

**INCIDÊNCIA DE LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU CONFIRMADO  
POR ANATOMOPATOLÓGICO EM PACIENTES COM MENOS DE 25 ANOS  
INCIDENCE OF HIGH-GRADE INTRAEPITHELIAL LESION CONFIRMED BY  
ANATOMOPATHOLOGICAL EXAMINATION IN PATIENTS UNDER 25  
YEARS OF AGE**

Ana Paula C. Bortolotto<sup>1</sup>, Maria Luiza S. Trento<sup>1 \*</sup>, Fabiana B. C. Bernardi<sup>1</sup>.

\*Todos os autores declaram que o segundo autor teve igual contribuição ao primeiro autor.

<sup>1</sup> Curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense. Av. Universitária, 1105, Bairro Universitário CEP 88906-000 - Criciúma-SC.

# Autor correspondente: Fabiana Barp Crema Bernardi - Curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense. Av. Universitária, 1105, Bairro Universitário CEP 88906-000 - Criciúma-SC.

Conflito de interesse: autores não tem nada a declarar.

Financiamento: autores não tem nada a declarar.

Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e Humanos da Universidade do Extremo Sul Catarinense, sob o protocolo 4.682.080.

## **RESUMO:**

Os objetivos do presente trabalho buscam estudar a idade média das pacientes submetidas ao exame colposcópico em uma clínica particular de patologias do trato geniturinário inferior; a correlação entre os resultados dos exames usados para o diagnóstico e a presença de sintomas associados à patologia em questão. Para tanto, as pesquisadoras utilizaram um roteiro para analisar dados de prontuários de pacientes de até 25 anos submetidas à colposcopia entre os anos de 2015 a 2020.

Os resultados mostraram que das 80 pacientes estudadas, apenas 2 apresentaram sintomas: sangramento e corrimento vaginais. A média de idade no momento do diagnóstico foi de 21 anos. O resultado citológico mais frequente foi LIE-BG (60%) seguido de LIE-AG (16,3%), bem como nos resultados colposcópicos, com frequência de 46,3% para LIE-BG e 45% para LIE-AG. Por fim, dentre os resultados anatomopatológicos, 50% das pacientes apresentaram NIC II/III e 41,2% apresentaram NIC I. A sensibilidade do exame citológico foi de 47,5% e do exame colposcópico de 90% quando comparados ao exame anatomopatológico. Conclui-se que a paciente clássica abaixo de 25 anos com alterações na colposcopia teria em média 21 anos, seria assintomática e apresentaria LIE-BG nos exames citológico e colposcópico e NIC II/III no diagnóstico final feito pelo anatomopatológico.

## **PALAVRAS-CHAVE:**

HPV, neoplasias de colo de útero, colposcopia, neoplasia intraepitelial cervical.

## **ABSTRACT:**

The objectives of the present study seek to study the average age of patients submitted to colposcopy in a private clinic of pathologies of the lower genitourinary tract; the correlation between the results of the tests used for the diagnosis and the presence of symptoms associated with the pathology in question. To this end, the researchers used a script to analyze data from medical records of patients up to 25 years old already submitted to colposcopy between the years 2015 to 2020.

The results showed that among the 80 patients, just 2 manifested symptoms: vaginal bleeding and vaginal discharge. The average age at the time of diagnosis was 21 years old. The most frequent cytological result was LSIL (60%), followed by HSIL (16,3%), as well as in the results from the colposcopy, with a frequency of 46,3% of LSIL and 45% of HSIL. Finally, among the results from the pathological study, 50% of the patients presented NIC II/III and 41,2% presented NIC I. The cytology's sensibility was 47,5% and the colposcopy's was 90% when compared to the pathological study. It was concluded that the classic patient would have 21 years old, would be asymptomatic and would show HSIL in the cytology and in the colposcopy and NIC II/III in the final diagnosis made by the pathological study.

## **KEYWORDS:**

HPV, uterine cervical neoplasms, colposcopy, cervical intraepithelial neoplasia.

## **INTRODUÇÃO:**

O câncer de colo de útero é o segundo câncer mais comum em mulheres mundialmente. Uma vez que o Papiloma Vírus Humano (HPV) é virtualmente o responsável por todos os casos de câncer de colo de útero, a prevenção se manterá como o foco do tratamento da doença, já que não há tratamento efetivo contra a infecção pelo vírus<sup>1</sup>. Este pequeno vírus, com DNA de fita dupla, e muito prevalente, é transmitido por contato de pele com pele ou contato de mucosa para mucosa, com pico de prevalência entre os 20 anos de idade<sup>2</sup>.

Mesmo o HPV sendo a infecção sexualmente transmissível mais frequente mundialmente, ainda assim o câncer de colo de útero é um evento relativamente raro, já que na grande maioria das vezes, o próprio sistema imune do hospedeiro consegue eliminar o vírus dentro de 6 a 12 meses.<sup>3</sup> Os HPV-16 e -18 são responsáveis por aproximadamente 70% de todos os cânceres cervicais invasivos, sendo HPV-16 o mais prevalente em carcinomas escamosos e HPV-18 em adenocarcinomas.<sup>4</sup> Com a infecção persistente por HPV, décadas são necessárias para a progressão até câncer cervical.<sup>5</sup> Então, a efetividade do rastreamento cervical é feita pela possibilidade de identificação e remoção de lesões precursoras antes que possam se tornar câncer cervical invasivo.<sup>6</sup>

O câncer cervical é evitável com programas de triagem organizados, os quais conseguem detectar doenças pré-malignas e tratar antes de se desenvolverem doenças invasivas. A neoplasia intraepitelial cervical é a condição pré-maligna displásica do colo uterino, que em pequenas proporções progredirá para câncer cervical invasivo caso não tratada.<sup>2</sup> As formas de prevenção, então, seriam a primária – vacinação – e a secundária – detecção de tipos carcinogênicos de HPV para identificar e tratar mulheres com lesões pré-cancerígenas e carcinomas em estágios primários.<sup>7</sup>

A infecção por HPV é mais comum em mulheres jovens, com aproximadamente 20% entre 20-24 anos e declínio subsequente em mulheres mais velhas que 30 anos.<sup>8</sup> Porque apenas 0,1% dos casos de câncer de colo de útero são detectados antes dos 20 anos, determinou-se que independentemente da idade de início da atividade sexual, o risco para o câncer é baixo (com exceção de mulheres HPV-positivo).<sup>9,3</sup> A infecção por HPV recém adquirida aparenta ter a mesma baixa chance de persistência independentemente da idade em mulheres com 30 anos ou mais. Contudo, a infecção por HPV detectada em mulheres com mais de 30 anos é mais indicativa de infecção persistente. Isso se correlaciona com as altas proporções de ocorrência de LIEAG com o aumento da idade.<sup>10</sup>

O exame do Papa Nicolau (ou Citologia Cervical) tem sido o principal método de rastreio por 60 anos. As vantagens da citologia são sua simplicidade e baixo custo. A introdução de uma triagem de alta qualidade usando Papanicolau levou a uma redução na mortalidade por câncer cervical de células escamosas, que soma 80-90% dos cânceres cervicais. Um achado citológico anormal requer biópsia e confirmação por histologia. Diagnósticos por citologia e histologia estão em concordância em cerca de 50% dos casos.<sup>11</sup>

O método mais simples e barato – colposcopia com ácido acético – é usado em vários programas de rastreio em massa em países com baixa renda.<sup>12</sup> Uma solução de 3-5% de ácido acético é aplicada na cérvix. O teste tem especificidade de 82% (64-98%) e sensibilidade de 84% (66-96%), levando à uma alta taxa de falso-positivos.<sup>12</sup> Sua importância está muito ligada ao fato de que as lesões precursoras são geralmente assintomáticas, sendo muitas vezes descobertas no exame de rastreamento por colpocitologia.<sup>13</sup>

Quando há presença de carcinoma invasivo, é mais comum de se encontrar sinais e sintomas, como sangramento vaginal, sinusorragia, corrimento vaginal, dor pélvica, dispareunia e, em estágios avançados, quando há invasão do paramétrio com compressão dos ureteres, insuficiência renal pós-renal.<sup>13</sup>

Portanto, a necessidade de reconhecer a incidência e estudar os meios diagnósticos de LIEAG é de grande importância para a saúde da mulher, uma vez que o câncer de colo de útero teve sua incidência drasticamente diminuída após a instituição de programas nacionais de rastreio e de prevenção. Quando lesões de alto grau são percebidas antes de se tornarem carcinoma invasivo, o prognóstico é favorável para a paciente. Assim, espera-se que o presente trabalho reforce a importância do rastreio contra o desenvolvimento do câncer de colo de útero e alerte sobre comportamentos sexuais de alto risco.

Diante do exposto, o objetivo do trabalho se baseia em determinar a incidência de LIEAG confirmado por anatomopatológico em pacientes com idade igual ou inferior a 25 anos em um serviço privado de PTGI em Criciúma/SC.

## **MATERIAIS E MÉTODOS:**

Estudo descritivo, com coleta de dados secundários e abordagem quantitativa, com base na análise de 80 prontuários de pacientes submetidas a colposcopia entre os anos de 2015 a 2020 em uma clínica particular de PTGI, no município de Criciúma, no estado de Santa Catarina. Pacientes com mais de 25 anos de idade na data em que foi realizado o exame colposcópico foram excluídas do estudo.

As variáveis analisadas foram: idade, presença de sintomas associados, os resultados da citologia (ASC-US, ASC-H, LIE-BG, LIE-AG)\*, os resultados da

colposcopia (achados normais ou presença de anormalidades) e sua sugestão diagnóstica (LIE-BG ou LIE-AG) e os resultados do anatomopatológico (NIC I ou NICII/III)

Os dados coletados foram analisados com o uso do software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 21.0. A idade foi representada utilizando-se média e desvio padrão e as demais variáveis por meio de frequência e porcentagem. As análises inferenciais foram realizadas adotando-se um nível de significância  $\alpha = 0,05$  e, portanto, confiança de 95%.

Os níveis de concordância entre os exames citopatológico, colposcópico e anatomopatológico foram avaliados por meio do cálculo do coeficiente kappa. Também foram calculados os valores de sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.

Para avaliação da concordância entre os exames citopatológico e colposcópico quando comparados ao anatomopatológico, foram consideradas duas variáveis na análise dos resultados da citologia. Incorporou-se os resultados ASCUS e LIE-BG como equivalentes a LIE-BG (colposcopia) e NIC I (anatomopatológico), considerados resultados benignos, e ASC-H e LIE-AG como equivalentes a LIE-AG (colposcopia) e a NIC II/III (anatomopatológico), considerados resultados malignos.

O presente trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC e aprovado sob o protocolo número 4.682.080. A coleta de dados foi realizada somente após aprovação pelo referido comitê, estando de acordo com as normativas da portaria 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Os protocolos de pesquisa foram todos revisados, garantindo-se e resguardando-se a integridade e os direitos dos participantes. Todos os dados coletados e a identificação dos participantes permaneceram em sigilo e os dados colhidos serão utilizados somente para a pesquisa científica. O único risco que essa pesquisa apresentou foi perda de confidencialidade, que foi minimizada pela assinatura do termo de confidencialidade pelos pesquisadores.

\* ASC-US: Células Escamosas Atípicas de Resultado Indeterminado Possivelmente Não Neoplásico; ASC-H: Células Escamosas Atípicas de Resultado Indeterminado Não Podendo Excluir Lesão Intraepitelial De Alto Grau; LIE-BG: Lesão Intraepitelial de Baixo Grau; LIE-AG: Lesão Intraepitelial de Alto Grau.

## **RESULTADOS:**

A amostra total foi de 80 pacientes, em que pode ser observada na Tabela 1 – a média de idade das pacientes foi 21,26 anos com desvio padrão de 2,52.

Dentre as 80 pacientes selecionadas, apenas duas (2,5%) apresentaram sintomas: uma manifestou corrimento vaginal, a outra manifestou sangramento vaginal, como pode-se observar na Tabela 1. As outras 97,5% das pacientes

foram completamente assintomáticas, descobrindo a patologia a partir do exame Papanicolau feito de rotina. Ainda na Tabela 1, em relação aos resultados do exame citológico – Papanicolau – a atipia celular de maior prevalência foi LIE-BG, acometendo 60% das pacientes. Na sequência decrescente está LIE-AG acometendo 16,3% pacientes; ASC-US em 13,8% das pacientes, e por último ASC-H em 10% das pacientes. O exame que dá sequência no processo diagnóstico de LIE-AG é a colposcopia, que foi realizada por todas as 80 pacientes da amostra. Porém, 2,5% das pacientes tiveram resultados demonstrando lesão por HPV de subtipo não carcinogênico e outras 6,3% com resultados ou sem alterações, ou inconclusivos. Dentre as 75 pacientes (93,8%) com anormalidades: 50,7% apresentaram resultado sugestivo de LIE-BG e 49,3% com resultado sugestivo de LIE-AG. Para finalizar o diagnóstico, é feita a biópsia, que é o padrão-ouro para Câncer de colo de útero. 8,8% das pacientes não a realizaram. Em relação às que fizeram o exame (91,2% das pacientes), 45,2% obtiveram o diagnóstico de NIC I e as outras 54,8% obtiveram os resultados de NIC II/NIC III.

Tabela 1. Perfil clínico e epidemiológico de mulheres submetidas à colposcopia atendidas em uma clínica particular da cidade de Criciúma/SC de 2015 a 2020.

	n (%), Média ± DP, n = 80
Idade ao diagnóstico (anos)	21,26 ± 2,52
Sangramento vaginal	
Sim	1 (1,3)
Não	79 (98,8)
Corrimento vaginal	
Sim	1 (1,3)
Não	79 (98,8)
Classificação Bethesda	
ASC-US	11 (13,8)
ASC-H	8 (10,0)
LIE-BG	48 (60,0)
LIE-AG	13 (16,3)
Alteração na colposcopia	
Anormalidades	75 (93,8)
Achados normais	5 (6,3)
Resultado da colposcopia	
Sugestivo de LIE-BG	37 (46,3)
Sugestivo LIE-AG	36 (45,0)
HPV não carcinogênico	2 (2,5)
Negativo	5 (6,3)
Anatomopatológico	

NIC I	33 (41,2)
NIC II/III	40 (50,0)
Não realizou	7 (8,8)

ASC-US: Células Escamosas Atípicas de Resultado Indeterminado Possivelmente Não Neoplásico; ASC-H: Células Escamosas Atípicas de Resultado Indeterminado Não Podendo Excluir Lesão Intraepitelial De Alto Grau; LIE-BG: Lesão Intraepitelial de Baixo Grau; LIE-AG: Lesão Intraepitelial de Alto Grau; NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

Já na Tabela 2, observa-se as propriedades e estatísticas dos testes diagnósticos de citologia e colposcopia quando comparados ao exame anatomopatológico. Referente ao exame citológico, percebe-se uma sensibilidade de 47,5% e uma especificidade de 93,9%, com uma acurácia de 68,5%. No valor preditivo positivo, há um valor de 90,5% e um valor preditivo negativo de 59,6%. Referente ao exame colposcópico, percebe-se uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 100%, com uma acurácia de 94,5%. No valor preditivo positivo, há um valor de 100% e um valor preditivo negativo de 89,2%.

Tabela 2. Propriedades e estatísticas decorrentes dos testes diagnósticos de citologia e colposcopia quando comparados ao exame anatomopatológico de mulheres submetidas à colposcopia atendidas em uma clínica particular da cidade de Criciúma/SC de 2015 a 2020.

	% (IC 95%)
<b>Citologia</b>	
Sensibilidade	47,5 (32,0 – 63,0)
Especificidade	93,9 (85,8 – 100,0)
Acurácia	68,5 (57,8 – 79,1)
Valor Preditivo Positivo	90,5 (77,9 – 100,0)
Valor Preditivo Negativo	59,6 (46,3 – 73,0)
<b>Colposcopia</b>	
Sensibilidade	90,0 (80,7 – 99,3)
Especificidade	100 (100,0 – 100,0)
Acurácia	94,5 (89,3 – 99,7)
Valor Preditivo Positivo	100 (100,0 – 100,0)
Valor Preditivo Negativo	89,2 (79,2 – 99,2)

Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

Na Tabela 3, foi analisada a concordância entre os resultados encontrados pelo exame citológico ( $p < 0,001$ ) e colposcópico ( $p < 0,001$ ) com o anatomopatológico, tendo correlação estatisticamente significativa em ambas. Dessa forma, pacientes que apresentaram ASCUS ou LIE-BG na citologia e/ou colposcopia, se relacionaram com resultado histológico benigno no anatomopatológico e pacientes que apresentaram ASC-H ou LIE-AG na citologia e/ou colposcopia, se relacionaram com resultado histológico maligno no anatomopatológico. De acordo com Landis e Koch 1977, o coeficiente Kappa<sup>14</sup>

apresentou uma amostra “razoável” para o exame citológico e “quase perfeito” para o exame colposcópico.

Tabela 3. Concordância entre os testes diagnósticos de citologia e colposcopia quando comparados ao exame anatomopatológico de mulheres submetidas à colposcopia atendidas em uma clínica particular da cidade de Criciúma/SC de 2015 a 2020.

	Anatomopatológico, n (%)		Kappa	Valor-p
	NIC I	NIC II/III		
<b>Citologia</b>				
ASCUS ou LIEBG	31 (93,9)*	21 (52,5)	0,395	<0,001 <sup>b</sup>
ASCH ou LIEAG	2 (6,1)	19 (47,5)*		
<b>Colposcopia</b>				
Sugestivo de LIEBG	33 (100,0)*	4 (10,0)	0,891	<0,001 <sup>b</sup>
Sugestivo de LIEAG	0 (0,0)	36 (90,0)*		

ASC-US: Células Escamosas Atípicas de Resultado Indeterminado Possivelmente Não Neoplásico; ASC-H: Células Escamosas Atípicas de Resultado Indeterminado Não Podendo Excluir Lesão Intraepitelial De Alto Grau; LIE-BG: Lesão Intraepitelial de Baixo Grau; LIE-AG: Lesão Intraepitelial de Alto Grau; NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical.

<sup>b</sup>Valores obtidos a partir do Teste Qui-quadrado de Pearson.

\*Valores significativos após análise de resíduo.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

## DISCUSSÃO:

De acordo com os resultados deste estudo, 97,5% das pacientes foram completamente assintomáticas para Lesão Intraepitelial de Alto e Baixo Grau e suas variantes, independentemente do grau da lesão intraepitelial. Os únicos sinais manifestados foram o corrimento vaginal e o sangramento vaginal, ocorridos separadamente em apenas duas pacientes. Os demais possíveis sintomas descritos pela Literatura Febrasgo<sup>13</sup>, que seriam dispareunia, sinusorragia e dor pélvica, não estiveram presentes. A prevalência do quadro assintomático na grande maioria das pacientes está de acordo com a própria Febrasgo<sup>13</sup>, que ressalta que a sintomatologia poderia estar presente quando houvesse carcinoma invasivo, mas que nas lesões precursoras seriam pouquíssimo frequentes. Segundo Stumbar et al<sup>15</sup>, nos estágios primários do câncer de colo de útero, as pacientes são geralmente assintomáticas, mas caso haja ocorrência de sintomas, os mais comuns são sangramento vaginal e sinusorragia. Corrimento vaginal também pode ocorrer, embora menos frequentemente que os dois primeiros. Tais achados estão em concordância com os resultados encontrados na amostra desta pesquisa e reafirmam a importância do rastreamento anual com o exame Papanicolau, uma vez que embora não haja sintomas, estes jamais devem ser esperados para que haja suspeita de Câncer cervical, pois ele já pode estar ocorrendo.

Quanto a idade média das pacientes de até 25 anos, seria aos 21 anos o momento mais prevalente para a apresentação das atipias celulares decorrentes de HPV carcinogênico. O Ministério da Saúde<sup>16</sup> preconiza que o rastreamento

com o exame Papanicolau seja feito a partir dos 25 anos de idade, independentemente da idade do início da atividade sexual. Isso porque apenas 0,1% dos casos de câncer de colo de útero são detectados antes dos 20 anos (com exceção de mulheres HPV-positivo).<sup>9,3</sup> Porém, uma vez que a infecção pelo vírus do tipo carcinogênico é quase sempre assintomática, a paciente que não realiza rastreio por estar abaixo da faixa etária preconizada – mesmo sendo sexualmente ativa – não teria como saber ser HPV-positivo. Então, a paciente estaria sob maior risco de desenvolver câncer cervical justamente por não conseguir identificar as lesões precursoras por meio do rastreio.

No que se refere aos possíveis resultados do exame citológico, a atipia celular mais encontrada foi LIE-BG, mesmo resultado observado por Carestiato et al<sup>17</sup> ao analisar uma amostra de 1824 pacientes que realizaram o exame Papanicolau de rotina. Tal desfecho demonstra a alta prevalência da infecção pelo vírus HPV e como a lesão de caráter benigno é mais comum do que as demais, incluindo “achados normais” que, no trabalho de Carestiato et al<sup>17</sup> foram manifestados apenas por 151 pacientes, contrastando com LIE-BG, observado em 476 pacientes. Com relação aos resultados da citologia em concordância com o anatomopatológico, percebe-se que comparados os achados benignos em ambos os exames, houve concordância de 93,9%, o que já era esperado uma vez que a especificidade encontrada foi de 93,9% (IC95% 85,8 – 100,0) e o valor preditivo positivo encontrado foi de 90,5% (IC95% 77,9 – 100,0). Porém, quando comparados resultados benignos na citologia com resultados malignos no anatomopatológico, verificou-se concordância de 52,5%, pactuando com o valor preditivo negativo do exame de apenas 59,6% e sensibilidade de 47,5% (IC95% 32,0 – 63,0). Quando comparados os achados malignos em ambos os exames, houve concordância de 47,5%. Este achado está de acordo com o estudo proposto por Carvalho et al<sup>18</sup>, em que apresenta uma frequência maior de resultados benignos no anatomopatológico quando provenientes de um resultado citológico de ASC-US ou LIE-BG, e frequência maior de resultados malignos no anatomopatológico quando provenientes de um resultado citológico de ASC-H ou LIE-AG.

Com relação aos achados do exame colposcópico e possível concordância com o anatomopatológico, observou-se que a colposcopia é muito mais assertiva para distinguir lesão benigna de maligna do que a citologia. Para os resultados colposcópicos de LIE-BG, 100% concordaram com os achados anatomopatológicos, demonstrando patologia de caráter benigno. Resultado semelhante foi encontrado por Durdi et al<sup>19</sup> em sua pesquisa, cujos 51 achados colposcópicos sugestivos de LIE-BG foram classificados como NIC I pelo anatomopatológico, enquanto que somente três resultados LIE-BG na colposcopia se mostraram como NIC II/III após a biópsia.

No que diz respeito ao seguimento preconizado pelo Ministério da Saúde<sup>16</sup>, quando obtém-se resultado citológico de ASC-US ou LIE-BG, indica-se nova citologia em 3 anos. No entanto, o presente estudo demonstrou que uma média de 40% das pacientes diagnosticadas com ASC-US ou LIE-BG em exame Papanicolau, obtiveram resultado anatomopatológico de NIC II/III. Isso, então,

reforça a necessidade de – na prática clínica – dar seguimento com colposcopia às pacientes com tais apresentações citológicas.

Diante do exposto, conclui-se que a paciente clássica abaixo de 25 anos com alterações na colposcopia teria em média 21 anos, seria assintomática e apresentaria LIE-BG nos exames citológico e colposcópico e NIC II/III no diagnóstico final feito pelo anatomopatológico. Embora o exame Papanicolau não possua sensibilidade muito alta, sua importância está em identificar quaisquer alterações que possam meramente sugerirem malignidade, possibilitando seguimento à pesquisa com o exame colposcópico e anatomopatológico para melhor identificar e confirmar a lesão suspeita antes que esta se torne invasiva. Assim, reforça-se a necessidade do rastreio anual feito pelo exame Papanicolau em todas as mulheres a partir do início da atividade sexual.

## REFERÊNCIAS:

1. Stratton KL, Culkin DJ. A Contemporary Review of HPV and Penile Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2016;30(3):245-9.
2. Mitra, A.; Tzafetas, M.; Lyons, D.; Fotopoulou, C.; Paraskevidis, E.; Kyrgiou, M. Cervical intraepithelial neoplasia: screening and management. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2016;77(8):C118-23. doi: 10.12968/hmed.2016.77.8.C118.
3. Wright TC Jr, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med*. 2003;348(6):489-90. doi: 10.1056/NEJMp020178.
4. Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N *et al*. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(7):453-9. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70158-5.
5. Hu Z, Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. *Cancer Med*. 2018;7(10):5217-5236. doi: 10.1002/cam4.1501
6. Andrae B, Andersson TM, Lambert PC, Kemetli L, Silfverdal L, Strander B *et al*. Screening and cervical cancer cure: population based cohort study. *BMJ*. 2012;344:e900. doi: 10.1136/bmj.e900.
7. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S *et al*. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1928-43. doi: 10.1056/NEJMoa061760.
8. Tjalma W. HPV negative cervical cancers and primary HPV screening. *Facts Views Vis Obgyn*. 2018;10(2):107-113.

9. Howlader N., Noone AM., Krapcho M., Miller D., Brest A., Yu M. *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/), based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020.
10. Chen HC, Schiffman M, Lin CY, Pan MH, You SL, Chuang LC *et al.* Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(18):1387-96. doi: 10.1093/jnci/djr283.
11. Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, Ruffing-Kullmann B. The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytol.* 1991;35(1):8-14.
12. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM *et al.* HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1385-94. doi: 10.1056/NEJMoa0808516.
13. Silva, A. Tratado de Ginecologia Febrasgo. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.
14. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.
15. Stumbar SE, Stevens M, Feld Z. Cervical Cancer and Its Precursors: A Preventative Approach to Screening, Diagnosis, and Management. *Prim Care.* 2019;46(1):117-134. doi: 10.1016/j.pop.2018.10.011.
16. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. *Rev. Atual.* 2016; 2:1-118.
17. Carestiato FN, Silva KC, Dimetz T, Oliveira LH, Cavalcanti SM. Prevalence of human papillomavirus infection in the genital tract determined by hybrid capture assay. *Braz J Infect Dis.* 2006;10(5):331-6. doi: 10.1590/s1413-86702006000500006.
18. de Carvalho SH, Rosa DAN, Santos ALF, de Medeiros APP. Description of Referrals for Colposcopy in a Hospital in Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(3):140-145. doi: 10.1055/s-0040-1708886.
19. Durdi GS, Sherigar BY, Dalal AM, Desai BR, Malur PR. Correlation of colposcopy using Reid colposcopic index with histopathology- a prospective study. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2009;10(4):205-7.