

Breve histórico da prevenção do câncer do colo do útero no Brasil 2 No Brasil, o controle do câncer do colo do útero tem seu ponto de partida em 3 iniciativas pioneiras de profissionais que trouxeram para nosso meio a citologia e a 4 colposcopia, a partir dos anos 1940. 5 O Presidente Juscelino Kubitschek patrocinou a construção, em 1956, do Centro de 6 Pesquisas Luíza Gomes de Lemos, da Fundação das Pioneiras Sociais, no Rio de Janeiro – 7 atualmente integrado ao INCA – para atender casos de câncer de mama e aparelho genital 8 feminino, e que tinha Arthur Campos da Paz em sua direção. Esta, possivelmente, foi a 9 primeira iniciativa de dimensão institucional direcionada para o controle do câncer do colo 10 do útero em nosso país. 11 Em 1968, José Aristodemo Pinotti, iniciou um programa de controle do câncer do 12 colo do útero para Campinas e região com base na UNICAMP. No início dos anos 1970, 13 João Sampaio Góes Júnior iniciou programa semelhante, atingindo vários municípios do 14 Estado de São Paulo com base na Fundação Centro de Pesquisa em Oncologia – hoje 15 designada Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) – e no Instituto Brasileiro de 16 Controle do Câncer (IBCC). Outras iniciativas em menor dimensão ocorreram em outros 17 locais do Brasil. 18 Entre 1972 e 1975, o Ministério da Saúde, através de sua recém instituída Divisão 19 Nacional de Câncer, desenvolveu e implementou o Programa Nacional de Controle do 20 Câncer, que se destinava a enfrentar o câncer em geral, mas que deu destaque ao 21 rastreamento do câncer de colo do útero. Esta foi a primeira ação de âmbito nacional do 22 Ministério da Saúde. 23 Em 1984, foi implantado o Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher 24 (PAISM), que previa que os serviços básicos de saúde oferecessem às mulheres atividades 25 de prevenção do câncer do colo do útero. A principal contribuição deste Programa foi 26 introduzir e estimular a coleta de material para o exame citopatológico como procedimento 27 de rotina na consulta ginecológica. 28 Em 1986, foi constituído o Programa de Oncologia – PRO-ONCO, que elaborou o 29 projeto Expansão da Prevenção e Controle do Câncer Cérvico-Uterino, identificando as 30 ações necessárias para a expansão do controle desta neoplasia: integração entre os 31 programas existentes e com a comunidade; ampliação da rede de coleta de material e da 11 1 capacidade instalada de laboratórios de citopatologia; e articulação entre os diversos níveis 2 de atenção para o tratamento. Nesse sentido, uma grande contribuição do PRO-ONCO foi a 3 realização da reunião nacional, em 1988, conhecida por Consenso sobre a Periodicidade e 4 Faixa Etária no Exame de Prevenção do Câncer Cérvico-Uterino. 5 Após a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) pela Constituição de 1988, o 6 INCA passou a ser o órgão responsável pela formulação da política nacional de prevenção e 7 controle do câncer, incorporando o PRO-ONCO. 8 A manutenção das altas taxas de mortalidade por câncer do colo uterino levou o 9 Ministério da Saúde a elaborar, ao longo de 1996, um projeto-piloto designado Viva 10 Mulher, dirigido a mulheres com idade entre 35 e 49 anos. Foram desenvolvidos protocolos 11 para a padronização da coleta de material, para o seguimento e conduta frente a cada tipo 12 de alteração citológica. Introduziu-se também a cirurgia de alta frequência para tratamento 13 das lesões pré-invasivas do câncer. Por ser um projeto-piloto sua ação ficou restrita a 14 Curitiba, Recife, Distrito Federal, Rio de Janeiro, Belém e o Estado de Sergipe. 15 Com base nessa experiência, as ações foram expandidas, em 1998, para todo o 16 Brasil como Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero – Viva Mulher, 17 com a adoção de estratégias para estruturação da rede assistencial, estabelecimento de um 18 sistema de informações para o monitoramento das ações (SISCOLO) e dos mecanismos 19 para mobilização e captação de mulheres, assim como definição das competências nos três 20 níveis de governo. 21 Em 1998, foi instituído o Programa Nacional de Combate ao Câncer de Colo do Útero1 22 , com a publicação da Portaria nº 3.040/GM/MS. A coordenação do programa foi 23 transferida para o Instituto Nacional de Câncer por meio da Portaria nº 788/GM/MS, de 23 de junho de 19992 24 . Foi também neste ano que foi instituído o Sistema de Informação do 25 Câncer do Colo do Útero - SISCOLO como componente estratégico no monitoramento e gerenciamento das ações3 26 . 27 Em 2005 foi lançada a Política Nacional de Atenção Oncológica, que estabeleceu o 28 controle dos cânceres do colo do útero e de mama como componente fundamental a ser previsto nos planos estaduais e municipais de saúde4 29 . A importância da detecção precoce 30 destas neoplasias foi reafirmada no Pacto pela Saúde em 2006, por meio da inclusão de 31 indicadores específicos na pactuação de metas com estados e municípios. 12 1 Em 2010, o Ministério da Saúde, considerando a persistência da relevância 2 epidemiológica do câncer do colo do útero no Brasil e sua magnitude social, instituiu um 3 Grupo de Trabalho com a finalidade de avaliar o Programa Nacional de Controle de Câncer de Colo do Útero5 4 . Coordenado pelo INCA, o grupo debateu os avanços e desafios em seis 5 áreas: gestão, acesso e cobertura do rastreamento, qualidade do exame citopatológico, 6 acesso e qualidade do tratamento, indicadores de impacto do programa do câncer do colo e 7 novas tecnologias de controle. As conclusões e recomendações foram reunidas no Plano de 8 Ação para Redução da Incidência e Mortalidade por Câncer do Colo do Útero: Sumário Executivo, publicado pelo INCA em 20106 9 . 10 A priorização do controle do câncer do colo do útero foi reafirmada em março de 11 2011, com o lançamento, pelo governo federal, de ações para o fortalecimento da rede de 12 prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer. Em junho desse mesmo ano, o Ministério da 13 Saúde instituiu os Comitês Gestores, Grupos Executivos, Grupos Transversais e os Comitês 14 de Mobilização Social e de Especialistas, organizados por meio de Redes Temáticas de 15 Atenção à Saúde, entre elas, a Rede de Prevenção e Qualificação do Diagnóstico e Tratamento do Câncer do Colo do Útero e Mama7 16 . 17 Também em 2011, foi publicada pelo INCA a atualização das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero8 18 , fruto de um trabalho em conjunto com 19 representantes do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, Criança e Adolescente Fernandes 20 Figueira, da Fundação Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz), e do Instituto de Ginecologia da 21 Universidade Federal do Rio de Janeiro (IG/UFRJ), além da Associação Brasileira de 22 Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC) e da Federação Brasileira 23 das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). 24 Em 2013, foi instituído o Sistema de Informação de Câncer (SISCAN) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)9 25 . Trata-se de uma versão em plataforma web que integra o 26 SISCOLO e o Sistema de Informação do Câncer de Mama (SISMAMA). 27 Em outras ações em 2013, o Ministério da Saúde redefiniu a Qualificação Nacional 28 em Citopatologia na prevenção do câncer do colo do útero (QualiCito) no âmbito da Rede 29 de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas. A QualiCito consiste na definição 30 de padrões de qualidade e na avaliação da qualidade do exame citopatológico do colo do 13 1 útero por meio do acompanhamento, pelos gestores do SUS, do desempenho dos laboratórios públicos e privados prestadores de serviços para o SUS10 2 . 3 Já em 2014, foram definidos os Serviços de Referência para Diagnóstico e 4 Tratamento de Lesões Precursoras do Câncer do Colo do Útero (SRC) e os Serviços de 5 Referência para Diagnóstico do Câncer de Mama (SDM), bem como os respectivos 6 incentivos financeiros de custeio e de investimento para a sua implantação e os critérios 7 para a habilitação das unidades, além do rol mínimo de exames necessários para o diagnóstico desses dois tipos de câncer11 8 . 9 Ainda em 2014, o Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de 10 Imunizações (PNI), iniciou a campanha de vacinação de meninas adolescentes contra o 11 Papilomavírus humano (HPV). A vacina é a quadrivalente, oferecendo proteção contra os 12 tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV. Espera-se que a vacina traga relevante contribuição nas ações 13 de prevenção do câncer do colo uterino. Neste contexto, o Guia Prático sobre HPV – 14 Perguntas e Respostas foi lançado pelo PNI, com a colaboração do INCA, buscando esclarecer as principais dúvidas sobre o tema12 15 . 16 Apesar dos avanços de todo o SUS, continuar a reduzir a mortalidade por câncer do 17 colo do útero no Brasil ainda é um desafio a ser vencido. 18 Interface entre as diretrizes de detecção precoce do câncer do colo do útero e a 19 organização da atenção à saúde no SUS 20 A estratégia atual para a organização da atenção à saúde em prol da efetiva garantia 21 do direito à atenção integral, de forma resolutiva, de qualidade e extensiva a todos os 22 cidadãos, de acordo com suas necessidades, tem se baseado na instituição das Regiões de 23 Saúde. Por definição, esses espaços geográficos contínuos são constituídos por 24 agrupamentos de territórios ou municípios limítrofes, com a finalidade de integrar a 25 organização, o planejamento e a execução das ações e serviços de saúde para o controle de 26 doenças, inclusive o câncer do colo do útero. 27 Delimitados esses territórios e definida a população a ser atendida, é esperado que 28 os gestores locais configurem e implementem as Redes de Atenção à Saúde (RAS), ou seja, 29 estruturem arranjos organizativos de ações e serviços de saúde, articulados entre os 30 diferentes níveis de complexidade e densidade tecnológica e integrados por meio de 14 1 sistemas de apoio técnico, logístico e de gestão, no intuito de garantir a integralidade do 2 cuidado. 3 A RAS em sua matriz conceitual, além de reafirmar a regionalização, a 4 hierarquização e descentralização como princípios a serem seguidos, recoloca a atenção 5 primária como sendo a principal porta de entrada das pessoas no sistema de saúde e a 6 responsável pela coordenação do cuidado, inclusive no que se refere ao encaminhamento 7 daquelas que necessitam ser atendidas nos pontos de atenção de diferentes níveis e 8 densidade tecnológica. 9 Dado o caráter das recomendações aqui estabelecidas, envolvendo profissionais de 10 saúde especializados nos diversos tipos de cuidados e tecnologias para detecção precoce e 11 confirmação diagnóstica do câncer de colo do útero, é necessário que as RAS, construídas 12 localmente a partir dos profissionais e recursos físicos e tecnológicos existentes, sigam 13 cuidadosamente os fundamentos de economia de escala e escopo, acesso, eficiência 14 assistencial e sanitária e níveis de atenção. 15 Por entender que neste universo de ações, os serviços de saúde são os locais onde, 16 de fato, o cuidado assistencial acontece, fica evidente a importância de implementar, 17 divulgar e disseminar as diretrizes para a detecção precoce do câncer do colo do útero entre 18 os gestores e profissionais de saúde que trabalham “na” e “para” as RAS. Para isto, é 19 preciso deixar claro algumas características dos níveis de atenção que as RAS devem 20 articular e integrar. 21 22 Atenção Primária à Saúde 23 A Atenção Primária à Saúde (APS) apresenta-se como o eixo estruturante do SUS e 24 constitui-se como o primeiro nível de atenção na RAS, sendo enfatizada, cada vez mais, sua 25 função de congregar um conjunto de ações de promoção e proteção à saúde, prevenção de 26 agravos, diagnóstico, tratamento, reabilitação e manutenção da saúde nas dimensões 27 coletiva e individual, por meio de ações gerenciais e sanitárias participativas e 28 democráticas, trabalho em equipe, responsabilização sanitária e base territorial. 29 Desta forma, suas três funções essenciais são: (i) resolver a grande maioria dos 30 problemas de saúde da população; (ii) organizar os fluxos e contrafluxos dos usuários pelos 15 1 diversos pontos de atenção à saúde, no sistema de serviços de saúde, e (iii) responsabilizar2 se pela saúde dos usuários em qualquer ponto de atenção à saúde em que estejam. 3 É, assim, papel da atenção primária desenvolver ações para prevenção do câncer do 4 colo do útero por meio de ações de educação em saúde, vacinação de grupos indicados e 5 detecção precoce do câncer e de suas lesões precursoras por meio de seu rastreamento. 6 O rastreamento é uma tecnologia da atenção primária, e os profissionais atuantes 7 neste nível de atenção devem conhecer o método, a periodicidade e a população-alvo 8 recomendados, sabendo ainda orientar e encaminhar para tratamento as mulheres de acordo 9 com os resultados dos exames e garantir seu seguimento (vide Recomendações para a 10 Atenção Primária à Saúde). 11 12 Atenção Secundária e Terciária 13 Como somente os serviços de APS não são suficientes para atender às necessidades 14 de cuidados em saúde da população, outros pontos de atenção para a realização de ações 15 especializadas (ambulatorial e hospitalar), com maiores e diferentes densidades 16 tecnológicas, devem ser previstos para apoiar e complementar a APS no lugar e tempo 17 certos. 18 Lembrando sempre que, enquanto os serviços prestados pela atenção primária 19 devem estar o mais próximo possível do local de moradia ou trabalho dos indivíduos, os 20 serviços considerados de atenção secundária e terciária – classificação dada de acordo com 21 o grau de complexidade e densidade tecnológica assistencial que o serviço disponibiliza – 22 devem servir de referência para um conjunto de unidades de atenção primária e 23 disponibilizar atendimento mediante encaminhamento por meio de sistemas logísticos, 24 como, por exemplo, centrais de regulação. 25 Assim, a atenção especializada é composta por unidades que podem ou não estar 26 localizadas na estrutura de um hospital, unidades ambulatoriais e serviços de apoio 27 diagnóstico e terapêutico, responsáveis pela oferta de consultas e exames especializados. 28 No caso do colo do útero, a unidade secundária deverá confirmar o diagnóstico e tratarambulatoriamente as lesões precursoras deste câncer pela realização de colposcopias, biópsias e excisão tipo 1 e algumas excisões do tipo 2† 2 . 3 De modo geral, o fluxo de encaminhamento e a continuidade da atenção necessária 4 para garantir a integralidade do cuidado na RAS para o controle do câncer do colo do útero 5 dependem de planejamento, organização e decisões dos gestores locais do SUS e de suas 6 equipes técnicas. 7 8 Nomenclatura citológica brasileira 9 As nomenclaturas de uma maneira geral são desenvolvidas para facilitar a 10 comunicação entre profissionais de áreas afins. À medida que a ciência e a tecnologia vão 11 se desenvolvendo, novos conceitos surgem e, em virtude das novas descobertas, é 12 necessária a revisão periódica dessas nomenclaturas. 13 Em 1920, George Nicholas Papanicolaou elaborou uma técnica para estudar as 14 células vaginais e as do colo uterino conhecida como método de citologia esfoliativa e 15 durante seus estudos teve a oportunidade de observar células malignas, propondo que a citologia esfoliativa fosse empregada para diagnosticar câncer do colo uterino15 16 . 17 Papanicolaou utilizou os termos “classes” na sua nomenclatura citopatológica e 18 enfatizava que a única categoria conclusiva era a classe V, que significava conclusiva para 19 malignidade. Essa classificação não levava em conta a possibilidade de lesões precursoras, 20 mas apenas a presença ou ausência de malignidade, e não era possível fazer correlação histopatológica16 21 . 22 Seguiram-se outras classificações como a de James W. Reagan (1953), que definia 23 as displasias como anormalidades celulares intermediárias e que a maioria dessas lesões 24 regredia ou permanecia inalterada por muitos anos, mesmo não sendo tratadas. Reagan e Patten subdividiram as displasias em leve, moderada e acentuada17 25 . 26 Nas décadas de 1960 e 1970, estudos prospectivos e de análise de ploidia de DNA 27 provaram que displasia acentuada e carcinoma in situ eram muito próximos, e uma nova 28 classificação foi proposta por Ralph Richart (Classificação de Richart) utilizando o termo † Nessa versão, passou-se a utilizar a Nomenclatura Colposcopia preconizada pela International Federation of Colposcopy and cervical Pathology (IFCPC) (vide Tópicos Complementares – Tipos de Excisão e o Anexo 3). 17 1 Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), pois o termo displasia poderia levar a 2 subtratamento nos casos de displasias acentuadas e sobretratamento nos carcinomas in situ com realização de histerectomia18 3 . 4 Em virtude de muitos conflitos, devidos a diagnósticos citopatológicos discordantes 5 dos achados histológicos e do conhecimento apontando aparente dicotomização biológica 6 entre infecção pelo HPV e neoplasia genuína, desencadeou-se em 1988 a primeira de uma 7 série de conferências de consenso em Bethesda, Maryland (EUA), para desenvolver uma 8 nova nomenclatura descritiva dos achados da citologia ginecológica, surgindo então a 9 Nomenclatura de Bethesda. Essa nova nomenclatura sugere que a doença intraepitelial 10 cervical não é um processo contínuo, mas sim um sistema de duas doenças descontínuas, 11 criando o conceito de lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL) e lesões intraepiteliais de 12 alto grau (HSIL). A lesão de baixo grau é de menos provável progressão para carcinoma 13 invasivo, diferentemente das lesões intraepiteliais de alto grau. Estas são 14 predominantemente causadas por tipos de HPV oncogênicos, tendo comportamento de 15 lesão precursora do carcinoma invasivo. A Nomenclatura de Bethesda foi submetida a revisões em 1991, 200119 e 201420 16 . 17 Com a atualização do Sistema de Bethesda, em 2001, e considerando a necessidade 18 de incorporar novas tecnologias e conhecimentos clínicos e morfológicos, o INCA e a 19 Sociedade Brasileira de Citopatologia promoveram o Seminário para Discussão da 20 Nomenclatura Brasileira de Laudos de Exames Citopatológicos – CITO 2001 e, durante o 21 XVII Congresso Brasileiro de Citopatologia, ocorrido em 2002, na cidade de Foz do 22 Iguaçu, no Paraná, a nova proposta foi oficializada. Essa nomenclatura guarda semelhanças 23 com a Nomenclatura de Bethesda, continua em vigência até o presente momento, devendo 24 ser a única nomenclatura utilizada para os laudos citopatológicos no SUS e nos laboratórios conveniados na sua rede de serviços14,21 25 . 26 O quadro a seguir expõe a nomenclatura citopatológica e histopatológica utilizada 27 desde o início do uso do exame citopatológico para o diagnóstico das lesões cervicais 28 escamosas e suas equivalências (Quadro 3). Nele, a nomenclatura para os exames histopatológicos utilizada é a da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1994)22 29 . 30 Para uma descrição completa das categorias diagnósticas atualmente utilizadas no Brasil, recomenda-se a consulta à Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais14 31 . 18 1 2 Quadro 3 – Nomenclatura citopatológica e histopatológica utilizada desde o início do 3 uso do exame citopatológico para o diagnóstico das lesões cervicais escamosas e suas 4 equivalências. Classificação citológica de Papanicolaou (1941) Classificação histológica da OMS (1952) Classificação histológica de Richart (1967) Sistema Bethesda (2001) Nomenclatura Citológica Brasileira (2006) Classe I - - - - Classe II - - Alterações benignas Alterações benignas Atipias de significado indeterminado Atipias de significado indeterminado Classe III Displasia leve Displasia moderada e acentuada NIC I NIC II e NICIII Lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) Lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) Classe IV Carcinoma in situ NIC III Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) Adenocarcinoma in situ Lesão intraepitelial de altograu (HSIL) Adenocarcinoma in situ Classe V Carcinoma invasor Carcinoma invasor Carcinoma invasor Carcinoma invasor 5 6 7 Referências 8 1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 3040/98, de 21 de junho de 1998. 9 Brasília: Ministério da Saúde, 1998. 10 2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 788/99, de 23 de junho de 1999. 11 Brasília: Ministério da Saúde, 1999. 12 3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 408, de 30 de agosto de 1999. Brasília: 13 Ministério da Saúde, 1999. 14 4. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM 2439/2006, de 31 de dezembro de 2005. 15 Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 19 1 5. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 310 de 10 de Fevereiro de 2010. Brasília: 2 Ministério da Saúde, 2010. 3 6. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Plano de ação para 4 redução da incidência e mortalidade por câncer do colo do útero: sumário executivo/ 5 Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2010. 6 7. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM nº 1.473 de 24 de junho de 2011. Brasília: 7 Ministério da Saúde, 2011. 8 8. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de 9 Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. Diretrizes 10 brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de 11 Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de 12 Atenção Oncológica. Rio de Janeiro: INCA, 2011. 13 9. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.394, de 30 de dezembro de 2013. Brasília: 14 Ministério da Saúde, 2010. 15 10. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.388, de 30 de dezembro de 2013. Brasília: 16 Ministério da Saúde, 2013. 17 11. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 189, de 31 de janeiro de 2014. Brasília: 18 Ministério da Saúde, 2013. 19 12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia Prático Sobre 20 HPV: Guia de Perguntas e Respostas para Profissionais de Saúde. Brasília: 21 Ministério de Saúde, 2013. 22 13. DeMay RM. 2005. The Pap Test: Exfoliative Gynecologic Cytology. Singapure: 23 The American Society for Clinical Pathology. 24 14. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da 25 Silva. Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce 26 e Apoio à Organização de Rede. 2012. Nomenclatura brasileira para laudos 27 citopatológicos cervicais. Disponível em 28 http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/nomenclatura\_laudo\_cervical.pdf. Acesso 29 em 27/09/2014. 30 15. Papanicolaou GN. New cancer diagnosis: In: Proceedings of the 3rd Race 31 Betterment Conference. Battle Creek: Race Betterment Foundation, 1928: 528–534. 20 1 16. Papanicolaou GN. Atlas of exfoliative cytology. Boston: Massachusetts 2 Commonwealth Fund by Harvard University Press, Cambridge, MA 1954. 3 17. Reagan JW, Seidemann IL, Saracusa Y. 1953. The cellular morphology of 4 carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. Cancer. 5 1953; 6: 224-34. 6 18. Richart RM. 1973. Cervical intraepithelial neoplasia. Pathol Annu. 1973; 8: 301-28. 7 19. De MAY R.M. The Pap Test. American Society of Clinical Pathologists, 2005. 8 p.12-89. 9 20. Nayar R1, Wilbur DC2. 2015. The Pap test and Bethesda 2014. Cancer Cytopathol. 10 123(5):271-81. 11 21. Solomon D, Davey D, Kurman R et al. 2002. The 2001 Bethesda System: 12 terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002; 287(16): 2114- 13 9. 14 22. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RI et al. Histological typing of female genital 15 tract tumors. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1994.

Parte II – Recomendações para o rastreamento e o cuidado às 15 mulheres com alterações citológicas e suspeita clínica de 16 carcinoma do colo do útero 17 22 1 Resumo das recomendações para a Atenção Primária à Saúde 2 Nesta seção, apresenta-se um resumo das recomendações iniciais frente às 3 alterações citológicas, para orientação dos profissionais da Atenção Primária (Quadro 4). 4 Também se ressalta que muitas mulheres serão reencaminhadas para as Unidades 5 Primárias, após diagnóstico ou tratamento, para seguimento citológico, conforme as 6 diretrizes aqui explicitadas. Para tanto, é recomendado aos profissionais da Atenção 7 Secundária e Terciária fazerem o reencaminhamento formal, com um resumo da história 8 clínica, diagnóstico e tratamentos realizados, bem como orientar os profissionais da 9 Atenção Primária quanto ao seguimento. 10 11 Quadro 4 – Resumo de recomendações para conduta inicial frente aos resultados 12 alterados de exames citopatológicos nas unidades de Atenção Primária. Diagnóstico citopatológico Conduta inicial Células escamosas atípicas de significado indeterminado Possivelmente não neoplásicas (ASCUS) ≤ 25 anos Repetir em 3 anos Entre 26 e 29 anos Repetir a citologia em 12 meses ≥ 30 anos Repetir a citologia em 6 meses Não se podendo afastar lesão de alto grau (ASC-H) Encaminhar para colposcopia Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC) Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau Encaminhar para colposcopia Células atípicas de origem indefinida (AOI) Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau Encaminhar para colposcopia Lesão de Baixo Grau (LSIL ≤ 25 anos Repetir em 3 anos > 25 anos Repetir a citologia em 6 meses Lesão de Alto Grau HSIL) Encaminhar para colposcopia Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão Encaminhar para colposcopia Carcinoma escamoso invasor Encaminhar para colposcopia Adenocarcinoma (AIS) in situ ou invasor Encaminhar para colposcopia 13 14 23 12 24 1 Cobertura, periodicidade e população-alvo 2 Decisões de como rastrear, quem rastrear e quando rastrear o câncer do colo do 3 útero e suas lesões precursoras em populações assintomáticas são complexas e requerem 4 uma análise balanceada e cuidadosa das vantagens e desvantagens, como também dos 5 custos decorrentes dessas ações. Este balanço é complexo, pois é difícil avaliar a ansiedade 6 causada na mulher ou os possíveis reflexos da abordagem terapêutica no futuro obstétrico 7 com um teste alterado. Não existem repostas corretas ou precisas para essas questões. 8 O padrão predominante do rastreamento no Brasil é oportunístico, ou seja, as 9 mulheres têm se submetido ao exame de Papanicolaou quando procuram os serviços de 10 saúde por outras razões. Consequentemente, 20% a 25% dos exames têm sido realizados 11 fora do grupo etário recomendado e aproximadamente metade deles com intervalo de um 12 ano ou menos, quando o recomendado são três anos. Assim, há um contingente de mulheres supercontroladas e outro contingente sem controle algum1 13 . 14 Cobertura 15 A realização periódica do exame citopatológico continua sendo a estratégia mais amplamente adotada para o rastreamento do câncer do colo do útero2 16 . Atingir alta cobertura 17 da população definida como alvo é o componente mais importante no âmbito da atenção 18 básica, para que se obtenha significativa redução da incidência e da mortalidade por câncer 19 do colo do útero. Países com cobertura superior a 50% do exame citopatológico realizado a 20 cada 3 a 5 anos apresentam taxas inferiores a 3 mortes por 100.000 mulheres por ano e, 21 para aqueles com cobertura superior a 70%, esta taxa é igual ou menor a duas mortes por 100.000 mulheres por ano3 22 (evidência moderada). 23 No Reino Unido, em 1988, a cobertura do rastreamento do câncer do colo do útero 24 era de 42% e a incidência entre 14 a 16 casos novos para cada 100.000 mulheres por ano. A 25 partir da introdução de um sistema de convocação das mulheres integrantes da população26 alvo por meio de cartas-convites, a cobertura aumentou para 85% em 1994 e, neste curto 27 período e sem alterações das recomendações assistenciais vigentes, a incidência caiu cerca 28 de 50%, chegando a 10 casos novos por 100.000 mulheres. A rigor, utilizando cartas- 25 1 convites, houve migração do rastreamento oportunístico, realizado no momento de um 2 atendimento eventual, para um rastreamento organizado que progressivamente passou a 3 controlar as mulheres em falta com o rastreamento e de acordo com a periodicidade recomendada4 4 (evidência moderada). 5 É consenso que o rastreamento organizado do câncer do colo do útero é o desafio a ser 6 vencido para que se obtenha a melhor relação custo-benefício possível com alta cobertura populacional3,5,6 7 . 8 Periodicidade 9 A história natural do câncer do colo do útero geralmente apresenta um longo 10 período de lesões precursoras, assintomáticas, curáveis na quase totalidade dos casos 11 quando tratadas adequadamente, conhecidas como neoplasias intraepiteliais cervicais de 12 graus II e III (NIC II/III), ou lesões de alto grau, e adenocarcinoma in situ. Já a NIC I 13 representa a expressão citomorfológica de uma infecção transiente ou produzida pelo HPV 14 e têm alta probabilidade de regredir, de tal forma que atualmente não é considerada como lesão precursora do câncer do colo do útero7,8 15 . 16 A Reunião de Consenso, realizada em 1988 pelo Ministério da Saúde, contou com a 17 participação de diversos especialistas internacionais e nacionais, além de representantes de 18 sociedades científicas e de diversas instâncias ministeriais. Este grupo definiu que, no 19 Brasil, o exame citopatológico deveria ser realizado em mulheres de 25 a 60 anos de idade, 20 uma vez por ano e, após dois exames anuais consecutivos negativos, a cada três anos. A rigor, adotou-se para o Brasil a recomendação da Organização Mundial da Saúde na época9 21 . 22 Tal recomendação apoiou-se em estudo realizado pela International Agency for 23 Research on Cancer (IARC), publicado em 1986 e que envolveu oito países. Este estudo, 24 que serviu de base para toda uma geração de normas ainda hoje vigentes no mundo, 25 demonstrou que, em mulheres entre 35 e 64 anos, depois de um exame citopatológico do 26 colo do útero negativo, o exame subsequente pode ser realizado a cada três anos, com eficácia semelhante à realização anual10 27 . Este estudo permitiu criar modelos que estimaram, 28 após um exame citopatológico negativo e cobertura de 100%, uma redução percentual da 26 1 incidência cumulativa do câncer invasor do colo do útero de 93,5% para intervalos de até 2 um ano entre os exames citopatológicos. Para intervalos de até três anos entre os exames, a 3 redução estimada é de 90,8% (evidência alta). 4 Quando a Organização Mundial da Saúde estabeleceu as recomendações que deram 5 origem às normas brasileiras, em 1988, um estudo publicado um ano antes tinha 6 demonstrado que a proteção conferida em até 10 anos por um exame prévio negativo era de 58% e de 80% se dois exames fossem negativos11 7 (evidência alta). 8 Estudos mais recentes têm confirmado que o exame citológico realizado a cada três anos é seguro após dois ou três resultados negativos12-14 9 (evidência moderada). 10 População-alvo 11 A definição de quais mulheres devem ser rastreadas tem sido objeto de muitos 12 questionamentos. É consenso que mulheres que nunca tiveram relação sexual não correm 13 risco de câncer do colo do útero por não terem sido expostas ao fator de risco necessário 14 para essa doença: a infecção persistente por tipos oncogênicos do HPV. 15 Em relação à faixa etária, há vários fatos indicando que, direta ou indiretamente, o 16 rastreamento em mulheres com menos de 25 anos não tem impacto na redução da 17 incidência ou mortalidade por câncer do colo do útero. O estudo da IARC, acima 18 mencionado, estimou que, ao iniciar o rastreamento aos 25 anos de idade, e não aos 20 19 anos, perde-se apenas 1% de redução da incidência cumulativa do câncer do colo do útero10 20 . 21 Tomando dados do Registro Hospitalar de Câncer da FOSP (Fundação Oncocentro 22 de São Paulo) do período de 2000 a 2009, de um total de 11.729 casos de carcinoma 23 invasor (todos os estádios), 121 casos foram diagnosticados em mulheres com até 24 anos, 24 o que correspondeu a 1,03% dos casos. Nos Estados Unidos, observou-se que apenas 1,1% 25 dos casos de câncer invasor ocorreram em mulheres com até 24 anos de idade, em uma amostra de 10.846 casos de câncer invasor diagnosticados em 1998 e 200315 26 . 27 1 Dados do Integrador de Registros Hospitalares de Câncer do Brasil, do período de 2 2007 a 2011, mostram que, de um total de 26.249 casos de carcinoma invasor com 3 informação de estadiamento, 259 foram diagnosticados em mulheres com até 24 anos, o que correspondeu a 0,99% dos casos16,17 4 . Em relação à mortalidade, neste mesmo período, 0,56% dos óbitos por esta neoplasia ocorreram na faixa etária em questão18 5 . 6 Entre 1.301.210 exames citopatológicos realizados em mulheres com menos de 24 7 anos de idade, em 2013, no Brasil, 0,17% dos exames tiveram resultado de HSIL e 0,006% tiveram resultado de câncer ou HSIL não podendo excluir microinvasão19 8 . 9 Além da baixa incidência de câncer do colo do útero em mulheres jovens, há 10 evidências de que o rastreamento em mulheres com menos de 25 anos seja menos eficiente 11 do que em mulheres mais maduras. Um estudo caso-controle, no Reino Unido, que incluiu 12 4.012 mulheres com câncer invasor do colo do útero mostrou dois resultados relevantes: o 13 primeiro foi que 75% das mulheres de 20-24 anos que tiveram um câncer invasor já tinham 14 pelo menos um exame citopatológico prévio. O segundo resultado foi que as mulheres que 15 tiveram câncer diagnosticado entre 25 e 29 anos não foram protegidas por controles citológicos realizados antes dos 24 anos20 16 (evidência moderada). 17 Outro estudo inglês mostrou que iniciar o rastreamento aos 20 e não aos 25 anos de 18 idade resulta em substancial sobretratamento e um modesto benefício, pois para prevenir 19 um caso de carcinoma invasor do colo do útero seria necessário realizar de 12.500 a 40.000 20 exames adicionais em mulheres entre 20 e 24 anos e tratar entre 300 e 900 mulheres com NIC21 21 (evidência moderada). Dados de Ontário, Canadá, mostraram que não houve 22 associação entre o rastreamento do câncer do colo do útero e redução da mortalidade em mulheres com menos de 30 anos22 23 (evidência moderada). 24 A estes resultados, que mostram ineficiência ou baixa eficiência do rastreamento em 25 mulheres com menos de 25 anos, agregam-se dois fatos: o primeiro é que há evidências de 26 que o câncer do colo do útero que é diagnosticado em mulheres muito jovens é mais 27 agressivo e inclui tipos histológicos mais raros do que no grupo etário 25-29 anos. O 28 segundo fato é que citologia com diagnóstico de lesão intraepitelial escamosa de alto grau 29 em mulheres com menos de 25 anos corresponderia mais frequentemente a NIC II do que a 28 NIC III23 1 (evidência moderada). As NIC II em mulheres muito jovens tendem a ter 2 comportamento evolutivo semelhante à lesão de baixo grau, com significativas taxas de regressão espontânea24 3 (evidência moderada). 4 Outro fato relevante mais recentemente demonstrado é que o tratamento de lesões 5 precursoras do câncer de colo em adolescentes e mulheres jovens está associado ao aumento de morbidade obstétrica e neonatal, como parto prematuro25 6 (evidência alta). 7 Portanto, reduzir as intervenções no colo do útero em mulheres jovens se justifica, tendo 8 em vista que a grande maioria delas não têm prole definida. 9 Cabe ainda ressaltar a importância do impacto psíquico que o diagnóstico de uma 10 doença sexualmente transmissível e precursora do câncer terá em adolescentes e adultas 11 jovens sobre a autoimagem e a sexualidade. Mulheres jovens sexualmente ativas devem ser 12 orientadas sobre anticoncepção, doenças sexualmente transmissíveis e práticas de sexo 13 seguro. Estas medidas podem ser implementadas sem a necessidade da inclusão no 14 programa de rastreamento. 15 Em resumo, a incidência do câncer invasor do colo do útero em mulheres até 24 16 anos é muito baixa e o rastreamento é menos eficiente para detectá-lo. Por outro lado, o 17 início mais precoce representaria um significativo aumento de diagnósticos de lesões de 18 baixo grau, que apresentam grande probabilidade de regressão e resultam num aumento 19 significativo de colposcopias e de sobretratamento, além do maior risco para morbidade 20 obstétrica e neonatal associado a uma futura gestação. 21 Há menos evidências objetivas sobre quando as mulheres devem encerrar o 22 rastreamento do câncer do colo do útero. Mulheres com rastreamento citológico negativo 23 entre 50 e 64 anos apresentam uma diminuição de 84% no risco de desenvolver um 24 carcinoma invasor entre 65 e 83 anos, em relação às mulheres que não foram rastreadas. 25 Por outro lado, à medida que aumenta o intervalo desde o último controle, há aumento discreto do risco de desenvolvimento de um novo carcinoma26 26 (evidência moderada). 27 Mesmo em países com população de alta longevidade, não há dados objetivos de que o rastreamento seja efetivo após 65 anos de idade27 28 . 29 1 Na última versão das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo 2 do Útero, publicada em 2011, elevou-se de 59 para 64 anos a idade da mulher sem história 3 prévia de doença pré-invasiva para encerrar o rastreamento, o que está em concordância 4 com o conhecimento mais atual e com a grande maioria das recomendações vigentes. 5 6 Recomendações 7 O método de rastreamento do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras é 8 o exame citopatológico. Os dois primeiros exames devem ser realizados com intervalo 9 anual e, se ambos os resultados forem negativos, os próximos devem ser realizados a cada 3 10 anos (A). 11 O início da coleta deve ser aos 25 anos de idade para as mulheres que já tiveram ou 12 têm atividade sexual (A). O rastreamento antes dos 25 anos deve ser evitado (D). 13 Os exames periódicos devem seguir até os 64 anos de idade e, naquelas mulheres 14 sem história prévia de doença neoplásica pré-invasiva, interrompidos quando essas 15 mulheres tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos 16 (B). 17 Para mulheres com mais 64 anos de idade e que nunca se submeteram ao exame 18 citopatológico, deve-se realizar dois exames com intervalo de um a três anos. Se ambos os 19 exames forem negativos, estas mulheres podem ser dispensadas de exames adicionais (B). 20 Adequabilidade da amostra 21 Na atual nomenclatura citológica brasileira, a adequabilidade da amostra é definida 22 como satisfatória ou insatisfatória. O termo anteriormente utilizado “satisfatório, mas limitado” foi abolido28 23 . 24 Amostra insatisfatória para avaliação 25 É considerada insatisfatória a amostra cuja leitura esteja prejudicada pelas razões 26 expostas abaixo, algumas de natureza técnica e outras de amostragem celular, podendo ser assim classificada29,30 27 : 30 1 1. Material acelular ou hipocelular (75% do esfregaço) por presença de sangue, piócitos, artefatos 3 de dessecamento, contaminantes externos ou intensa superposição celular. 4 Recomendação 5 O exame deve ser repetido em 6 a 12 semanas com correção, quando possível, do 6 problema que motivou o resultado insatisfatório (A). 7 8 Amostra satisfatória para avaliação 9 Designa amostra que apresente células em quantidade representativa, bem 10 distribuídas, fixadas e coradas, de tal modo que sua observação permita uma conclusão 11 diagnóstica. 12 13 Células presentes na amostra 14 Podem estar presentes células representativas dos epitélios do colo do útero: 15 • Células escamosas; 16 • células glandulares (não inclui o epitélio endometrial); e 17 • células metaplásicas. 18 19 Embora a indicação dos epitélios representados na amostra seja informação 20 obrigatória nos laudos citopatológicos, seu significado deixa de pertencer à esfera de 21 responsabilidade dos profissionais que realizam a leitura do exame. As células glandulares 22 podem ter origem em outros órgãos que não o colo do útero, o que nem sempre é 23 identificável no exame citopatológico. 24 A presença de células metaplásicas ou células endocervicais, representativas da jun25 ção escamocolunar (JEC), tem sido considerada como indicador da qualidade da coleta, 26 pelo fato desta coleta buscar obter elementos celulares representativos do local onde se 27 situa a quase totalidade dos cânceres do colo do útero. Uma metanálise de estudos que 28 abordaram a eficácia de diversos dispositivos de coleta mostrou que o uso da espátula de 29 Ayre e escova de canal aumenta em cerca de 3 vezes a chance de obtenção de células endocervicais31 30 (evidência alta). Estudo realizado no Brasil, entre 1992 e 1996, mostrou 31 1 que a detecção de NIC foi cerca de dez vezes maior no grupo em que as células da JEC estavam representadas29 2 (evidência moderada). 3 A presença exclusiva de células escamosas deve ser avaliada pelo médico assistente. 4 É muito importante que os profissionais de saúde atentem para a representatividade da JEC 5 nos esfregaços cérvico-vaginais, sob pena de não propiciar à mulher todos os benefícios da 6 prevenção do câncer do colo do útero. 7 8 Recomendação 9 Esfregaços normais somente com células escamosas devem ser repetidos com 10 intervalo de um ano e, com dois exames normais anuais consecutivos, o intervalo passará a 11 ser de três anos (B). Para garantir boa representação celular do epitélio do colo do útero, o 12 exame citopatológico deve conter amostra do canal cervical, preferencialmente, coletada 13 com escova apropriada, e da ectocérvice, coletada com espátula tipo ponta longa (espátula 14 de Ayre) (A). 15 16 Situações especiais 17 18 Gestantes 19 20 Gestantes têm o mesmo risco que não gestantes de apresentarem câncer do colo do 21 útero ou suas lesões precursoras. O achado destas alterações durante o ciclo grávido 22 puerperal reflete a oportunidade do rastreamento durante o pré-natal. Apesar de a JEC no 23 ciclo gravídico-purperal encontrar-se exteriorizada na ectocérvice na maioria das vezes, o 24 que dispensaria a coleta endocervical, a coleta de espécime endocervical não parece aumentar o risco sobre a gestação quando utilizada uma técnica adequada32 25 . 26 27 Recomendação 28 O rastreamento em gestantes deve seguir as recomendações de periodicidade e faixa 29 etária como para as demais mulheres, devendo sempre ser considerada uma oportunidade a 30 procura ao serviço de saúde para realização de pré-natal (A). 31 32 1 Pós-menopausa 2 Mulheres na pós-menopausa, sem história de diagnóstico ou tratamento de lesões 3 precursoras do câncer de colo uterino, apresentam baixo risco para desenvolvimento de câncer20,27 4 (evidência moderada). 5 O rastreamento citológico em mulheres menopausadas pode levar a resultados falso6 positivos causados pela atrofia secundária ao hipoestrogenismo, gerando ansiedade na 7 paciente e procedimentos diagnósticos e terapêuticos desnecessários. 8 É fato que o diagnóstico de casos novos de câncer do colo uterino está associado, 9 em todas as faixas etárias, com a ausência ou irregularidade do rastreamento. O seguimento 10 de mulheres na pós-menopausa deve levar em conta seu histórico de exames. 11 12 Recomendação 13 Mulheres na pós-menopausa devem ser rastreadas de acordo com as orientações 14 para as demais mulheres (A). Se necessário, proceder à estrogenização previamente à 15 realização da coleta, conforme sugerido adiante (vide Exame citopatológico normal – 16 Resultado indicando atrofia com inflamação) (B). 17 18 Histerectomizadas 19 O rastreamento realizado em mulheres sem colo do útero devido a histerectomia 20 por condições benignas apresenta menos de um exame citopatológico alterado por 1.000 exames realizados33 21 . 22 23 Recomendação 24 Mulheres submetidas à histerectomia total por lesões benignas, sem história prévia 25 de diagnóstico ou tratamento de lesões cervicais de alto grau, podem ser excluídas do 26 rastreamento, desde que apresentem exames anteriores normais (A). 27 Em casos de histerectomia por lesão precursora ou câncer do colo do útero a mulher 28 deverá ser acompanhada de acordo com a lesão tratada (A). 29 30 33 1 Mulheres sem história de atividade sexual 2 Considerando os conhecimentos atuais em relação ao papel do HPV na 3 carcinogênese do colo uterino e que a infecção viral ocorre por transmissão sexual, o risco 4 de uma mulher que não tenha iniciado atividade sexual desenvolver esta neoplasia é 5 desprezível. 6 7 Recomendação 8 Mulheres sem história de atividade sexual não devem ser submetidas ao 9 rastreamento do câncer do colo do útero (D). 10 11 Imunossuprimidas 12 Alguns fatores de risco diretamente relacionados à resposta imunológica têm sido 13 associados a maior chance de desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical. 14 Mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), mulheres 15 imunossuprimidas por uso de imunossupressores após transplante de órgãos sólidos, em 16 tratamentos de câncer e usuárias crônicas de corticosteroides constituem os principais 17 exemplos desse grupo. A prevalência da infecção pelo HPV e a persistência viral, assim 18 como a infecção múltipla (por mais de um tipo de HPV), são mais frequentes nesse grupo 19 de mulheres. Em mulheres infectadas pelo HIV, o desaparecimento do HPV parece ser 20 dependente da contagem de células CD4+, e lesões precursoras tendem a progredir mais 21 rapidamente e a recorrer mais frequentemente do que em mulheres não infectadas pelo 22 HIV. Entretanto, mulheres imunocompetentes infectadas pelo HIV e tratadas 23 adequadamente com terapia antiretroviral de alta atividade (HAART) apresentam história 24 natural semelhante às demais mulheres. Existem questionamentos quanto à eficácia do 25 exame citopatológico em mulheres infectadas pelo HIV em razão da maior prevalência de 26 citologias com atipias de significado indeterminado e maior frequência de infecções 27 associadas. Para minimizar os resultados falso-negativos, alguns autores preconizam a complementação colposcópica34 28 . 29 É consenso que, pelas características mencionadas, as mulheres infectadas pelo HIV devem ser submetidas ao rastreamento citológico de forma mais frequente35,36 30 . Diretrizes 31 americanas recomendam a coleta anual da citologia após duas citologias semestrais 34 normais e, em mulheres com linfócitos CD4+ abaixo de 200 células/mm3 1 , realizar citologia e encaminhar para colposcopia a cada seis meses35 2 . Também, considerando a maior 3 frequência de lesões multicêntricas, é recomendado cuidadoso exame da vulva (incluindo 4 região perianal) e da vagina. No caso de a citologia mostrar inflamação acentuada ou 5 alterações celulares escamosas reativas, realizar nova coleta citológica em três meses, após 6 o tratamento adequado. 7 8 Recomendação 9 O exame citopatológico deve ser realizado neste grupo de mulheres após o início da 10 atividade sexual com intervalos semestrais no primeiro ano e, se normais, manter 11 seguimento anual enquanto se mantiver o fator de imunossupressão (B). 12 Mulheres HIV positivas com contagem de linfócitos CD4+ abaixo de 200 células/mm3 13 devem ter priorizada a correção dos níveis de CD4+ e, enquanto isso, devem 14 ter o rastreamento citológico a cada 6 meses (B). 15 Outras situações especiais 16 Existe grande controvérsia e pobreza de evidências sobre eficácia e efetividade de 17 práticas diferentes de rastreamento em algumas populações especiais, tais como indígenas e 18 outras que podem estar mais expostas a fatores sociais ou ambientais para o câncer do colo 19 do útero. 20 Com a preocupação de não se contrapor a recomendações feitas por grupos que 21 trabalham e pesquisam sobre condições e práticas de saúde nessas populações, houve 22 consenso de que não deveriam ser aqui abordadas recomendações específicas, devendo ser 23 objeto de pesquisa e de recomendações em outros documentos. 24 Referências 25 1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da 26 Silva (INCA). 2013. Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância. Monitoramento 27 das ações de controle dos cânceres do colo do útero e de mama. Informativo 28 Detecção Precoce. Ano 4, n. 1 janeiro-abril / 2013. Disponível em: 35 1 http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/ 2 informativo\_detecca\_precoce\_1\_2013\_4.pdf. Acesso em 01/07/2014. 3 2. World Health Organization. Programmes and projects. Cancer. Early detection of 4 cancer. Screening for cervical cancer. Disponível em: 5 http://www.who.int/cancer/detection/cervical\_cancer\_screening/en/ >. Acesso em: 6 17/07/2014. 7 3. Anttila A, von Karsa L, Aasmaa A et al. Cervical cancer screening policies and 8 coverage in Europe. Eur J Cancer. 2009; 45(15): 2649-58. 9 4. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and 10 mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected 11 statistics. BMJ 1999; 318(7188): 904-8. 12 5. Adab P, McGhee SM, Yanova J et al. Effectiveness and efficiency of opportunistic 13 cervical cancer screening: comparison with organized screening. Med Care. 14 2004;42(6): 600-9. 15 6. Arbyn M, Rebolj M, De Kok IM et al. The challenges of organising cervical 16 screening programmes in the 15 old member states of the European Union. Eur J 17 Cancer. 2009;45(15): 2671-8. 18 7. Elit L, Levine MN, Julian JÁ et al. Expectant management versus immediate 19 treatment for low-grade cervical intraepithelial neoplasia : a randomized trial in 20 Canada and Brazil. Cancer. 2011; 117(7): 1438-45). 21 8. Doorbar J, Quint W, Banks L et al. The biology and life-cycle of human 22 papillomaviruses. Vaccine. 2012; 30 Suppl 5: F55-70. 23 9. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da 24 Silva (INCA). 1988. Consenso - Periodicidade e Faixa Etária no Exame de 25 Prevenção do Câncer Cérvico-Uterino. Rio de Janeiro. ProOnco/INCA. 26 10. International Agency of Research on Cancer. IARC working Group on Evaluation 27 of Cervical Cancer Screening Programmes. Screening for squamous cervical cancer: 28 duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication 29 for screening policies. BMJ. 1986; 293: 659-64. 30 11. La Vecchia C, Decarli A, Gallus G. Epidemiological data on cervical carcinoma 31 relevant to cytopathology. Appl Pathol. 1987; 5(1): 25-32. 36 1 12. Miller MG, Sung HY, Sawaya GF et al. Screening interval and risk of invasive 2 squamous cell cervical cancer. Obstet Gynecol. 2003; 101(1): 29-37. 3 13. Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL et al. Risk of cervical cancer associated 4 with extending the interval between cervical-cancer screenings. N Engl J Med. 5 2003; 349(16): 1501-9. 6 14. Simonella L, Canfell K. The impact of a two- versus three-yearly cervical screening 7 interval recommendation on cervical cancer incidence and mortality: an analysis of 8 trends in Australia, New Zealand, and England. Cancer Causes Control. 2013; 9 24(9): 1727-36. 10 15. Watson M, Saraiya M, Benard V et al. Burden of cervical cancer in the United 11 States, 1998-2003. Cancer. 2008;113(10 Suppl): 2855-64. 12 16. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da 13 Silva. IntegradorRHC [Internet]. Disponível em: https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/. 14 Acesso em 01/10/2014. 15 17. Fundação Oncocentro de São Paulo. Registro Hospitalar de Câncer [Internet]. 16 Disponível em: http://www.fosp.saude.sp.gov.br. Acesso em 01/10/2014. 17 18. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). 18 Sistema de Informação de Mortalidade e Sistema de Informações Hospitalares do 19 SUS [Internet]. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br. Acesso em 01/10/2014. 20 19. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). 21 Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO) [Internet]. 22 Disponível em: http://w3.datasus.gov.br/siscam/index.php. Acesso em 01/10/2014. 23 20. Sasieni P, Castañon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: 24 population based case-control study of prospectively recorded data. BMJ. 2009; 25 339: b2968. 26 21. Landy R, Birke H, Castanon A, Sasieni P. Benefits and harms of cervical screening 27 from age 20 years compared with screening from age 25 years. Br J Cancer. 2014; 28 110(7): 1841-6. 29 22. Vicus D, Sutradhar R, Lu Y et al., on behalf of the investigators of the Ontario 30 Cancer Screening Research Network. The association between cervical cancer 37 1 screening and mortality from cervical cancer: a population based case-control study. 2 Gynecol Oncol. 2014; 133(2): 167-71. 3 23. Vale DB, Westin MC, Zeferino LC. High-grade squamous intraepithelial lesion in 4 women aged