foco na conduta da LSIL	Estudos com foco na lesão intraepitelial de alto grau
Estudos que relacionem citopatologia oncológica, colposcopia, teste de DNA, HPV e LSIL	Estudos sobre vacina contra HPV
Estudos em português, francês, inglês e espanhol	Estudos em outros idiomas
Estudos sobre progressão e regressão de LSIL	Estudos anteriores a 2000
	Teses, correspondências e cartas

Tabela 2 – Condutas recomendadas para mulheres com lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) de acordo com cada publicação

Autor	Ano	País/região de publicação	Conduta recomendada para mulheres com LSIL
ANAES ¹⁰	2002	França	Repetir citopatologia em 4 ou 6 meses. Se 3 resultados negativos com intervalo de 6/12/24 meses, rastreamento normal. Se positivo, colposcopia ou colposcopia imediata
McLachlin et al. ¹¹	2005	Canadá	Repetir citopatologia em 6 meses. Se 3 resultados negativos consecutivos com intervalo de 6 meses, rastreamento normal. Se algum resultado positivo, encaminhar à colposcopia ou colposcopia imediata
Ministério da Saúde ¹²	2006	Brasil	Repetir citopatologia em 6 meses. Se 2 resultados negativos consecutivos, rastreamento normal. Se alteração ≥ ASC-US, colposcopia.
Jordan et al. ¹³	2008	Europa	Repetir citopatologia após 6 meses até obter dois resultados negativos para rastreamento normal. Se resultado positivo, colposcopia Colposcopia imediata: opção Teste de DNA do HPV: avaliar necessidade de colposcopia
ICSI ¹⁴	2008	Estados Unidos	Colposcopia imediata para mulheres >21 anos
ACOG ⁹	2008	Estados Unidos	Colposcopia imediata para mulheres >21 anos
Boardman e Kennedy ¹⁵	2008	Estados Unidos	Colposcopia imediata
Ministério da Saúde ¹⁶	2008	Nova Zelândia	Colposcopia para mulheres com idade entre 20 e 69 anos com esfregaço anormal nos últimos 5 anos Teste de DNA do HPV para mulheres acima de 30 anos sem citopatologia anormal nos últimos 5 anos. Se negativo, repetir citopatologia em 12 meses; se negativa, rastreamento normal. Se positivo, colposcopia
HKCOG ¹⁷	2008	Hong Kong	Colposcopia imediata Teste de DNA do HPV é aceitável para mulheres pós-menopáusicas
ASCCP ¹⁸	2009	Estados Unidos	Colposcopia imediata

pois a infecção tem maior probabilidade de ser persistente¹⁶(B). Considerando a alta taxa de regressão dessas lesões⁶(A), o acompanhamento por meio da citopatologia oncológica é uma das condutas preconizadas para as pacientes com diagnóstico de LSIL.

A citopatologia oncológica tem como vantagens a detecção precoce de lesões pré-neoplásicas e seu custo-efetividade, mas tem como limitações a amostra celular insuficiente, esfregaços mal preparados, baixa sensibilidade e possível não-adesão ao rastreamento^{12,19}(D,B). Além disso, a repetição da citopatologia no acompanhamento da LSIL deve ser feita após, no mínimo, três meses, pois o epitélio cervical precisa de tempo para se regenerar¹³(D).

A colposcopia seria outro método apropriado para detecção das lesões, pois define melhor as características da lesão quanto ao tamanho, localização, envolvimento do canal cervical e orienta o procedimento excisional. Porém, sua realização associada com a biópsia dirigida eleva os custos do atendimento, além de submeter a mulher à ansiedade e ao desconforto²⁰(A). Apresenta como vantagem o diagnóstico imediato e, como desvantagem, além do seu caráter subjetivo, o custo elevado e a necessidade de longo treinamento do profissional médico para sua interpretação²¹(B).

O consenso europeu apresenta duas opções de conduta para mulheres com LSIL: uma é a repetição da citopatologia em seis meses, retomando o rastreamento normal após dois resultados normais consecutivos e encaminhando para a colposcopia em caso de manutenção ou progressão da lesão; a outra opção de conduta leva em conta a maior prevalência de NIC em caso de

LSIL comparado com ASC-US, que é referir para colposcopia imediata¹³(D). Semelhantemente, o consenso de prática clínica de Ontário (Canadá) e da *Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé* (ANAES) recomenda repetição da citopatologia ou encaminhamento à colposcopia como condutas possíveis^{10,11}(D,B).

Já o Ministério da Saúde do Brasil (2006) recomenda repetir o citopatológico em seis meses e só encaminhar à colposcopia caso haja resultado de persistência ou progressão da lesão¹²(D).

O consenso do *Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists* (HKCOG) indica colposcopia com biópsia como conduta imediata frente ao diagnóstico de LSIL pela probabilidade da paciente ter NIC 2,3 ou doença mais avançada, que, no caso de LSIL, ocorre em 15 a 30% dos casos¹⁷(D). O *Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) *Health Care Guideline* e o consenso da *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) também recomendam colposcopia para mulheres maiores de 21 anos^{9,14}(A,D).

O consenso da *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP), 2009, mantém a recomendação para LSIL em mulheres adultas que é a colposcopia imediata¹⁸(D).

Apesar de o emprego da citopatologia oncológica como método de escolha para rastreamento do câncer do colo uterino ser o adotado pela maioria dos autores, constatou-se, em algumas publicações, a preferência por outros métodos de rastreamento¹⁹(B). Por exemplo, o consenso desenvolvido pelo governo da Índia, juntamente com a Organização Mundial de Saúde (OMS), recomenda que o rastreamento do câncer do colo do útero em mulheres indianas seja

feito por meio da inspeção visual com ácido acético 5% (IVA) e, caso positivo, encaminha-se para citopatologia oncológica, repetição da IVA e colposcopia com biópsia (de acordo com os achados colposcópicos)²²(D). O motivo para essa conduta é que, além do baixo custo, a IVA tem resultado imediato. Na citopatologia, a paciente precisa retornar a consulta para buscar o resultado, o que na maioria das vezes não ocorre, fazendo com que a efetividade do programa de rastreamento não seja alcançada. Estudos conduzidos na Índia, África e China mostraram desempenho da IVA melhor ou igual ao da citologia na correta identificação de doenças; todavia, com especificidade consistentemente menor que a citologia^{22,23}(D,B).

Os testes de detecção do HPV têm sido cada vez mais indicados no rastreamento e acompanhamento das pacientes com alteração citopatológica. Inicialmente, o teste de DNA do HPV não era indicado para triagem de mulheres com LSIL pela elevada taxa de HPV oncogênico, impossibilitando o custo-benefício da triagem. No entanto, tem sido reconhecida a vantagem do teste do HPV em aumentar a sensibilidade clínica na previsão de NIC 2,3. Com isso, evita-se a realização de colposcopia desnecessária²⁴(A). Ensaio clínico randomizado recente constatou maior eficácia do teste de DNA do HPV para prevenção do câncer invasivo em relação à citopatologia²⁵(A).

Para a detecção do HPV por biologia molecular, dois métodos têm sido utilizados, a reação em cadeia de polimerase (PCR) e a captura de híbridos. Nomellini et. al.²⁶(A) mostraram que todos os casos com diagnóstico de LSIL pela citopatologia foram positivos para HPV pela PCR e somente 53,3% quando se utilizou a captura híbrida. Os autores concluíram que a implementação de métodos de biologia molecular para rastreamento do câncer cervical aumentaria o custo para o Sistema Único de Saúde (SUS). Usando como base a tabela do SUS e considerando que exames realizados em larga escala podem reduzir o custo do método, a PCR poderia ser o método de

eleição, já que é mais barata, mais sensível e apresenta alto valor preditivo negativo.

O consenso europeu de 2008 cita o teste do HPV como alternativa em casos de lesões citopatológicas menores¹³(D). Já para o consenso publicado pelo HKCOG, a utilização do teste de HPV como triagem para colposcopia é aceitável para mulheres pós-menopáusicas por ter resultado positivo com menor frequência¹⁷(D).

O consenso da Nova Zelândia relata que a partir de julho de 2009 a conduta para mulheres com LSIL é realizar o teste do HPV. Se o resultado for negativo, repetir a citopatologia em 12 meses e, caso não apresente alteração, a paciente deve retornar ao rastreamento normal. A colposcopia deve ser realizada se o teste do HPV for positivo¹⁶(B).

Apesar dessas indicações, a identificação do HPV de alto risco sem genotipagem fornece pouca informação sobre a conduta em casos de mulheres com alto risco de NIC 2,3 devido à infecção persistente por HPV 16,18²⁴(A). Além disso, alguns estudos têm mostrado as consequências psicológicas e sociais que o resultado positivo do teste de detecção do HPV traz para a mulher. São relatados sentimento de ansiedade, angústia e culpa, além da vergonha de informar o resultado positivo a outras pessoas²⁷(D).

Diante do exposto, consideramos importante adequar a conduta para cada paciente de acordo com as condições socioeconômica e psicoemocional e ter em vista o grau de instrução, sempre atento à importância da conscientização das pacientes acerca da necessidade de participar do programa de rastreamento. Concluímos que diante da realidade brasileira, a conduta preconizada pelo Ministério da Saúde de encaminhar à colposcopia após repetição do diagnóstico citopatológico de LSIL mostra-se adequada para prevenção do câncer cervical, já que a implementação de métodos de biologia molecular acarretaria substancial aumento nos gastos com a Saúde Pública, sem grande impacto na efetividade do programa de rastreamento.

Leituras suplementares

1. Tulio S, Pereira LA, Neves FB, Pinto AP. Relação entre a carga viral de HPV oncogênico determinada pelo método de captura híbrida e o diagnóstico citológico de lesões de alto grau. *J Bras Patol Med Lab* 2007;43(1):31-5.
2. Rama CH, Roteli-Martins CM, Derchain SFM, Longatto-Filho A, Gontijo RC, Sarian LOZ, et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. *Rev Saúde Pública*. 2008;42(1):123-30.
3. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-27.
4. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection Among Females in the United States. *JAMA* 2007; 297(8):813-9.
5. Bosch FX, de Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;(31):3-13.
6. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2008;168:123-37.
7. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ; ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*. 2002;287(16):2120-9.
8. Phongnarisorn C, Srisomboon J, Siriaungkul S, Khunamornpong S, Suprasert P, Charoenkwan K, et al. Women in a region with high incidence of cervical cancer warrant immediate colposcopy for low-grade squamous intraepithelial lesion on cervical cytology. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16:1565-8.

9. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol.* 2008;112(6):1419-44.
10. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Management of a patient with an abnormal cervical smear. Clinical practice guidelines [Internet]. 2002 Update. [cited 2009 Nov. 20]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_267841/abnormal-cervical-smear-2002-update-guidelines.pdf.
11. McLachlin CM, Mai V, Murphy J, Fung Kee Fung W, Chambers A, and members of the Cervical Screening Guidelines Development Committee of the Ontario Cervical Screening Program and the Gynecology Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario. Cervical Screening: A Clinical Practice Guideline [Internet]. [cited 2009 Nov. 2009]. Available from: <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=32288>.
12. Ministério da Saúde e Instituto Nacional de Câncer (INCA). Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. [cited 2009 Set. 17]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Nomenclaturas_2_1705.pdf.
13. Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenck U, Baldauf J-J, Da Silva D, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology.* 2008;19:342-54.
14. Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guideline: Initial Management of Abnormal Cervical Cytology (Pap Smear) and HPV Testing [Internet]. [cited 2009 Nov. 20]. Available from: http://www.icsi.org/new_category_10659/cervical_cytology__pap_smear__and_hpv_testing__initial_management_of_abnormal__pdf_.html.
15. Boardman LA, Kennedy CM. Management of Atypical Squamous Cells, Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions, and Cervical Intraepithelial Neoplasia 1. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008;35(4):599-614.
16. National Screening Unit, Ministry of Healthy. Guidelines for Cervical Screening in New Zealand [Internet]. [cited 2009 Nov. 07]. Available from: [http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pages/mh/8479/\\$File/cervical-screening-guidelines-aug08.pdf](http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pages/mh/8479/$File/cervical-screening-guidelines-aug08.pdf).
17. The Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists. Guidelines on the Management of Abnormal Cervical Cytology [Internet]. [cited 2009 Set. 17]. Available from: http://hkcog.obg.cuhk.edu.hk/docs/college_guidelines/Abnormal_Cervical_Cytology_revised_November_2008.pdf.
18. Apgar BS, Kittendorf AL, Bettcher CM, Wong J, Kaufman AJ. Update on ASCCP consensus guidelines for abnormal cervical screening tests and cervical histology. *Am Fam Physician.* 2009;80(2):147-55.
19. Lapin GA, Derchain SFM, Tambascia J. Comparação entre colpocitologia oncológica de encaminhamento e a gravidade das lesões cervicais intra-epiteliais. *Rev Saúde Pública* 2000;34(2):120-5.
20. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(4):280-93.
21. Alves RRF, Teixeira TS, Netto JCA. Performance da citologia e colposcopia frente à histopatologia no rastreamento e diagnóstico das lesões precursoras do câncer do colo uterino. *DST – J Bras Doenças Sex Transm.* 2002;14(5):33-8.
22. Government of India – World Health Organization Collaborative Programme. Guidelines for Cervical Cancer Screening Programme [Internet]. [cited 2009 Set. 17]. Available from: http://www.whoindia.org/LinkFiles/Cancer_resource_Guidelines_for_CCSP.pdf.
23. Gontijo RC, Derchain SFM, Montemor EBL, Sarian LOZ, Serra MMP, Zeferino LC, et al. Citologia oncológica, captura de híbridos II e inspeção visual no rastreamento de lesões cervicais. *Cad Saúde Pública.* 2005;21(1):141-9.
24. Guo M, Lin CY, Gong Y, Cogdell DE, Zhang W, Lin E, et al. Human papillomavirus genotyping for the eight oncogenic types can improve specificity of HPV testing in women with mildly abnormal Pap results. *Mod Pathol.* 2008; 21(8): 1037-43.
25. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(3):249-57.
26. Nomelini RS, Barcelos ACM, Michelin MA, Adad SJ, Murta EFC. Utilization of human papillomavirus testing for cervical cancer prevention in a university hospital. *Cad Saúde Pública* 2007;23(6):1309-18.
27. McCaffery K. Aspectos psicológicos y sociales de las pruebas de detección del VPH: prejuicios y beneficios. *HPV today.* 2007;13:5 [Internet]. [cited Nov. 24 2009]. Available from: http://www.hpvtoday.com/webDocs/Eng/downloads/HPV/HPVToday13_Eng.pdf