

# Campanha de prevenção de câncer cervical: estudos no Instituto Adolfo Lutz mostram a necessidade de avaliação na faixa etária

## Cervical cancer screening programs: study at Instituto Adolfo Lutz show a necessity of an age-group evaluation

RIALA6/1153

Daniela Etlinger<sup>\*1</sup>, Sonia Maria Miranda Pereira<sup>1</sup>, Koki Fernando Oikawa<sup>2</sup>, Antonio Carlos Marin<sup>2</sup>, Rosângela Santos de Araújo<sup>1</sup>, Cleusa de Jesus de Souza<sup>1</sup>, Luzia Setuko Umeda Yamamoto<sup>1</sup>

\*Endereço para correspondência: <sup>1</sup>Instituto Adolfo Lutz, Divisão de Patologia, Setor de Citologia Oncótica, Av. Dr. Arnaldo 355, CEP 012246-902, São Paulo, SP/ Brasil, e-mail: danielaetlinger@terra.com.br

<sup>1</sup>Setor de Citologia Oncótica, Divisão de Patologia, Instituto Adolfo Lutz, Av. Dr. Arnaldo 355, CEP 012246-902, São Paulo, SP/ Brasil.

<sup>2</sup>Faculdade e Colégio Mário de Andrade, São Paulo, SP/Brasil.

Recebido: 06/12/2007 – Aceito para publicação: 03/04/2008

### RESUMO

O objetivo deste estudo foi identificar a faixa etária das mulheres atendidas nas Unidades de Saúde do Estado de São Paulo, que apresentaram lesão intraepitelial de alto grau e neoplasia cervical, e, também, avaliar se a faixa etária preconizada pelo Ministério da Saúde em campanhas de rastreamento é adequada. Foram analisados os resultados de 30.910 amostras cérvico-vaginais colhidas e analisadas pelo Método de Papanicolaou. Das 14.779 amostras cérvico-vaginais de mulheres da faixa etária  $\leq 34$  anos, 841 (5,7%) apresentaram alterações epiteliais atípicas (AEA); destas, em 74 (8,8%) o diagnóstico foi de lesão intraepitelial de alto grau (HSIL), 38 (4,5%) de células escamosas atípicas em que não pode excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H) e em 369 (43,9%) houve ocorrência de lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL). Entre as amostras cérvico-vaginais de 9.710 mulheres da faixa etária de 35-49 anos, 442 (4,6%) foram diagnosticadas como AEA, destas, 41 (9,3%) eram HSIL, 29 (6,3%) ASC-H, 94 (21,2%) de LSIL e 2 (0,5%) carcinomas. Das 6.421 amostras cérvico-vaginais de mulheres da faixa etária  $\geq 50$  anos 327 (5,1%) foram diagnosticados como AEA; destas, 35 (10,7%) apresentaram HSIL, 23 (7,0%) ASC-H, 26 (8,0%) LSIL, e 8 (2,4%) carcinomas. Os achados mostram que há necessidade de especial atenção às mulheres jovens e adolescentes nos Programas de Rastreamento para Prevenção de Câncer Cervical.

**Palavras-chave.** lesão intraepitelial cervical, faixa etária, método de Papanicolaou, amostras cervicais

### ABSTRACT

The aim of the present study was to identify the age - group of women who referred to Health Centers and were classified as SIL, HSIL and cervical neoplasia, and also to evaluate whether the age-group recommended by the Brazilian Health Ministry for being enrolled in the Cancer Screening Program is adequate. A total of 30,910 cervical smears collected by conventional Pap test were analyzed. For 14,779 women at age-group  $\leq 34$  years old, 841 (5.7%) were diagnosed as atypical cellular alteration (AEA). Among these women, 74 (8.8%) presented high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL), 38(4.5%) atypical squamous cells of which the high - grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) cannot be excluded, and 369 (43.9%) showed low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL). Of 9,710 women at age-group of 35-49 years old, 442 (4.6%) were diagnosed as AEA, and among them 41 (9.3 %) were HSIL, 29 (6.3%) were ASC-H, 94 (21.2%) were LSIL and carcinoma was evidenced in 2 (0.5%). The age-group  $\geq 50$  years old was composed by 6,421 women, and among them 327 (5.1%) were diagnosed as AEA, of them 35 (10.7%) were HSIL, 23 (7.0%) were ASC-H, 26 (8.0%) were LSIL and 8 (2.4%) had carcinoma. These findings evidenced that particular and specific attention should be addressed to young women and teenager in accomplishing the Cervical Cancer Screening Programs.

**Key words.** cervical squamous intraepithelial lesion, age-group, Pap test, cervix smears.

## INTRODUÇÃO

O carcinoma cervical é um das principais neoplasias malignas que afetam as mulheres no mundo, sendo a segunda mais comum, com 471.000 novos casos por ano e cerca de 230.000 mortes anuais em todo o mundo. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou a ocorrência de 18.680 casos de câncer cervical em 2008<sup>1</sup>.

É consenso mundial de que o carcinoma do colo uterino pode ser evitado através do diagnóstico precoce e do tratamento das lesões precursoras. Para este fim, o método de Papanicolaou tem sido advogado como um instrumento eficiente para programas de rastreamento<sup>2</sup>. Dados históricos mostram que em países onde houve um responsável investimento governamental em programas de longo prazo, com adequado treinamento dos profissionais envolvidos e estabelecimento de infra-estrutura apropriada, observou-se uma redução da incidência de câncer cervical após a introdução da citologia cervical que varia de 20% a 90%<sup>3</sup>.

A infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) é a mais comum doença sexualmente transmissível que acomete a mulher em todo o mundo. Aproximadamente 6,2 milhões de novos casos ocorrem a cada ano só nos Estados Unidos, com maior prevalência em mulheres sexualmente ativas com menos de 25 anos<sup>4,5,6</sup>.

A maioria das infecções pelo HPV genital é transitória e assintomática. Aproximadamente 70% das mulheres com infecção pelo HPV tornam-se HPV-DNA negativo dentro em um ano e 91% em de 2 anos<sup>7,8,9</sup>. O desenvolvimento gradual da resposta imune é o possível mecanismo para a regressão da infecção<sup>10</sup>. Entretanto, é possível que o vírus permaneça em estado transitente e seja reativado muitos anos mais tarde. Isto pode explicar porque o HPV pode ser detectado depois de alguns anos em mulheres que tem um relacionamento monogâmico de longo tempo<sup>5</sup>.

Mulheres com infecção persistente pelo HPV de alto risco apresentam aumento de risco para desenvolver lesão precursora de alto grau e carcinoma cervical<sup>11</sup>. A presença de HPV de alto risco, alta carga viral e infecção persistente são considerados fatores de risco para progressão de neoplasia intra-epitelial cervical para câncer invasor. Dessa forma, as lesões intraepiteliais neoplásicas podem progredir mais rapidamente nesse grupo de mulheres<sup>12,13,14</sup>. Nas adolescentes, a imaturidade da cérvix pode contribuir para uma maior suscetibilidade ao HPV, acelerando, assim, a progressão das lesões<sup>15</sup>. Outro fator associado com carcinoma cervical é o fato da mulher nunca, ou raramente, ter sido submetida a rastreamento para este câncer. É estimado que metade das mulheres com câncer cervical nunca realizaram um teste de *screening*, e cerca de 10% não o fizeram nos últimos cinco anos<sup>16</sup>.

Alguns relatos da Suécia, Estados Unidos e Austrália alertam para o fato de que a incidência de adenocarcinoma invasivo, por exemplo, que costumava responder por 10-15%

de todos os carcinomas cervicais, é cada vez maior em mulheres jovens, ainda que as taxas de câncer cervical em geral estejam em declínio. A causa deste aumento é obscura, mas preocupante, já que o prognóstico para pacientes com adenocarcinoma cervical é pior do que para aquelas com carcinoma de células escamosas<sup>17</sup>.

O Ministério da Saúde, por intermédio do Instituto Nacional de Câncer (INCA), em parceria com a Secretaria da Saúde, desenvolveu o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama - Viva Mulher, que direcionou as campanhas de rastreamento do câncer do colo do útero para as mulheres na faixa etária de 25 a 49 anos, e que nunca tinham feito o teste de Papanicolaou; ou que o fizeram há três anos ou mais<sup>18</sup>.

Guimarães et al<sup>19</sup> em seu estudo sugerem progressão das lesões intra-epiteliais de baixo para alto grau ou carcinoma com tempo médio de cinco anos em 25% dos casos. É possível que adolescentes com lesão intraepitelial de baixo grau não tratadas desenvolvam em poucos anos lesões de alto grau ou carcinoma<sup>20</sup>.

Este estudo tem como objetivo identificar a faixa etária das mulheres atendidas nas Unidades de Saúde de São Paulo que apresentam lesão intraepitelial de alto grau ou neoplasia cervical, além de avaliar a faixa etária preconizada pelo Ministério da Saúde em campanhas de controle de câncer de colo uterino.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado levantamento retrospectivo das 30.910 amostras cérvico-vaginais analisadas pelo Setor de Citologia Oncótica do Instituto Adolfo Lutz em 2006. As amostras foram colhidas pelo método convencional nas Unidades de origem, preparadas pelo Método de Papanicolaou e classificadas segundo o Sistema de Bethesda<sup>21</sup>. Foram compiladas informações sobre idade, média das idades (MI) e diagnóstico anterior, contidas nas requisições de todos os casos diagnosticados com alterações epiteliais atípicas (AEA). Os diagnósticos foram avaliados em três faixas etárias:  $\leq 34$  anos (14.779), 35 a 49 anos (9.710) e  $\geq 50$  anos (6.421). O método estatístico utilizado (ANOVA) analisou a possibilidade das médias de lesões serem iguais nas diferentes faixas etárias.

## RESULTADOS

Das 30.910 amostras cérvico-vaginais, foram diagnosticadas com alterações epiteliais atípicas (AEA) 1.610 (5,2%), sendo 59 (0,2%) atipia glandular de significado indeterminado (AGC), 812 (2,6%) atipia escamosa de significado indeterminado possivelmente não-neoplásica (ASC-US), 90 (0,3%) atipia escamosa de significado indeterminado que não se pode afastar lesão de alto grau (ASC-H), 489 (1,6%) lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), 150 (0,5%) lesão

intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) e 10 (0,3%) carcinomas (CA). (Tabela 1)

Dos 150 (0,5%) casos de HSIL, 74 (49,4%) foram detectadas em mulheres  $\leq 34$  anos, com destaque para 18 casos (24,3%) nas mulheres  $< 25$  anos. (Tabela 2)

Foram observados na faixa etária  $\leq 34$  anos (MI=24,7), 841 (5,7%) casos com diagnóstico de AEA, destes 74 (8,8%) apresentaram HSIL, 38 (4,5%) ASC-H e 369 (43,9%) LSIL. Foram compiladas informações sobre citologias anteriores anormais em 99 (11,8%), destes, 23 (23,2%) com diagnóstico anterior de HSIL. Dos 74 casos de HSIL observados nesta faixa etária, 10 casos tinham informação anterior de HSIL.

Dos 9.710 casos na faixa etária de 35 a 49 anos (MI=41,4), 442 (4,6%) foram diagnosticados como AEA, sendo 41 (9,3%) HSIL, 29 (6,3%) ASC-H, 94 (21,2%) LSIL e 2 (0,5%) CA. Foram identificadas informações sobre citologias anteriores anormais em 66 (14,9%) casos: destas, 16 (24,2%) tinham diagnóstico anterior de HSIL.

Dos 6.421 casos da faixa etária  $\geq 50$  anos (MI=59,1), 327 (5,1%) foram diagnosticados como AEA, sendo 35 (10,7%) HSIL, 23 (7,0%) ASC-H, 26 (8,0%) LSIL e 8 (2,4%) CA. As informações de citologias anteriores mostraram anormalidades citológicas em 39 (12%) casos, sendo que 8 (20,5%) destes tinham diagnóstico anterior de HSIL.

O valor de  $p$  foi de 0,0581. Ao considerar-se as faixas etárias  $\leq 34$  anos e 35 – 49 anos, o valor de  $p$  foi de 0,1928.

## DISCUSSÃO

Os resultados obtidos nesse estudo demonstraram que a faixa etária preconizada pelo Ministério da Saúde para realização de rastreamento anual pelo método de Papanicolaou excluiu do sistema pacientes jovens, potencialmente portadoras de lesões com rápido curso de progressão. O desfecho da história natural da infecção pelo HPV poderá ser danoso a saúde dessas jovens, uma vez que a orientação oficialmente aceita no Estado brasileiro não está levando em consideração importantes nuances de comportamento e associação de fatores de risco. Este estudo não apresenta propósito epidemiológico para sustentar essa hipótese, mas demonstra que as jovens participantes do programa de prevenção de câncer de colo uterino do Estado de São Paulo apresentam fatores de risco que acentuam a progressão de lesões induzidas pelo HPV.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda prevenção de câncer de colo do útero anualmente, a partir dos 25 anos e, caso os resultados sejam negativos por dois anos consecutivos, o intervalo poderá ser estendido para três anos até os 60 anos de idade<sup>22</sup>. Programas conduzidos por países como a França e Itália priorizam a faixa etária dos 20 aos 65 anos; outros países, como a Finlândia e Países Baixos priorizam faixas etárias mais restritas, entre 30 e 60 anos; e há ainda países, como a Alemanha, que convidam todas as mulheres a partir dos 20 anos de idade a participarem dos programas de *screening*,

não estabelecendo idade limite para seu término<sup>23</sup>. O programa de prevenção do câncer cervical pelo Sistema Nacional de Saúde (NHS) da Inglaterra e país de Gales oferece exames para a faixa entre 25 a 50 anos, com intervalo de três anos<sup>24</sup>. Se considerarmos os dados obtidos em nosso estudo, e adotássemos as condutas de alguns desses países, muitas de nossas jovens teriam lesões cervicais graves por um período bastante prolongado até chegarem à idade sugerida para rastreamento.

Em 1998, o Ministério da Saúde do Brasil lançou o Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo de útero (PNCCC) e estabeleceu-se, como prioridade, o atendimento de mulheres com idade entre 35 e 49 anos e em 2002 o atendimento foi ampliado para aquelas que nunca haviam sido submetidas a um teste de Papanicolaou, ainda que as pertencentes a outras faixas etárias pudessem ser atendidas. Foram examinadas 3 milhões e 263 mil mulheres e identificadas 1,2 milhões de mulheres com algum tipo de infecção vaginal e 53,9 mil mulheres com lesão de colo uterino. Do total dos casos positivos para lesão cervical, 49,2 mil estavam no estágio inicial da doença ou com alguma lesão precursora e 4,7 mil mulheres apresentaram câncer invasivo. As médias de idade das pacientes com lesões de baixo e alto grau foram 29,7 anos e 36,3 anos respectivamente o que demonstra que a maioria das lesões ocorreu em faixas etárias inferiores àquelas prevista pelo PNCC como prioritárias: de 35 a 49 anos<sup>25</sup>. Em nosso estudo, a média de idade de mulheres com LSIL foi de 28,7 anos e com HSIL 33,0 anos.

Vários estudos têm apontado que a permanência das altas taxas de incidência e mortalidade por câncer cérvico-uterino deve-se à baixa qualidade e cobertura do teste de Papanicolaou, principalmente em países em desenvolvimento. Estudos epidemiológicos realizados com amostras representativas da população feminina brasileira sugerem que além da cobertura ser relativamente deficiente, está distribuída desigualmente entre a população usuária dos serviços de saúde, com a realização do teste concentrando-se, geralmente, entre os grupos de menor risco para o câncer cervical<sup>26,27</sup>. Dados internacionais mostram que somente 12-45% das adolescentes sexualmente ativas têm realizado exame de prevenção<sup>28</sup>, por isso tem sido sugerido que o rastreamento deva ser mais freqüente neste grupo de mulheres jovens, em função do aumento na incidência de lesões de alto grau entre as pacientes com 20 a 34 anos de idade<sup>29,30</sup>. Yamamoto et al<sup>31</sup> encontraram resultados semelhantes, que reforçam a importância de inclusão da faixa etária entre 25 a 34 anos (34,4% de HSIL), em comparação com a faixa etária de 35 a 44 anos (26,2% de HSIL). No presente estudo, observamos a alta incidência de HSIL na faixa etária  $\leq 34$  anos com destaque para a ocorrência em adolescentes, sendo que 24,3% (18) dos casos de HSIL ocorreram nas mulheres  $< 25$  anos. Na Suíça, foi observado aumento do número de adenocarcinomas de colo uterino em mulheres com idade de 25 a 39 anos, apesar dos programas de rastreamento estar em efetivo funcionamento há várias décadas<sup>32</sup>.

**Tabela 1.** Distribuição dos diagnósticos de alterações epiteliais atípicas, por faixa etária, na população atendida pelo SCO-IAL em 2006.

	AGC		ASC-US		ASC-H		LSIL		HSIL		CA		TOTAL
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n
≤34	18	0,1	342	2,3	38	0,3	369	2,5	74	0,5	—	0,0	14.779
35 - 49	23	0,2	253	2,6	29	0,3	94	1,0	41	0,4	2	0,02	9.710
≥50	18	0,3	217	3,4	23	0,4	26	0,4	35	0,5	8	0,1	6.421
TOTAL	59	0,2	812	2,6	90	0,3	489	1,6	150	0,5	10	0,03	30.910

P=0,0581

**Tabela 2.** Distribuição, por faixa etária, das lesões intra-epiteliais escamosas.

	≤34		35 - 49		≥50		TOTAL
	n	%	n	%	n	%	
LSIL	369	75,5	94	19,2	26	5,3	489
HSIL	74	49,4	41	27,3	35	23,3	150

Na análise estatística, os valores encontrados (*F valor*) aceitam a hipótese que as médias populacionais das faixas etárias são iguais, porém, a margem de aceitação é maior quando comparamos apenas duas (≤34 anos e 35 – 49 anos), das três faixas etárias analisadas. A diferença no valor de *p* reforça a hipótese de que, estatisticamente, as médias não são diferentes entre as faixas etárias.

Concluimos que a igualdade entre as médias de lesão cervical nas faixas etárias analisadas pode representar uma necessidade de avaliação dos critérios de determinação de idade para a realização de Campanhas Preventivas de Câncer de Colo do Útero, com especial atenção sobre as ações informativas e conscientização das DSTs nas mulheres jovens e adolescentes.

## REFERÊNCIAS

1. Incidência de câncer no Brasil: Estimativa 2008. Instituto Nacional do Câncer. [cited 2008 marc 14]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/index.asp>
2. Arcuri RA, Cunha KCF, Alves EC, Castro AA, Maciel RA, Rosmanino AC, Silva PL, Xavier GC. Controle interno da qualidade em citopatologia ginecológica: um estudo de 48.355 casos. *J Bras Patol Med Lab*. 2002; 38(2): 141-7.
3. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine*. 2006; 24(suppl 3): S63-S70.
4. CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR*. 2006; 55 (Nº. RR-11): 1-94. [cited 2007 nov 22]. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5511a1.htm>
5. Weinstock H, Berman S, Cates W Jr. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspect Sex Reprod Health*. 2004; 36(1): 6-10.
6. Ault KA. Epidemiology and natural history of Human Papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2006; 14: 1-5.
7. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *N Engl J Med*. 1998; 338(7): 423-8.
8. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, Miller S, Clayton L, Farhat S, Broering J, Darragh T, Palefsky J. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA*. 2001; 285(23): 2995-3002.
9. Woodman CB, Collins S, Rollason TP, Winter H, Bailey A, Yates M, Young LS. Human papillomavirus type 18 and rapidly progressing cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet*. 2003; 361(9351): 40-3.
10. National Institutes of Health (NIH). NIH Consensus statement: Cervical Cancer. 1996; 14:1-38.
11. Schlect NF, Kulaga S, Robitaille J. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA*. 2001; 286: 3106-3114.
12. Santos ALF, Derchain SFM, Martins MR, Sarian LO, Martinez EZ, Syrjänen KJ. Human papillomavirus viral load in predicting high-grade CIN in women with cervical smears showing only atypical squamous cells or low-grade squamous intraepithelial lesion. *Sao Paulo Med J* 2003; 121: 238-43.



13. Thomas C, Wright Jr. Cervical Cancer Screening in the 21st Century: Is it time to retire the Pap smear? *Clin Obstet Gynecol*. 2007; 50(2): 313-23.
14. Hein K, Schreiber K, Cohen MI, Koss LG. Cervical cytology: the need for routine screening in the sexually active adolescent. *J Pediatr*. 1989; 91: 123-6.
15. Moscicki A, Winkler B, Irwin CE Jr, Schachter J. Differences in biologic maturation, sexual behavior, and sexually transmitted disease between adolescents with and without cervical intraepithelial neoplasia. 1989; 115: 487-93.
16. Leiden WA, Manos MM, Geiger AM, Weinmann S, Mouchawar J, Bischoff K. Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in the screening process. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(9): 675-83.
17. Liu S, Semenciw R, Mao Y. Cervical cancer: the increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger women. *CMAJ*. 2001; 164(8): 1151-2.
18. Instituto Nacional do câncer. Viva mulher. Câncer do colo do útero: Informações técnico-gerenciais e ações desenvolvidas. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer; 2002.
19. Guimarães EM, Pires J, Peli LB, Aguiar RSF. Evolução de displasia leve diagnosticada por citopatologia: Análise retrospectiva de 155 casos. *J Bras Patol*. 1999; 35: 136-40.
20. Wright JD, Davila RM, Pinto KR, Merritt DF, Gibb RK, Rader JS, Mutch DG, Gao F, Powell MA. Cervical dysplasia in adolescents. *Obstet Gynecol*. 2005; 106(1): 115-20.
21. Solomon D, Davey DD, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-9.
22. WHO (World Health Organization). Cytological screening in the control of cervical cancer: technical guidelines. Genebra; 1988.
23. Linos A, Riza E. Comparisons of cervical cancer programmes in the European Union. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2260-5.
24. Mayor S. NHS cervical screening programme to introduce liquid based cytology. *BMJ*. 2003; 327(7421): 948.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2000. Rio de Janeiro: INCA; 2000.
26. Nascimento CM, Eluf-Neto J, Rego RA. Cobertura do teste de Papanicolaou no Município de São Paulo e características das mulheres que realizaram o teste. *Bol Ofic Sanit Panam*. 1996; 121: 491-9.
27. Pinho AA, Fatores associados à realização do teste de Papanicolaou entre mulheres em idade reprodutiva no município de São Paulo. [dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública; 2002.
28. Vetrano G, Lombardi G, Di Leone G, Parisi A, Scardamaglia P, Pate G, Verrico M, Corosu R. Cervical intraepithelial neoplasia: risk factors for persistence and recurrence in adolescents. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007; 28(3): 189-92.
29. Copel K, Paul C, Cox B. An evaluation of the National Cervical Screening Programme Otago site. *N Z Med*. 2000; 113: 48-51.
30. Bano F, Kolhe S, Zamblera D, Jolaoso A, Folayan O, Page L, Norton J. Cervical screening in under 25s: a high-risk young population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007; doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.08.020
31. Yamamoto LSU, Saito S, Pereira SMM, Uttagawa ML, Longatto-Filho A. Uterine cytopathology in a public health laboratory: impact from 20 years data (1984-2003). *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2006; 65(2): 141-5.
32. Berstrom C, Sparen P, Adami HO. Trends in cancer of the cervix uteri in Sweden following cytological screening. *BJ Cancer*. 1999; 81: 159-66.