

ANÁLISE DE CAPTURAS HÍBRIDAS PARA HPV EM MULHERES COM LESÃO INTRAEPITELIAL CERVICAL: UM ESTUDO OBSERVACIONAL

ANALYSIS OF HYBRID CAPTURES FOR HPV IN WOMEN WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL LESION: AN OBSERVATIONAL STUDY

Mirelly Meister Arnold Rufino ^{1*}; Thaís Marson Meneguzzo ¹; Luana Amboni Canela ²; Elizandra Ross Martins ¹

1. Universidade do Extremo Sul Catarinense, Acadêmica de Medicina. 2. Universidade do Extremo Sul Catarinense, Médica especialista em patologia professora e pesquisadora do Curso de Medicina.

* <mailto:mirellyarnold@gmail.com>

Editor Associado: André Luís e Silva Evangelista

RESUMO

INTRODUÇÃO: Sabe-se que a presença do HPV está intimamente relacionada ao desenvolvimento de lesões intraepiteliais cervicais. A fim de identificar a presença viral no organismo, utiliza-se a busca pelo DNA-HPV por meio do exame de captura híbrida. **METODOLOGIA:** Foi a busca de dados secundários através da análise dos laudos de captura híbrida positiva para HPV, bem como do exame anatomopatológico sugestivo de lesão intraepitelial cervical. As variáveis utilizadas foram idade da paciente, laudo da captura híbrida e laudo do exame anatomopatológico. **RESULTADO:** A média de idade das pacientes estudadas foi de 30,14 anos, sendo que mulheres com lesão de alto grau tiveram média de idade maior. Quanto ao exame anatomopatológico, a maioria das mulheres tiveram lesão de baixo grau. O HPV de alto risco foi mais prevalente tanto nas mulheres com lesão de baixo grau quanto nas com lesão de alto grau. A sensibilidade da captura híbrida foi de 62,2%, especificidade de 28,9% e o valor preditivo negativo de 63,2%. **DISCUSSÃO:** Os resultados obtidos foram inferiores aos da literatura, mas corroboram as diretrizes vigentes. **CONCLUSÃO:** O estudo sugere que a captura híbrida seja utilizada como método auxiliar ao diagnóstico e seguimento de mulheres com lesões cervicais.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias do Colo do Útero; Lesão Intraepitelial Escamosa; Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau.

ABSTRACT

INTRODUCTION: It is known that the presence of HPV is closely related to the development of cervical intraepithelial lesions. In order to identify the viral presence in the organism, the search for DNA-HPV is used through the hybrid capture test. **METHODOLOGY:** the search for secondary data was carried out through the analysis of reports of positive hybrid capture for

HPV, as well as the anatomopathological examination suggestive of cervical intraepithelial lesion. The variables used were the patient's age, hybrid capture report and anatomopathological examination report. **RESULTS:** The mean age of the studied patients was 30.14 years, and women with high-grade lesions had a higher mean age. As for the anatomopathological examination, most women had low-grade lesions. High-risk HPV was more prevalent both in women with low-grade and high-grade lesions. The sensitivity of the hybrid capture was 62.2%, specificity 28.9% and negative predictive value 63.2%. **DISCUSSION:** The results obtained were lower than those in the literature, but they corroborate the current guidelines. **CONCLUSION:** The study suggests that hybrid capture be used as an auxiliary method for the diagnosis and follow-up of women with cervical injuries.

KEYWORDS: Uterine Cervical Neoplasms; Intraepithelial Lesion; High Grade Squamous Intraepithelial Lesions.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero (CCU) é um dos cânceres mais frequentes e letais na população feminina¹. Estimativas globais projetam uma incidência de até 720.415 novos casos e 394.905 mortes em 2025, o que significa 36% e 44% 3 de incremento global em novos casos e óbitos, respectivamente². O papiloma vírus humano (HPV) é o principal agente envolvido na etiologia desse câncer³. A maioria das infecções são transientes e costumam desaparecer espontaneamente em menos de dois anos, sendo eliminado pela imunidade do hospedeiro³. No entanto, em 20 a 30% as infecções causadas pelo HPV são persistentes e de alto risco e, em 1 a 2% ocorre o desenvolvimento do CCU⁴.

Os citologistas Koss e Melsels, começaram os estudos sobre as alterações causadas pelo HPV no ano de 1957 e, por meio destes estudos, eles caracterizaram as infecções provocadas por este vírus em displasias leves, moderadas ou acentuadas. Em 1967, foi alterado o termo displasia para Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), denominando-as como NIC I, NIC II e NIC III, incluindo à última os carcinomas in situ⁵. Em contrapartida, desde 2001 utilizase a classificação de Bethesda, dividindo as lesões em intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) e intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), a qual engloba, também, o adenocarcinoma in situ. Além disso, quando não se consegue determinar o tipo de lesão, são classificadas em células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásico (ASC-US) e em células escamosas atípicas não sendo possível excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H)⁶.

As lesões intraepiteliais cervicais de baixo grau são associadas a anormalidades citológicas e histológicas caracterizadas, inicialmente, por coilocitose e células diferenciadas limitadas ao terço inferior do epitélio celular. Por outro lado, as lesões intraepiteliais de alto grau são

manifestadas pela menor diferenciação, pelo aumento das mitoses e por alterações na estrutura do núcleo celular⁷.

Neste contexto, o CCU tem uma longa fase de detecção pré-clínica, que consiste em lesões pré-cancerosas de progressão lenta. Tais lesões são classificadas como alto grau e adenocarcinoma in situ, causadas, principalmente, por infecção persistente pelos tipos oncogênicos do HPV, destacando-se o subtipo 16 e 18⁸. Tendo em vista o alto impacto na saúde da mulher, o rastreamento é oferecido para identificação de precursores que podem ser tratados, a fim de evitar a progressão para CCU. Métodos de triagem usados hoje incluem a citologia cervical, inspeção visual com ajuda com ácido acético 4 (VIA) e os testes para detecção do DNA do HPV. Esses testes podem ser usados sozinhos ou em uma sequência⁹.

A triagem feita pela citologia é uma técnica efetiva e traz benefícios no diagnóstico precoce do câncer do colo do útero. Porém, atualmente, testes que detectam o DNA do HPV, como o método de captura híbrida, estão em estudo como possíveis métodos de rastreamento, pois são mais sensíveis se comparados à citologia¹⁰. A sensibilidade do método de captura híbrida com o DNA de HPV de alto risco (HR-HPV) é de aproximadamente 96% e 95,3% para lesões intraepiteliais de alto grau (NIC 2) e elevado grau 3 (NIC 3), respectivamente¹⁰. Além disso, a carga viral do HPV, medida por técnicas de biologia molecular, pode antever a progressão da lesão cervical. Dessa forma, o risco para o desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e de CCU, aumenta com a carga viral, podendo servir de triagem para mulheres positivas para HPV de alto risco¹¹.

Os dados referentes a correlação histopatológica com achados da captura híbrida no estudo do câncer cervical são escassos. Portanto, a fim de contribuir com a comunidade científica e dispor de mais dados para análise futura, o objetivo do presente estudo foi avaliar capturas híbridas em mulheres com lesão intraepitelial cervical e

comparar com os resultados obtidos de laudos anatomopatológicos em um centro médico de patologia diagnóstica do sul do Brasil.

METODOLOGIA

O delineamento do presente estudo é de caráter observacional analítico transversal com coleta de dados secundários e abordagem quantitativa. A pesquisa foi realizada entre os anos de 2021 e 2022 em um centro clínico de patologia diagnóstica privado no município de Criciúma-SC e aprovada pelo comitê de ética em Pesquisa e Humanos da Universidade do Extremo Sul Catarinense sob parecer número 5.502.204.

Foram avaliados laudos de exames de capturas híbridas de mulheres com lesão intraepitelial cervical sendo incluídos no trabalho apenas aqueles advindos de mulheres com idade igual ou superior a 18 anos e positivos para HPV. Foram excluídos do trabalho os laudos negativos para HPV e/ou cujas mulheres não possuíam resultado anatomopatológico de lesão cervical.

Os dados secundários foram coletados no centro clínico e organizados em planilhas do software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 21.0. A variável quantitativa (idade) foi expressa por meio de média e desvio padrão e as variáveis qualitativas (propriedade dos testes utilizados e resultados dos exames) por meio de frequência e porcentagem.

Buscou-se minimizar o risco de viés de informação da coleta de dados inerente ao delineamento do estudo, com a avaliação de dados realizados por mais de um operador.

As análises inferenciais foram realizadas com um nível de significância $\alpha = 0,05$, ou seja, intervalo de confiança de 95%. A avaliação da idade quanto à normalidade foi investigada por meio da aplicação dos testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov. A comparação das médias de idade entre as categorias das variáveis dicotômicas (captura híbrida e biópsia) foi realizada por meio da aplicação do teste U de Mann-Whitney.

A avaliação da concordância entre captura híbrida e biópsia foi realizada por meio do cálculo do coeficiente kappa. O cálculo de sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo e acurácia foi realizado para a captura híbrida considerando a biópsia como padrão-ouro.

RESULTADOS

Dos 310 laudos de resultado de exames realizados no centro médico de patologia diagnóstica, foram incluídos no trabalho 120, sendo excluídos 190 laudos negativos para

HPV e/ou cujas mulheres não possuíam resultado anatomopatológico de lesão cervical.

TABELA 1. Perfil de capturas híbridas para HPV de mulheres com lesão intraepitelial cervical atendidas em um centro médico de patologia.

	Média \pm DP, n (%) n = 120	IC (95%)
Idade (anos)	30,14 \pm 6,79	28,92 – 31,37
Captura híbrida		
HPV Baixo risco	38 (31,67)	-
HPV Alto risco	82 (68,33)	-
Biópsia	83 (69,17)	-
Lesão Baixo grau	37 (30,83)	-
Lesão Alto grau ou ca		-

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

O perfil de capturas híbridas para HPV em mulheres que possuem lesão intraepitelial cervical foram descritas na Tabela 1. Foram expostos laudos de captura híbrida e de exame anatomopatológico cervical de 120 pacientes. A média de idade encontrada nas pacientes foi de 30,14 \pm 6,79 anos (IC 95% 28- 31,27).

Ainda na Tabela 1, a presença do DNA HPV foi classificada quanto ao seu potencial de risco para o desenvolvimento do câncer de colo uterino, sendo que 68,33% dos laudos apresentaram DNA HPV de alto risco carcinogênico. Ademais, quanto ao padrão anatomopatológico das lesões intraepiteliais cervicais encontrados no exame de biópsia do colo uterino, verificou-se 30,83% 6 tiveram o resultado de lesão de alto grau alto grau (HSIL) ou neoplasia cervical.

Em outro ângulo, a correlação entre idade, biópsia e captura híbrida para HPV foi referida na Tabela 2. No que se tange à captura híbrida, mulheres com HPV de baixo risco tiveram a média de idade de 29,97 \pm 6,19 anos, enquanto as com HPV de alto risco, 30,22 \pm 7,08 anos ($p = 0,758$). Em relação ao exame anatomopatológico, mulheres com lesão de baixo grau (LSIL) possuíam a média de idade de 29,19 \pm 6,33 anos e mulheres com lesão de alto grau ou câncer 32,30 \pm 7,34 anos ($p = 0,052$).

TABELA 2. Correlação entre idade, biópsia e capturas híbridas para HPV de mulheres com lesão intraepitelial cervical atendidas em um centro médico de patologia.

	Idade (anos), Média ± DP	Valor-p†
Captura híbrida		
HPV Baixo risco	29,97 ± 6,19	0,758
HPV Alto risco	30,22 ± 7,08	
Biópsia		
Lesão Baixo grau	29,19 ± 6,33	0,052
Lesão Alto grau ou ca	32,30 ± 7,34	

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

†Valores obtidos após aplicação do teste U de Mann-Whitney.

Na Tabela 3 foram avaliadas as propriedades do teste diagnóstico de captura híbrida para HPV em mulheres com lesão intraepitelial. Observou-se que a sensibilidade do teste molecular foi de 62,2% (IC 95% 46,5 - 77,8) e a especificidade 28,9% (IC 95% ,2 - 38,7). O valor preditivo positivo foi de 28,0% (IC 95% 18,3 - 37,8) e o valor preditivo negativo 63,2% (IC 95% 47,8 - 78,5). A acurácia foi de 39,2% (IC 95% 30,4 - 47,9).

TABELA 3. Propriedades do teste diagnóstico de capturas híbridas para HPV de mulheres com lesão intraepitelial cervical atendidas em um centro médico de patologia.

	%	IC (95%)
Sensibilidade	62,2	46,5 – 77,8
Especificidade	28,9	19,2 – 38,7
Valor Preditivo Positivo	28,0	18,3 – 37,8
Valor Preditivo Negativo	63,2	47,8 – 78,5
Acurácia	39,2	30,4 – 47,9

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

A correlação e concordância entre os exames de captura híbrida e anatomopatológico e foram descritos na Tabela 4. Das mulheres que possuíam LSIL, 71,1% apresentaram DNA HPV de alto risco na captura híbrida. Enquanto naquelas que possuíam HSIL ou câncer, 61,2% um DNA HPV de alto risco presente (Kappa = -0,067; valor-p = 0,332).

TABELA 4. Concordância entre biópsia e capturas híbridas para HPV de mulheres com lesão intraepitelial cervical atendidas em um centro médico de patologia.

	Biópsia, n(%)		Kappa	Valor-p†
	Baixo grau	Alto Grau ou câncer		
Captura híbrida				
Baixo risco	24 (28,9)	14 (37,8)	-0,067	0,332
Alto risco	59 (71,1)	23 (61,2)		

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

†Valor obtido após aplicação do teste de significância estatística para o coeficiente de concordância kappa.

DISCUSSÃO

No presente estudo, foram analisadas apenas mulheres cujas capturas híbridas foram positivas para HPV e buscou-se correlacionar a classificação do papilomavírus com as lesões encontradas no anatomopatológico. Foi observado que mais mulheres (83) possuíam LSIL se comparado com HSIL no exame anatomopatológico. Isso pode ser explicado, pois conforme indica a literatura, a menor parte das lesões evoluem para CCU⁴. É relatado também, que entre as que possuem ASC-US no citopatológico, apenas 10% a 20% apresentam algum grau variável de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), que são lesões precursoras de CCU^{12,13}. Todavia, uma pequena parcela pode evoluir para lesões intraepiteliais no anatomopatológico e, por conta disso, o teste de captura híbrida para o HPV pode trazer benefício clínico, principalmente, na estratificação adicional de mulheres HR-HPV+ com ASC-US para encaminhar para a realização da colposcopia^{14,15}.

Outro aspecto, é que a avaliação dessas mulheres também depende de estratégias subsequentes e das frequências de triagem. Fato demonstrado pela diretriz da American Cancer Society (ACS) sobre rastreamento para detecção precoce de lesões pré-cancerosas do CCU. No estudo, especialistas ajudaram a desenvolver as novas recomendações de triagem com base em uma revisão sistemática das evidências disponíveis para a Organização de Diretrizes De 2009 a 2011, o ACS, ASCCP^{12,16}.

Por outro lado, o fator tempo na progressão da lesão foi abordado por um estudo envolvendo 12.527 mulheres, com média entre 32 e 38 anos. Na pesquisa, os grupos foram randomizadas para teste duplo de HPV e citologia, ou para citologia com amostras congeladas para futuros testes de HPV. Durante um tempo médio de acompanhamento de 11,07 anos, 886 lesões ASCUS e LSIL foram detectadas e foram estimadas as razões de taxa de incidência (IRRs) de lesões de baixo grau de acordo com o tipo de HPV. Assim, observou-se fortemente

a dependência do tempo de seguimento. O estudo sugeriu que, se não ocorrer reinfecção pelo HPV, os achados de ASCUS, com o passar do tempo, tentem a involuir^{17,18}. Portanto, o diagnóstico patológico ASC-US regride na maioria das pacientes¹⁷.

Neste trabalho foi visto que a idade, em anos, das pacientes com HPV de baixo risco foi menor que as pacientes com HPV de alto risco, embora não tenha sido estatisticamente significativo. Isso pode ser explicado pois a amostra do público-alvo estudado era composta por mulheres jovens. Nesse aspecto, a diferença de idade pode se relacionar com o fato de que em mulheres jovens a maioria das infecções por HPV são mais fortemente combatidas e costumam desaparecer espontaneamente em menos de dois anos, devido a capacidade imunológica do hospedeiro⁴.

A literatura também sugere que a realização do teste de captura híbrida em pacientes mais jovens pode se relacionar com maior número de resultados falso-positivos¹⁵, conforme exposto no estudo realizado pelo Serviço Preventivo dos Estados Unidos na triagem para o CCU. Na pesquisa, reforçou-se que em mulheres jovens são encontrados poucos casos de câncer, por conta de estudos epidemiológicos e da história natural da doença¹⁵.

Casos de resultados positivo para o HPV-DNA quando não há lesão intraepitelial cervical em mulheres abaixo de 30 anos também foi evidenciado por outros pesquisadores^{16,18}. No estudo elaborado por quase 40 especialistas, entre eles, ginecologistas com reconhecida experiência no assunto, e representantes de instituições envolvidas no rastreamento do CCU e no acompanhamento de exames de rastreamento anormais, buscou atualizar as recomendações publicadas anteriormente com base nas melhores evidências disponíveis¹⁶. Deste modo, observou-se que o teste para HPV é recomendado como rastreamento organizado para identificar possíveis lesões precursoras ou CCU assintomático especialmente em mulheres após os 30 anos de idade, e pode ser realizado a cada 5 anos¹⁶.

Acredita-se, pois, que a idade da paciente interfira na sensibilidade e a especificidade do teste molecular. Este fato pode explicar a sensibilidade obtida neste trabalho de 62,2%, abaixo do encontrado em outros estudos¹⁷. Outro fator possivelmente determinante para o valor de sensibilidade encontrado é que no presente estudo a maioria das mulheres possuíam lesão de baixo grau no anatomopatológico, enquanto a literatura aponta maior sensibilidade do teste molecular em pacientes com lesão de alto grau, chegando a 96%¹⁴.

Assim, a sensibilidade da captura híbrida permite acreditar ser um exame benéfico como método de rastreio adicional e redução de encaminhamentos desnecessários para colposcopia, conforme prevê a literatura^{18,19,20,21}. Todavia, o resultado obtido neste trabalho vai de encontro a estudos que sugerem que maior sensibilidade da captura se comparado com o citopatológico²¹.

De acordo com o estudo de Noel e Simon a técnica molecular para detecção de HR-HPVs pode apresentar múltiplas limitações e ser influenciada pela forma de coleta e pela possibilidade de que a regressão da infecção pelo HPV possa preceder a regressão das lesões histológicas. Assim, os achados deste estudo se encontram de acordo com a literatura quanto o exame de captura híbrida poder apresentar-se negativo para HR-HPV em mulheres com lesão de alto grau, podendo acarretar diagnósticos imprecisos¹⁸. Portanto, os resultados obtidos corroboram com a conduta do rastreio do CCU prevista pelo Ministério da Saúde. Em cujas diretrizes não recomendam como método rotineiro e suficiente de rastreio do CCU²².

A diretriz de Recomendações para o uso de testes de DNA-HPV no rastreamento do CCU no Brasil sugere que a captura híbrida possui elevado valor preditivo negativo. Ao passo que, quando o HPV-DNA oncogênico é 9 indetectável, a ocorrência de lesões precursoras ou câncer cervical é muito improvável¹⁶. Assim como Flora et al em cujo estudo observou o valor preditivo negativo de 98,7% para HR-HPV em lesões de baixo grau. Portanto, o presente estudo obteve valor preditivo negativo (63,2%) mais modesto se comparado com a literatura¹⁰.

Nesta pesquisa, todas as mulheres estudadas foram positivas para HPV (alto ou baixo risco). Viu-se que o HPV de alto risco foi mais prevalente tanto nas mulheres com lesão de baixo grau quanto nas com lesão de alto grau. O que demonstra a relação causal entre o HPV e lesões precursoras do CCU, já bem estabelecida na literatura¹⁰.

Embora as diretrizes brasileiras não recomendem o uso rotineiro de rastreamento do DNA do HPV, alguns países, como o Estados Unidos, recomendam utilizá-lo na investigação da citologia cervical ASC-US ou de ASCH, em diagnósticos discordantes ou em coteste com investigação citológica em mulheres com 30 anos ou mais a cada cinco anos^{16,19}.

LIMITAÇÕES

Este estudo apresentou limitações intrinsecamente relacionadas a estudos observacionais. A concordância direta entre o exame de captura híbrida e o resultado anatomopatológico pode ser comprometida devido a presença de variáveis imensuráveis, tais como: tempo em que a paciente contraiu o vírus; idade da paciente;

competência imunológica da paciente; e o momento em que foi identificada a lesão na biópsia. Sabe-se que as lesões causadas por HPV de alto risco possuem caráter progressivo, ou seja, se o exame anatomopatológico for realizado precocemente (enquanto lesão for de baixo grau) pode interferir na concordância com a captura híbrida positiva para HPV de alto risco. Outrossim, a sensibilidade e a especificidade de ambos os exames também podem acarretar diagnósticos imprecisos. Por fim, a interpretação dos achados também pode ser limitada pelo tamanho da amostra.

CONCLUSÃO

No presente estudo observou-se a presença do DNA HPV de baixo e de alto risco em mulheres com diferentes graus de lesão intraepitelial cervical. Entretanto, não houve concordância significativa entre os exames de captura 10 híbrida e anatomopatológico. Os resultados obtidos podem ter sido influenciados pelo número da amostra, idade das pacientes e estágio da lesão cervical. Outrossim, o teste molecular não deve ser utilizado como único método de rastreio, porém mostra-se um instrumento auxiliar no diagnóstico e seguimento das lesões cervicais. Novos estudos sobre captura híbrida e sua relação com lesões cervicais são recomendados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os pesquisadores afirmam que não há conflitos de interesse nesta pesquisa.

FINANCIAMENTO

O financiamento deste trabalho foi realizado por meios próprios dos autores

REFERÊNCIAS

1. Silva IN de CJAG da, Câncer (Brasil) IN de, INCA. Parâmetros Técnicos para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero [Internet]. INCA; 2019 [citado 31 de maio de 2023]. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/3757>
2. Gavi report. Vaccine [Internet]. 20 de novembro de 2012 [citado 31 de maio de 2023];30:D1–83. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X12014351>
3. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. The Lancet [Internet]. setembro de 2013 [citado 30 de maio de 2023];382(9895):889–99. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613600227>
4. Sasagawa T, Takagi H, Makinoda S. Immune responses against human papillomavirus (Hpv) infection and evasion of host defense in cervical cancer. Journal of Infection and Chemotherapy [Internet]. 2012 [citado 30 de maio de 2023];18(6):807–15. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1341321X12702040>
5. Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. Pathol Annu. 1973;8:301–28.13
6. Almeida CMC, Souza AN, Bezerra RS, Lima FLO, Izabel TDSS. Principais fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer de colo do útero, com ênfase para o Papilomavírus humano (Hpv): um estudo de revisão. RSD [Internet]. 7 de janeiro de 2021 [citado 30 de maio de 2023];10(1):e19810111634. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/11634>
7. Koeneman MM, Kruitwagen RF, Nijman HW, Slangen BF, Van Gorp T, Kruse AJ. Natural history of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a review of prognostic biomarkers. Expert Review of Molecular Diagnostics [Internet]. 3 de abril de 2015 [citado 30 de maio de 2023];15(4):527–46. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737159.2015.1012068>
8. Sankaranarayanan R. Screening for cancer in low- and middle-income countries. Annals of Global Health [Internet]. 13 de dezembro de 2014 [citado 30 de maio de 2023];80(5):412. Disponível em: <https://annalsofglobalhealth.org/articles/10.1016/j.aogh.2014.09.014>
9. Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, Mustafa AA, Wiercioch W, Kehar R, et al. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. International Journal of Gynecology & Obstetrics [Internet]. março de 2016 [citado 30 de maio de 2023];132(3):259–65. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.ijgo.2015.07.024>

10. Adorno FA, Lousada DCF, Coelho KMPA, França PHC. The usefulness of high-risk HPV hybrid capture in patients with squamous cell atypia in cervical cytological examination. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [Internet]. 2020 [citado 30 de maio de 2023];56(1). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1676-2444.2020000614>
11. Depuydt CE, Criel AM, Benoy IH, Arbyn M, Vereecken AJ, Bogers JJ. Changes in type-specific human papillomavirus load predict progression to cervical cancer. *J Cell Mol Med* [Internet]. dezembro de 2012 [citado 30 de maio de 2023];16(12):3096–104. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1582-4934.2012.01631.x>
12. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American cancer society, american society for colposcopy and cervical pathology, and american society for clinical pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* [Internet]. abril de 2012 [citado 31 de maio de 2023];137(4):516–42. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcp/articlelookup/doi/10.1309/AJCPTGD94EVRJSJCG>
13. Ndifon CO, Al-Eyd G. Atypical squamous cells of undetermined significance. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 31 de maio de 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557739/>
14. Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Dillner J. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a metaanalysis of the HPV test positivity rate. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* [Internet]. abril de 2009 [citado 31 de maio de 2023];13(4):648–59. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1582-4934.2008.00631.x>
15. Kulasingam SL, Havrilesky LJ, Ghebre R, Myers ER. Screening for cervical cancer: a modeling study for the us preventive services task force. *Journal of Lower Genital Tract Disease* [Internet]. abril de 2013 [citado 31 de maio de 2023];17(2):193. Disponível em: https://journals.lww.com/ijgt/Abstract/2013/04000/Screening_for_Cervical_Cancer_A_Modeling_Study.16.aspx
16. Zeferino LC, Bastos JB, Vale DBAP do, Zanine RM, Melo YLMF de, Primo WQSP, et al. Guidelines for hpv-dna testing for cervical cancer screening in Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet]. junho de 2018 [citado 31 de maio de 2023];40(06):360–8. Disponível em: <http://www.thiemeconnect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1657754>
17. Elfström KM, Smelov V, Johansson ALV, Eklund C, Naucler P, ArnheimDahlström L, et al. Long-term hpv type specific risks for ascus and lsil: a 14-year follow-up of a randomized primary hpv screening trial: long-term hpv type-specific risks for ascus/lsil. *Int J Cancer* [Internet]. 15 de janeiro de 2015 [citado 31 de maio de 2023];136(2):350–9. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.2894>
18. Noël JC, Simon P. Limitations on the detection rate of high-risk hpv by hybrid capture 2 methodology in high grade intraepithelial (Hsil) or atypical squamous cells-cannot exclude hsil (Asc-h) cytological lesions with proved cin2+. *Analytical Cellular Pathology* [Internet]. 2 de setembro de 2015 [citado 31 de maio de 2023];2015:e746502. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/acp/2015/746502/>
19. Stoler MH, Wright TC, Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL. High-risk human papillomavirus testing in women with asc-us cytology. *American Journal of Clinical Pathology* [Internet]. 1o de março de 2011 [citado 31 de maio de 2023];135(3):468–75. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcp/article/135/3/468/1766840>
20. Sauter JL, Mount SL, St. John TL, Wojewoda CM, Bryant RJ, Leiman G. Testing of integrated human papillomavirus mrna decreases colposcopy referrals: could a change in human papillomavirus detection methodology lead to more cost-effective patient care? *Acta Cytologica* [Internet]. 2014 [citado 31 de maio de 2023];58(2):162–6. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/358246>

21. Zhao C, Li Z, Nayar R, Levi AW, Winkler BA, Moriarty AT, et al. Prior highrisk human papillomavirus testing and papanicolaou test results of 70 invasive cervical carcinomas diagnosed in 2012: results of a retrospective multicenter study. Archives of Pathology & Laboratory Medicine [Internet]. fevereiro de 2015 [citado 31 de maio de 2023];139(2):184–8. Disponível em: <http://www.archivesofpathology.org/doi/abs/10.5858/arpa.2014-0028-OA>
22. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero [Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2018 [citado 31 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/diretrizes-brasileiraspara-o-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero>