

PREVENÇÃO DO CANCRO DO COLO DO ÚTERO

Carla Alves dos Santos

Serviço de Oncologia Médica, IPOFG Porto

Mestrado em Saúde Pública

carla.lmalves@gmail.com

O cancro do colo do útero apresenta um importante impacto na vida das mulheres em todo o mundo, pois, embora o cancro seja mais frequente em pessoas idosas, o cancro do colo do útero afecta maioritariamente mulheres jovens, em idade activa, entre 35 e 50 anos, muitas das quais com responsabilidades profissionais e familiares. São reportados, anualmente, na União Europeia, cerca de 34.000 novos casos e 16.000 mortes por cancro do colo do útero⁽¹⁾.

De todos os cancros, o cancro do colo do útero é o que apresenta um dos mais elevados potenciais de prevenção e cura, aquele que pode ser controlado com maior efectividade.

Na prevenção do cancro do colo do útero podem ser utilizadas estratégias de prevenção primária, através da vacinação, que tem como objectivo impedir a transmissão do agente (HPV-16 e -18), indispensável ao desenvolvimento da doença, e estratégias de prevenção secundária, através de um teste de rastreio (citologia ou teste de HPV), com o intuito de detectar as lesões pré-invasivas e impedir o aparecimento de cancro.

PALAVRAS-CHAVE: Cancro do colo do útero, prevenção do cancro do colo do útero, rastreio e vacinação.

Cervical cancer has a major impact on the lives of women worldwide. Although cancer is common in the elderly, cervical cancer mainly affects young women, between 35 and 50, many with work and family responsibilities. In the European Union, about 34,000 new cases and 16,000 deaths from cervical cancer are reported annually⁽¹⁾.

Within all cancers, cervical cancer is the one which can be most effectively controlled, having a great potential for prevention and cure.

Cervical cancer can be prevented through primary prevention strategies, through vaccination, which aims to prevent the transmission of the virus (HPV-16 and -18) necessary to the disease development, and secondary prevention strategies, through a screening test (Pap test or HPV), in order to detect pre-invasive lesions and prevent the onset of cancer.

KEYWORDS: Cervical cancer, prevention of cervical cancer, screening and vaccination.

INTRODUÇÃO

O cancro do colo do útero é o segundo cancro mais frequente no sexo feminino, sendo a terceira causa de morte por cancro na mulher. Em 2002 foram estimados cerca de 493.000 novos casos e 274.000 mortes, 80% dos casos, aproximadamente, ocorrendo em países em vias de desenvolvimento⁽²⁾. Em países em vias desenvol-

vimento ainda, menos de 50% das mulheres diagnosticadas com cancro do colo do útero sobrevivem para além de 5 anos, em contraste com a sobrevivência aos 5 anos em países desenvolvidos que é de cerca de 66%⁽³⁾. O cancro do colo do útero afecta maioritariamente mulheres jovens, sendo uma importante causa de anos de vida perdidos, tornando-se, desta forma, um proble-

ma de saúde pública que merece a maior atenção por parte dos profissionais de saúde.

Portugal apresenta uma das mais altas taxas de incidência de cancro do colo do útero da Europa Ocidental, com uma taxa de incidência de 14,8 por 100.000 mulheres e uma taxa de mortalidade de 4,9 por 100.000 mulheres em 2001, representando o quinto cancro mais frequente no sexo feminino (Figura 1)⁽⁴⁾.



O cancro do colo do útero resulta de uma proliferação anómala de células pertencentes à mucosa que reveste o canal cervical que, ao sofrerem transformações intra-epiteliais progressivas, podem evoluir para uma lesão cancerosa invasiva de uma forma progressiva (podendo levar até 30 anos)⁽⁶⁾.

O cancro do colo do útero pode ser apresentado fundamentalmente sob a forma de carcinoma espinocelular, que representa cerca de 90% a 95% de todos os cancros do colo do útero, ou sob a forma de adenocarcinoma, sendo este último mais difícil de detectar na fase pré-cancerosa.

As características das lesões pré-cancerosas determinam os vários graus de displasia ou neoplasia intra-epitelial cervical (*CIN*). Desta forma, na displasia ligeira, ou *CIN I*, a lesão é considerada pré-cancerosa, já que a presença de algumas células atípicas é tão localizada que não chegam a ocupar toda a espessura do epitélio cervical. Na displasia moderada, ou *CIN II*, é possível observar um maior número de células atípicas e uma conseqüente maior alteração da estrutura do epitélio

cervical, sendo, igualmente, considerada pré-cancerosa, já que não se procedendo ao seu oportuno tratamento poderá transformar-se, a médio ou longo prazo, num cancro. A displasia grave ou *CIN III*, por sua vez, corresponde precisamente a um cancro em fase inicial, no qual se observa a presença de células atípicas, e uma evidente alteração da estrutura do epitélio da mucosa cervical, apesar de a lesão se localizar essencialmente no epitélio. Esta fase é igualmente conhecida como carcinoma *in situ*, pois, não tendo invadido as camadas subjacentes, não se infiltrou nos tecidos adjacentes nem originou metástases⁽⁷⁾.

O risco de desenvolver cancro do colo do útero tem sido claramente demonstrado, através de estudos epidemiológicos, como fortemente influenciado por factores de comportamento sexual, como múltiplos parceiros sexuais e início precoce de relações sexuais⁽³⁾.

Nos anos 90, a epidemiologia e a biologia molecular estabeleceram uma relação causal entre a infecção persistente pelo Papiloma Vírus Humano (*HPV*) de alto risco e o cancro do colo do útero, tornando-se no primeiro cancro que tem sempre como causa necessária, embora não suficiente, um agente infeccioso⁽⁸⁾. A infecção pelo *HPV* é a doença sexualmente transmissível mais prevalente em todo o mundo, especialmente em mulheres jovens, sexualmente activas, estimando-se que cerca de 75% a 80% dos indivíduos sexualmente activos sejam infectados durante a vida⁽⁹⁾. Vários factores podem influenciar a progressão da infecção por *HPV* para cancro do colo do útero, que se centram essencialmente na susceptibilidade individual, na robustez da resposta imunológica e em outros factores complementares que modulam a resposta do hospedeiro. Desta forma, situações que comprometam essa imunidade, como tabagismo, infecção concomitante com outros microrganismos como Vírus Herpes Simples, *Chlamydia Trachomatis*, múltiplas infecções sexuais, desnutrição, qualquer situação associada à imunodeficiência (infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana), favorecem a persistência da infecção e a progressão para lesão epitelial^(10,11).

O *HPV* é responsável por uma das infecções por transmissão sexual mais prevalente a nível mundial. Até à data foram identificados mais de 200 tipos de *HPV*, dos quais cerca de 40 infectam, preferencialmente, o

trato anogenital: vulva, vagina, colo do útero, pênis e áreas perianais. Dentro destes, cerca de 15 são considerados tipos de *HPV* de alto risco, baseados na força da associação com o cancro do colo do útero e outros cancros anogenitais⁽¹²⁾.

O cancro do colo do útero é uma neoplasia maligna na qual as iniciativas de prevenção de saúde pública tiveram o maior sucesso⁽¹⁴⁾. As alterações citológicas, bem como as fases iniciais de cancro do colo do útero são, geralmente, assintomáticas. Este facto, associado ao longo período de progressão das lesões pré-cancerosas, passíveis de tratamento eficaz, poderá levar, se detectadas precocemente, a uma redução da incidência e, em última análise, da mortalidade⁽¹⁴⁾.

No controlo do cancro do colo do útero existem estratégias integradas que incluem a prevenção primária (prevenção da infecção por *HPV* e dos co-factores que aumentam o risco de cancro do colo do útero), secundária (detecção precoce de lesões pré-malignas) e terciária (diagnóstico, tratamento e cuidados paliativos para os casos avançados de doença).

A relação causal estabelecida entre a infecção persistente pelo papiloma vírus humano (*HPV*) de alto risco e o cancro cervical, tornando-o, como já se destacou, no primeiro cancro que tem sempre como causa necessária, embora não suficiente, um agente infeccioso, conduziu ao aparecimento de vacinas, dirigidas contra a infecção pelos *HPV*s de alto risco 16 e 18, responsáveis por cerca de 70-75% dos carcinomas cervicais. As medidas de prevenção primária do cancro do colo do útero, incluindo a utilização de vacinas que tenham na sua composição os genótipos adequados, permitem reduzir as infecções por *HPV* e contribuem para baixar a incidência de cancro do colo do útero e também de outros tipos de cancro provocados por *HPV*. A vacinação surge, assim, como mais uma arma no combate a esta doença oncológica. A vacinação foi aprovada pela Comissão Europeia em 2006, no entanto, no início de 2008 a vacinação para o *HPV* ainda não se encontra implementada em todos os países da União Europeia. Em Portugal a vacinação foi incluída no Programa Nacional de Vacinação em Outubro de 2008 para todas as raparigas com 13 anos de idade⁽¹⁵⁾. Recentemente, duas vacinas foram comercializadas (Gardasil® e Cervarix®).

Ambas as vacinas são constituídas por partículas semelhantes aos vírus (*virus like particles – VLP*), não infecciosas, produzidas por tecnologia de ácido desoxirribonucleico (*DNA*) recombinante e destinam-se à prevenção de infecções por *HPV*, incluindo infecções persistentes, lesões intra-epiteliais de baixo grau (*CIN I*), lesões precursoras do cancro (*CIN II/III*) e, finalmente, cancro do colo do útero⁽¹⁶⁾. Tanto a vacina bivalente (Cervarix®), desenvolvida contra os *HPV*-16 e -18 (responsáveis por 70 a 75% de casos de cancro do colo do útero, recorde-se), como a vacina tetravalente (Gardasil®), desenvolvida contra os *HPV*-16 e -18 e contra os *HPV*-6 e -11 (responsáveis por cerca de 90% de casos de verrugas genitais/condilomas) têm sido demonstradas como seguras e efectivas^(17, 18). Em mulheres sem indícios de exposição ou infecção com os genótipos de *HPV* que estão presentes na vacina, as duas vacinas mostram uma eficácia muito elevada, com mais de 90% de redução nos casos de infecção persistente e redução superior a 98% nas lesões do colo do útero de alto grau⁽¹⁹⁻²¹⁾, sendo eficazes nas faixas etárias entre os 15-26 anos⁽²²⁾.

O progressivo desenvolvimento de estratégias de prevenção primária deve coexistir com a prevenção secundária do cancro de colo do útero, através de programas de rastreio organizados, pois nenhuma das vacinas existentes confere protecção contra todos os *HPV* oncogénicos e o seu efeito só se verificará a médio/longo prazo⁽²³⁾. Além disso o impacto epidemiológico da vacinação só se começará a verificar dentro de 2-3 décadas. Desta forma, o desenvolvimento de programas de rastreio organizado do cancro do colo do útero é fundamental.

O rastreio do cancro do colo do útero começou com a introdução do teste de Papanicolaou em países desenvolvidos e constitui-se como, em grande parte, responsável pelo notável sucesso alcançado na prevenção deste tipo de cancro. A citologia cervical convencional é um teste desenvolvido nos anos 40 para detectar alterações citológicas e, hoje em dia, este método de rastreio constitui-se ainda uma parte importante na medicina preventiva da mulher⁽²⁴⁾.

O teste de citologia cervical convencional consiste basicamente na colheita de células do colo do útero com auxílio de uma espátula, que se colocam, posteriormente, numa lâmina para análise microscópica (Figura 2).

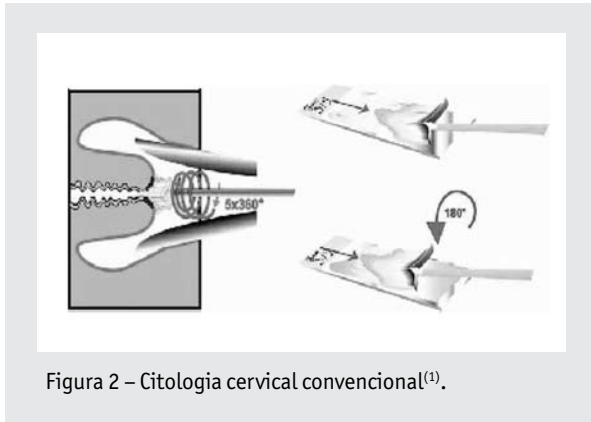


Figura 2 – Citologia cervical convencional⁽¹⁾.

A eficácia da citologia cervical convencional no rastreio do cancro do colo do útero nunca foi demonstrada em ensaios clínicos randomizados, no entanto, a evidência da sua efectividade é, actualmente, claramente aceite através de estudos observacionais⁽¹⁾. A citologia cervical apresenta uma grande variação na sensibilidade para detectar neoplasia do colo do útero. Em revisões de vários estudos a sensibilidade para detectar lesões neoplásicas intra-epiteliais cervicais de alto grau varia entre 47-62% e a especificidade entre 91-96%⁽²⁵⁻²⁷⁾. Em estudos desenvolvidos em países em desenvolvimento a sensibilidade da citologia cervical varia entre 31% e 78% e a especificidade entre 91% e 96%⁽²⁸⁾. Esta baixa sensibilidade tem sido atribuída a uma má recolha das amostras (em 5% a 10% das amostras), incorrecta preparação das amostras e erros de interpretação laboratoriais^(26,29). Contudo, o teste da citologia cervical convencional tem o potencial para reduzir o risco de cancro do colo do útero em 60% a 90% dentro de três anos⁽³⁰⁾, e a redução da incidência e mortalidade do cancro do colo do útero nos Estados Unidos e outros países desenvolvidos tem-se verificado, apesar da relativamente baixa sensibilidade deste método de rastreio⁽²⁷⁾.

A citologia em meio líquido (*LBC*) foi desenvolvida principalmente para melhorar a qualidade das amostras recolhidas do colo do útero, e é realizada sem a produção de esfregaços^(31,32) (Figura 3). Este processo visa a reduzir potencialmente duas importantes desvantagens da citologia convencional: a amostra relativamente pequena e não representativa de células, e os efeitos de outras substâncias como sangue, muco e outras células

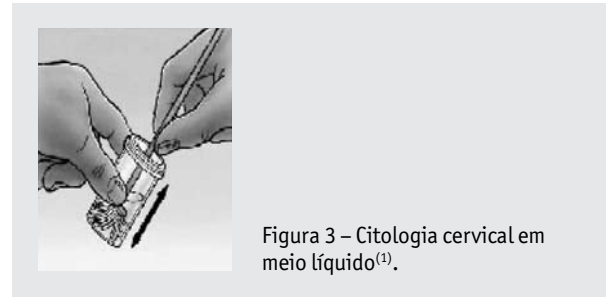


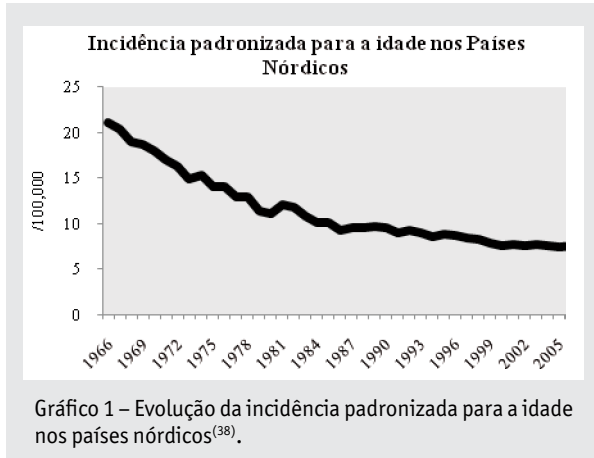
Figura 3 – Citologia cervical em meio líquido⁽¹⁾.

não-cervicais, na legibilidade da amostra. Como a *LBC* é mais cara do que a citologia convencional, e requer instrumentação adicional, pode não ser viável para implementar em países com baixos recursos⁽²⁸⁾.

O teste de *HPV* é usado principalmente para a triagem para a colposcopia de mulheres com exames de citologia cervical classificados como “células escamosas atípicas de significado indeterminado”⁽³⁴⁾.

Em países com baixos recursos são utilizados outros tipos de testes, como a inspecção visual com ácido acético (*VIA*) ou o teste de Schiller, em que a inspecção visual é realizada com a solução de Lugol (*VILI*). No primeiro teste é realizada uma raspagem do colo do útero com ácido acético, sendo que existindo células pré-cancerosas estas adquirem a coloração branca. Quanto à inspecção visual com a solução de Lugol, aplicando a solução no colo do útero as lesões pré-cancerosas aparecem bem definidas, com coloração amarelada. Estes testes, apesar de exigirem a formação adequada dos profissionais de saúde, incluem uma grande vantagem em países com baixos recursos económicos e infra-estruturas devido à aplicação relativamente simples e de baixo custo⁽³⁵⁾.

Os resultados dos programas de rastreio dependem, em grande parte, da magnitude do problema na população, da sensibilidade e especificidade do método de rastreio e da elevada adesão ao rastreio, aspectos alcançados apenas com programas de rastreio organizado⁽³⁷⁾. Nos países nórdicos, por exemplo, onde programas de rastreio organizados estão implementados, a taxa de incidência padronizada para a idade tem demonstrado uma tendência decrescente desde a década de 1960, passando de 21,2/100.000 em 1966 para 7,3/100.000 em 2007⁽³⁸⁾ (Gráfico 1).



Contudo, o rastreio oportunista, no qual se procura prevenir a doença, aproveitando a presença da mulher no serviço de saúde, como, por exemplo, nas consultas de planeamento familiar, não garantindo nem a universalidade/equidade desejáveis, nem uma cobertura adequada da população, ainda se encontra predominante na maioria dos países europeus. Apesar de existirem recursos relativamente bons, poucos programas de rastreio organizados estão implementados, a nível nacional. Um relatório recente sobre o controlo do cancro em países da União Europeia, Islândia, Noruega e Suíça mostra que apenas em metade dos países da União Europeia é observada a cobertura nacional através de programas de rastreio organizados, verificando-se também uma grande heterogeneidade quanto à definição de populações-alvo, à selecção do intervalo e testes, e à taxa de participação⁽¹⁵⁾.

Segundo as Guidelines Europeias para o rastreio do cancro do colo do útero, o rastreio é recomendado entre os 20-30 anos, com intervalos de 3-5 anos até aos 60 anos⁽¹⁾. Contudo, em países onde o rastreio oportunista do cancro do colo do útero predomina poderão existir desigualdades no acesso a esse mesmo rastreio. Num estudo recente realizado numa amostra de mulheres portuguesas residentes numa zona urbana, sem rastreio organizado na altura do estudo, verificou-se que a prevalência do uso da citologia cervical ao longo da vida foi de 91,2%⁽³⁹⁾. Esta elevada proporção de mulheres, contudo, poderá ocultar desigualdades no acesso a esse rastreio, impedindo que os seus potenciais benefícios,

ao menor custo possível, sejam atingidos na sua totalidade.

Em Portugal o rastreio do cancro do colo do útero tem sido predominantemente oportunista. Na região Centro foi implementado gradualmente, desde 1990, um programa regional de rastreio organizado, bem como na região do Alentejo onde um programa de rastreio organizado foi iniciado em 2007. Recentemente encontra-se em implementação um programa de rastreio organizado que apresenta como meta rastrear pelo menos 70% da população feminina elegível a cada ano da área de influência da Administração Regional de Saúde do Norte⁽³⁶⁾.

CONCLUSÃO

O cancro do colo do útero, apesar de ser uma das neoplasias malignas nas quais as iniciativas de prevenção de saúde pública são mais eficazes e efectivas, é um exemplo patente das assimetrias no acesso aos cuidados de saúde, maioritariamente devido à inexistência ou mau funcionamento de programas de rastreio. Os rastreios tipo oportunista são negativamente influenciados pela dependência dos serviços de saúde materno-infantis, baixa adesão ao rastreio pela população-alvo e rastreio frequente de mulheres de baixo risco, não sendo capaz de cumprir os princípios de universalidade e equidade.

A vacinação constitui uma parte da resposta no combate ao cancro do colo do útero, mas, por si só, não resolve o problema. Apesar de a vacinação reduzir o risco de cancro do colo do útero, não o elimina completamente, pois apesar de proteger contra os tipos mais comuns de HPV não protege contra todos os tipos.

Assim, no combate a esta doença oncológica torna-se fulcral a implementação de programas de rastreio organizado assentes numa metodologia de base populacional, organizada, centralizada, com mecanismos de controlo e garantia de qualidade, sujeitos a auditorias, garantindo a gratuitidade à população.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Arbyn M, European Commission. Directorate-General H, Consumer P. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2008.
- [2] Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. GLOBOCAN 2002 IARC CancerBase No 5 version 2.0. 2004.
- [3] Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ*. 2001 Apr 3;164(7):1017-25.
- [4] Registo Oncológico Nacional 2001 Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Porto, 2008.
- [5] Ferlay J. WHO Mortality Database Journal [serial on the Internet]. 2008 Date.
- [6] Tranbaloc P. [Natural history of precursor lesions of cervical cancer]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008 Jun;36(6):650-5.
- [7] Bosch FX, de Sanjose S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers*. 2007;23(4):213-27.
- [8] Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002 Apr;55(4):244-65.
- [9] Weaver BA. Epidemiology and natural history of genital human papillomavirus infection. *J Am Osteopath Assoc*. 2006 Mar;106(3 Suppl 1):S2-8.
- [10] Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. 2005 Mar;32 Suppl 1:S16-24.
- [11] Kufe D, Bast R, Hait W, Hong W, Polack R, Weichselbaum R, et al. *Cancer Medicine 7*. Hamilton, Ont.; Lewiston, NY [distributor]: American Cancer Society BC Decker; 2006.
- [12] Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6;348(6):518-27.
- [13] de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004 Jun 20;324(1):17-27.
- [14] Miller AB, Nazeer S, Fonn S, Brandup-Lukanow A, Rehman R, Cronje H, et al. Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. *Int J Cancer*. 2000 May 1;86(3):440-7.
- [15] The state of the art of cancer control structures in European countries in January 2008 Department of Hygiene and Epidemiology, Porto University Medical School, Portugal National Coordination for the Oncological Diseases, Portugal 2008.
- [16] Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin*. 2007 Jan-Feb;57(1):7-28.
- [17] Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Jun 30;369(9580):2161-70.
- [18] Newall AT, Beutels P, Wood JG, Edmunds WJ, MacIntyre CR. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. *Lancet Infect Dis*. 2007 Apr;7(4):289-96.
- [19] Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet*. 2007 May 19;369(9574):1693-702.
- [20] Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006 Apr 15;367(9518):1247-55.
- [21] Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Nov 13-19;364(9447):1757-65.
- [22] Bosch FX, Castellsague X, de Sanjose S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination? *Br J Cancer*. 2008 Jan 15;98(1):15-21.
- [23] Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjose S. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/171-7.
- [24] Solomon D, Breen N, McNeel T. Cervical cancer screening rates in the United States and the potential impact of implementation of screening guidelines. *CA Cancer J Clin*. 2007 Mar-Apr;57(2):105-11.
- [25] Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2000 May 16;132(10):810-9.
- [26] Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol*. 1995 Apr 1;141(7):680-9.
- [27] Wright TC, Jr. Cervical cancer screening in the 21st century: is it time to retire the PAP smear? *Clin Obstet Gynecol*. 2007 Jun;50(2):313-23.
- [28] Sankaranarayanan R, Gaffkin L, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 May;89 Suppl 2:S4-S12.
- [29] Cohn DE, Herzog TJ. New innovations in cervical cancer screening. *Clin Obstet Gynecol*. 2001 Sep;44(3):538-49.
- [30] Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/63-70.
- [31] Linder J, Zahniser D. The ThinPrep Pap test. A review of clinical studies. *Acta Cytol*. 1997 Jan-Feb;41(1):30-8.
- [32] Linder J, Zahniser D. ThinPrep Papanicolaou testing to reduce false-negative cervical cytology. *Arch Pathol Lab Med*. 1998 Feb;122(2):139-44.
- [33] Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Feb 21;93(4):293-9.
- [34] Wheeler CM, Hunt WC, Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer. *J Infect Dis*. 2006 Nov 1;194(9):1291-9.
- [35] Sankaranarayanan R, Wesley R, Thara S, Dhakad N, Chandrakha B, Sebastian P, et al. Test characteristics of visual inspection with 4% acetic acid (VIA) and Lugol's iodine (VILI) in cervical cancer screening in Kerala, India. *Int J Cancer*. 2003 Sep 1;106(3):404-8.
- [36] Programas de rastreio da Região Norte. ARS Norte; 2009 [updated 2009; cited 23.07.2009]; Available from: <http://portal.arsnorte.minsau.de.pt/portal/page/portal/ARSNorte/Conte%C3%BAdos/Not%C3%ADcias/Programas%20de%20rastreio%20na%20Regi%C3%A3o%20Norte%20a%20apresenta%C3%A7%C3%A3o.pdf>.
- [37] IARC Handbooks on Cancer Prevention Cervix Cancer Screening. World Health Organization; 2005.
- [38] Engholm G, Ferlay, J., Christensen, N., Bray, F., Gjerstorff, ML., Klint, A., Køtlum, JE., Ólafsdóttir, E., Pukkala, E., Storm, HA. . NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the Nordic Countries, Version 3.4. Association of Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. (<http://www.ancr.nu>). 2009 [cited].
- [39] Alves C AL, Lunet N. Prevalence and determinants of cervical cytology use in an urban sample of Portuguese women. *Eur J Cancer Prev*. 2009.