Prevalence of Gynecological Cytology in a Population attending a Private Hospital of the Algarve region

Prevalência da Citologia Ginecológica na População que Recorre a um Hospital Privado na região do Algarve

Ana Rita Possante[1], Inês Rodrigues[2], João Furtado[2]
Escola Superior de Saúde da Universidade do Algarve
Hospital Particular do Algarve

Abstract

Overview and aims: Cervical cancer (CC) is the fourth leading cause of cancer death in women globally, and accounts around 311,000 deaths annually, being the persistent infection with high-risk Human Papilloma virus the most common cause. The prevention of CC is based on gynecological screening, which allows to classify the degree of existing lesion, as well as to identify other changes which may contribute to the development of these lesions and subsequent neoplasia. We aim to analyze the prevalence of cancerous and pre-cancerous lesions in the Algarve population attending the Private Hospital of Algarve (HPA), through the study of the results of gynecological cytology performed in this Hospital. Study design: Retrospective observational study from the clinical database.
Methods: Data collected from the gynecological cytological analysis of female users between 25 up to 65 years old, carried out between January 2013 and December 2017.
Results: It was found that the number of samples increased over the five years, making a total of 28346 samples, in which the cytological result with the highest percentage is the negative, with 95.6%. Of the cytology's with lesions (4.4%), the one with the highest percentage is ASCUS with 2.2%, followed by LSIL with 1.7%. The Algarve municipality with the highest number of injuries identified is Faro 19.7%, followed by Portimão 15.8%. On the other hand, Castro Marim is the county with the lowest frequency of injuries 0.3%, and Alcoutim did not present any detected injuries; the age range with the largest number of samples is from 35 to 40 years old.
Conclusion: This study showed that, in Algarve, the adherence to greater female health care increased in the population that uses the HPA, with the negative cytologic result being the most prevalent.

Keywords: Human papillomavirus; Pap smear; Cytological result; Cervical Cancer.

INTRODUÇÃO

A nível global, o cancro do colo do útero (CCU) é um dos mais prevalentes na mulher sendo responsável por aproximadamente 570.000 novos casos e cerca de 311.000 mortes associadas em 2018. A infeção persistente pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) de alto risco (HR-HPV), é considerada a causa mais comum de CCU desde a década de 70, assim é possível a sua prevenção através da implementação de medidas profiláticas ou terapêuticas em estádios precoces da infeção[1,2,3]. O CCU em Portugal atualmente apresenta uma ocorrência de cerca de 750 novos casos por ano. Na Europa é o sexto cancro mais frequente nas mulheres, apesar dos avanços que se têm efetuado a nível do diagnóstico e tratamento das lesões pré-malignas[2]. A elevada persistência de infeção por HR-HPV revela a importância da sensibilização da população para os comportamentos de risco, assim como participação em programas de vacinação e rastreio[4].

O HPV divide-se em alto e baixo risco, estando a sua classificação associada ao seu potencial oncongénico, nomeadamente, no desenvolvimento de lesões

1. Escola Superior de Saúde, Universidade do Algarve, campus Gambelas-Faro; Hospital Particular do Algarve, serviço de Anatomia Patológica.
2. Doctoral degree, Escola Superior de Saúde, Universidade do Algarve, campus Gambelas-Faro; Centro de Estudos em Saúde da ESSUAlg.

malignas e benignas, respetivamente[5,6,7]. As lesões pré cancerigenas são classificadas de acordo com o seu grau de diferenciação[8,9,10]. O sistema de Bethesda permite reportar resultados de *screening* de citologia ginecológica de modo uniforme, com informações relevantes para o clínico[10]. De acordo com este sistema as lesões classificam-se em: Células pavimentosas de significado indeterminado (ASC-US), Lesão Intraepitelial de Baixo Grau (LSIL), Alterações pavimentosas de significado indeterminado, não se podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H), Lesão Intraepitelial de Alto Grau (HSIL) e Carcinoma pavimento celular/epidermóide (CP)[8,11]. As alterações observadas nas células glandulares, que incluem alterações nas células endocervicais e/ou endometriais, podem ser classificadas em Células glandulares atípicas (AGC), e Adenocarcinoma[8].

Sendo o CCU precedido de lesões, a sua deteção é de extrema importância. Neste momento o rastreio do CCU em Portugal abrange cerca de 98% de toda a população feminina[12]. Na região do Algarve, o programa de rastreio foi implementado em 2010, estando em quarto lugar a nível nacional relativamente à taxa de mortalidade por CCU[13,14]. Em Portugal, desde o ano de 2019 o programa de rastreio funciona através do teste de tipificação de HPV seguido de teste papanicolaou dependendo do resultado da tipificação, em mulheres entre os 25 e os 60 anos[15]. Este teste verifica a presença de diversos tipos de HR-HPV como o 16 e 18 e outros, o que providência informação relevante relativamente à infeção, mesmo que não sejam visualizadas alterações a nível da citologia ginecológica[16]. Se a tipificação for positiva para o HR-HPV 16 e 18 as utentes são encaminhadas para a consulta de Patologia Cervical, caso seja positivo para HR-HPV Outros tipos, deve ser realizada uma citologia, utentes com tipificação negativa devem realizar o teste novamente após um ano[15].

Atualmente, existem no mercado vacinas profiláticas, que são baseadas na expressão recombinante e através da clonagem do gene principal da cápside viral L1 em partículas virais (VLP). A vacina bivalente contem VLPs do tipo 16 e 18 e as quadrivalentes, do tipo 16,18,6,11. A vacinação contra o HPV integra o Plano Nacional de Vacinação (PNV) desde Março de 2008, para adolescentes com 13 anos de idade[17,18].

Com este estudo pretende-se analisar a incidência das lesões pré cancerígenas na população algarvia que recorre ao HPA, assim como verificar a presença/ausência de teste de HPV efetuados, de forma a avaliar a evolução citopatológica da população em relação a estas lesões.

MATERIAIS E MÉTODOS

A população estudada foi composta por 28346 amostras de citologias ginecológicas, recebidas no laboratório de anatomia patológica do HPA, entre janeiro de 2013 a dezembro de 2017. Do total das amostras foram excluídas as amostras de mulheres com menos de 25 anos e mais de 65 anos, cujo concelho de proveniência não fosse Algarvio e cujo resultado da citologia fosse insatisfatório.

A amostra em estudo foi obtida através do recurso à base de dados em *Microsoft*® Excel e ao *software NovoPath*™ do Serviço de Anatomia Patológica do HPA. Foi analisada a prevalência das lesões de ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL, CP e Adenocarcinoma.

A análise estatística foi efetuada com recurso ao *software* IBM® SPSS® versão 25. Verificou-se as prevalências de cada variável em estudo, bem como aplicou-se o teste Qui-quadrado de *Pearson* para avaliar possíveis correlações estatísticas, que foram consideradas positivas e significativas para valores de $p \leq 0{,}05$.

As amostras recebidas no laboratório, após o processamento, foram submetidas a coloração Papanicolaou no colorador automático (Thinprep® 2000) e analisadas ao microscópio por citotécnicas. Todas as amostras com lesão ou suspeitas de lesão foram revistas pelo médico patologista. Em relação as amostras para teste HPV, estas foram enviadas para laboratórios externos, sendo detectados o HR-HPV 16, 18 e outros (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68).

RESULTADOS

Os resultados apresentados provêm da análise de dados referentes ás citologias ginecológicas que deram entrada no laboratório de Anatomia Patológica de mulheres pertencentes aos concelhos algarvios, com idades compreendidas entre os 25 e os 65 anos, com citologias satisfatórias, entre o ano de 2013 e 2017, perfazendo assim um total de 28346 amostras (n=28346). Foi também analisada a presença ou ausência do teste de tipagem de HPV na amostra.

Prevalência das citologias ao longo dos anos e de acordo com faixa etária

Através da análise da distribuição do numero de amostras, foi possível verificar que este foi aumentando ao

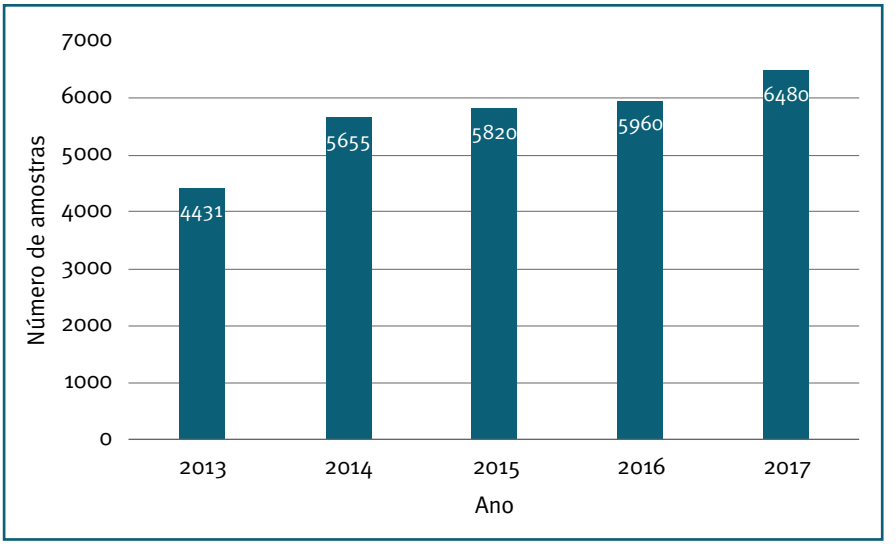


FIGURA 1. Prevalência das citologias pelos diferentes anos.

QUADRO I. PREVALÊNCIA DE CITOLOGIAS SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA.

Idade	Prevalência
[25-30[	2644
[30-35[	4409
[35-40[	5249
[40-45[	4908
[45-50[	4144
[50-55[	3329
[55-60[	2180
[60-65]	1485
Total	28346

longo dos cinco anos. Observou-se que o maior aumento ocorre de 2016 para 2017 (Figura 1). Em relação à distribuição das citologias pelas diferentes faixas etárias, verificou-se que o intervalo de idades com maior prevalência de amostras é 35-40 anos (5249 amostras), sendo o intervalo de idades com menor prevalência 60-65 anos, com 1485 amostras (Quadro I). Ao analisar as diferentes faixas etárias ao longo dos cinco anos verificou-se que de 2013 a 2016 a faixa etária com maior número de citologias realizadas foi 35-40 anos, sendo que em 2017 a faixa etária com maior frequência de citologias realizadas foi a de 40-45 anos. Independentemente do ano, a partir dos 55 anos o número de citologias realizadas baixa consideravelmente (Figura 2).

Frequência das citologias de acordo com o Resultado Citológico segundo as faixas etárias

No que diz respeito ao resultado citológico das amostras em estudo, constatou-se que o resultado com maior percentagem é o Negativo com 95.6%. Das 1240 citologias identificadas com lesão (4,4%), a que apresenta maior percentagem é ASCUS com 2.2% (625 citologias), seguida de LSIL com 1.7% (482 citologias). As lesões menos frequentes são CP com apenas 1 resultado e Adenocarcinoma sem frequência (Quadro II). A relação entre a idade das pacientes e o resultado obtido foi avaliada, verificando-se uma relação estatisticamente significativa (p=0.000). Esta relação pode ser explicada pelo facto de que nas faixas etárias analisadas o resultado mais frequente é Negativo. No entanto, verifica-se que entre as faixas etárias de 25-30 anos e 40-45, o resultado ASCUS tem vindo a aumentar, após os 45 anos este resultado diminui drásticamente. O resultado LSIL também aumenta nas faixas etárias de 25-30 e 35-40, decrescendo depois a partir destas idades. O resultado HSIL apresenta maior percentagem entre os 40-45 anos. O AGC surge mais frequentemente entre os 45--50 anos. O único CP identificado foi detectado entre os 35-40 anos de idade (Quadro III). Foi também possível verificar que existe uma relação estatística significativa entre o resultado citológico e os anos analisados (p=0.000), com o número de citologias negativas a subir desde 2013 a 2017 (Quadro IV).

Prevalência das citologias identificadas com lesões de acordo com os diferentes concelhos algarvios

As amostras referentes às utentes com lesões identificadas (1240), foram analisadas quanto à sua distribuição por concelho Algarvio. Observou-se que o concelho que apresenta maior número de lesões identificadas é Faro (244), seguido de Portimão (196). Castro Marim é o concelho com menor frequência de lesões (4) e Alcoutim não apresenta nenhuma lesão detetada (Figura 3). Verifica-se ainda que excetuando Albufeira, Aljezur e Silves onde a lesão mais frequente é LSIL, nos



	[25-30[	[30-35[	[35-40[	[40-45[	[45-50[	[50-55[	[55-60[	[60-65[
Ano 2013	436	707	869	720	668	548	282	201
Ano 2014	549	933	1074	916	816	644	441	282
Ano 2015	535	934	1048	1028	860	658	463	294
Ano 2016	563	894	1108	1036	865	672	477	345
Ano 2017	561	941	1150	1206	935	807	517	363

FIGURA 2. Prevalência das citologias de acordo com as faixas etárias.

restantes concelhos a lesão mais frequente é ASCUS (Figura 4).

Prevalência da Tipagem de HPV e respetivo resultado

Em relação á tipagem de HPV, foram submetidas ao teste HR-HPV 2.5% da totalidade das citologias, o que equivale a 704 amostras. Do total de amostras, 63.1% obteve resultado negativo (Figura 5). Quando analisada a relação entre a realização da tipagem de HR-HPV e as diferentes faixas etárias, verificou-se que estão relacionadas estatisticamente (p=0.000). A faixa etária que realizou maior número de tipagem de HPV foi a dos 30-35 anos, decrescendo a partir deste intervalo de idades. Constatou-se que a faixa etária com mais resultados de HR-HPV positivos situou-se entre os 30-35 anos (Quadro V).

Ao testar a relação entre os resultados obtidos para tipagem de HPV e os diferentes resultados citológicos, observou-se que nas citologias com resultado negativo a maior frequência de HR-HPV foi também negativa.

QUADRO II. RESULTADO DAS CITOLOGIAS AVALIADAS.

Resultado	Frequência	Percentagem
Negativo	27104	95,6
ASCUS	625	2,2
ASC-H	40	0,1
LSIL	428	1,7
HSIL	43	0,2
Carcinoma epidermoide	1	0,0
AGC	51	0,2
Total	28346	100,0

Em relação às 130 amostras identificadas com ASCUS que realizaram tipagem, 82 apresentaram resultado de HR-HPV negativo; das 95 utentes identificadas com LSIL que realizaram tipagem, 64 resutados foram positivos para HR-HPV; relativamente à lesão HSIL, todas as utentes foram positivas para HR-HPV (Figura 6). Tendo em conta o periodo de tempo analisado, verificou-se um aumento do número de tipagens de HR-HPV

QUADRO III. PREVALÊNCIA DE CITOLOGIAS SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA.

		Idade							
		[25-30[	[30-35[	[35-40[	[40-45[	[45-50[	[50-55[	[55-60[	[60-65[
Diagnóstico	Negativo	2474	4183	4980	4678	3991	3211	2126	1461
	ASCUS	70	100	135	123	86	68	29	14
	ASC-H	4	9	11	6	4	4	1	1
	LSIL	89	100	104	77	50	39	19	4
	HSIL	3	9	12	13	2	4	0	0
	Carcinoma epidermoide	0	0	1	0	0	0	0	0
	AGC	4	8	6	9	11	3	5	5

QUADRO IV. RESULTADO DAS CITOLOGIAS AVALIADAS SEGUNDO OS ANOS.

		Ano					
		2013	2014	2015	2016	2017	Total
	Negativo	4255	5388	5515	5674	6272	27104
	ASCUS	99	119	153	156	98	625
	ASC-H	9	11	8	7	5	40
	LSIL	59	99	125	110	89	482
	HSIL	4	18	5	6	10	43
	Carcinoma epidermoide	0	1	0	0	0	1
	AGC	5	19	14	7	6	51
Total		4431	5655	5820	5960	6480	28346

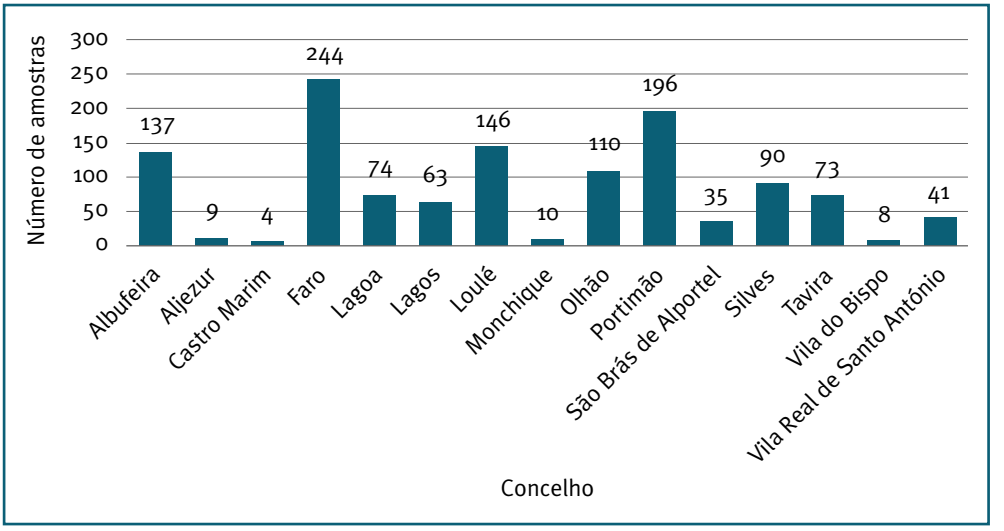


FIGURA 3. Prevalência das amostras positivas pelos diferentes concelhos.

DISCUSSÃO

Em Portugal, o CCU exibe uma frequência considerável entre a população feminina, sendo que o rastreio abrange apenas 76% da população feminina, utilizando como estudo principal a realização da citologia cérvico vaginal. Segundo os dados da DGS de 2015, a região do Algarve está em quarto lugar a nível nacional relativamente à taxa de mortalidade por CCU[19].

Ao ser analisada a prevalência das citologias ao longo de cinco anos (2013--2017), foi verificado que o número de amostras aumentou, o que pode estar associado a um aumento da sensibilização da população por parte dos meios de comunicação das entidades de saúde regional e DGS, comunicação social, e intervenção informativa nas escolas para a existência do vírus HPV e sua relação com o CCU. Incorrendo com cautela no domínio da especulação, é possível que estas acções de sensibilização por parte das várias entidades, tenham gerado uma maior consciencialização dos perigos da infeção

realizadas. Através da análise da relação entre os concelhos algarvios com lesões identificadas e a prevalência de tipagem de HR-HPV, verificou-se que o concelho onde se realizou maior número de tipagem de HR-HPV foi Faro (55), seguido de Olhão (37) (Figura 7).

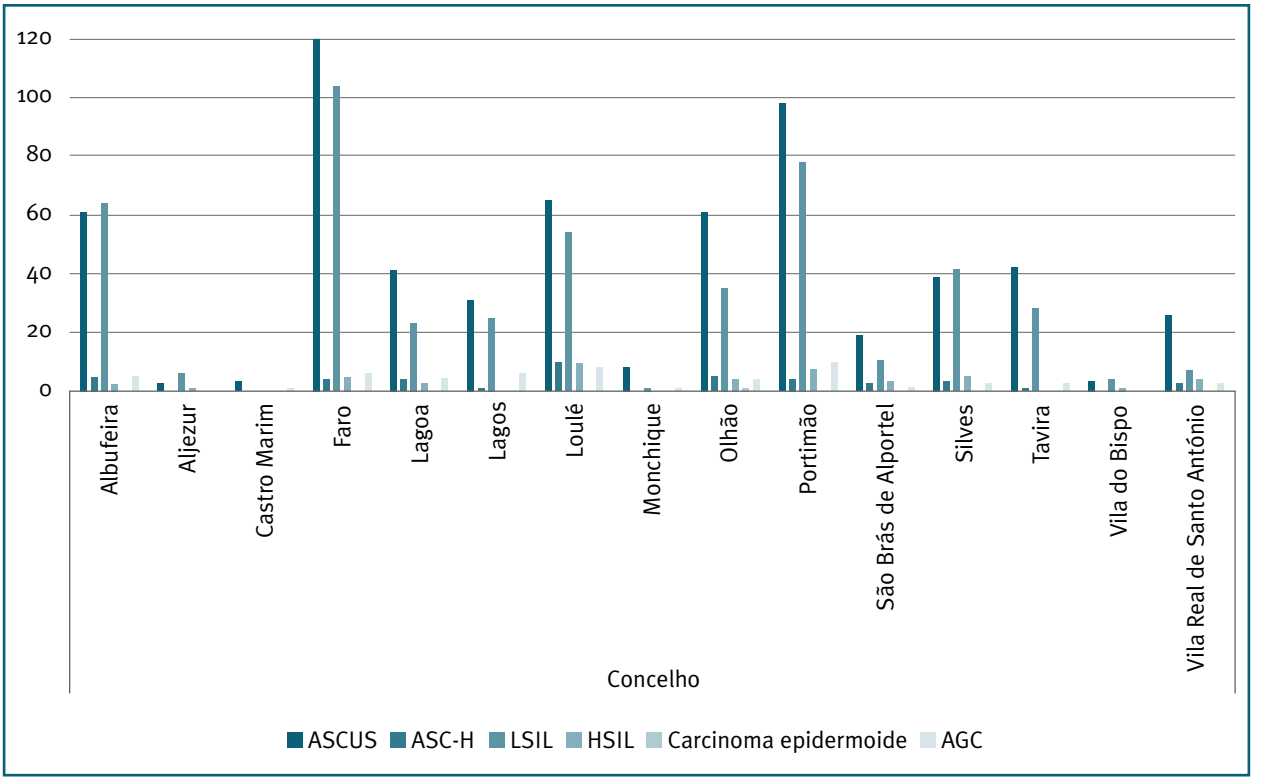


FIGURA 4. Resultado citológico nos diferentes concelhos.

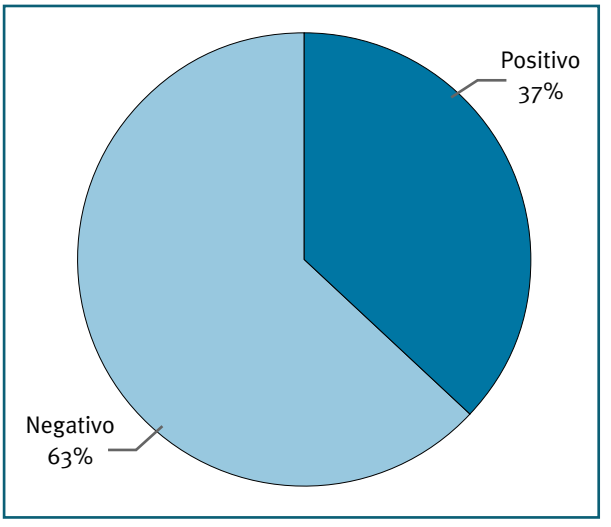


FIGURA 5. Prevalência do resultado da tipagem de HPV.

QUADRO V. RESULTADOS DE HPV SEGUNDO FAIXAS ETARIAS.

Idade	Resultado HPV	
	Positivo	Negativo
[25-30[	52	49
[30-35[	60	100
[35-40[	42	101
[40-45[	43	84
[45-50[	17	37
[50-55[	12	23
[55-60[	13	15
[60-65[	3	5

por parte do vírus HPV resultando num processo de diagnóstico mais eficaz. Este aumento da adesão à realização da citologia cérvico-vaginal foi observado em todas as faixas etárias estudadas, no entanto apresenta maior prevalência entre os 35-40 anos. Tendo em conta que o vírus pode demorar entre 5 a 20 anos a se manifestar e a prevalência da infecção ocorrer em mulheres com menos de 25 anos, o qual coincide com o inicio da atividade sexual, é precisamente na faixa etária dos 35-40 anos que normalmente são detetados sinais de lesão, sendo por isso expectável que esta faixa etária apresente uma maior frequência de citologias efetuadas[20,21]. A faixa etária com menor prevalência de citologias realizadas é entre os 60-65 anos, tal fato poderá estar relacionado com a diminuição da prevalência da

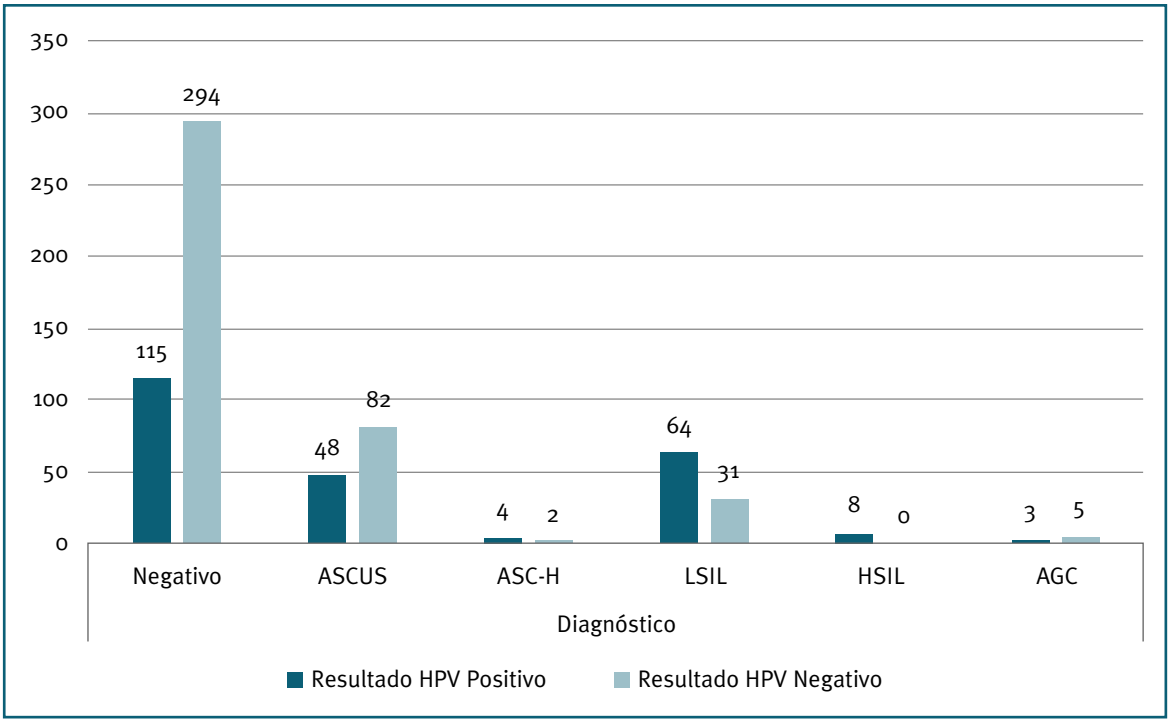


FIGURA 6. Resultados de tipagem de acordo com resultado citológico.

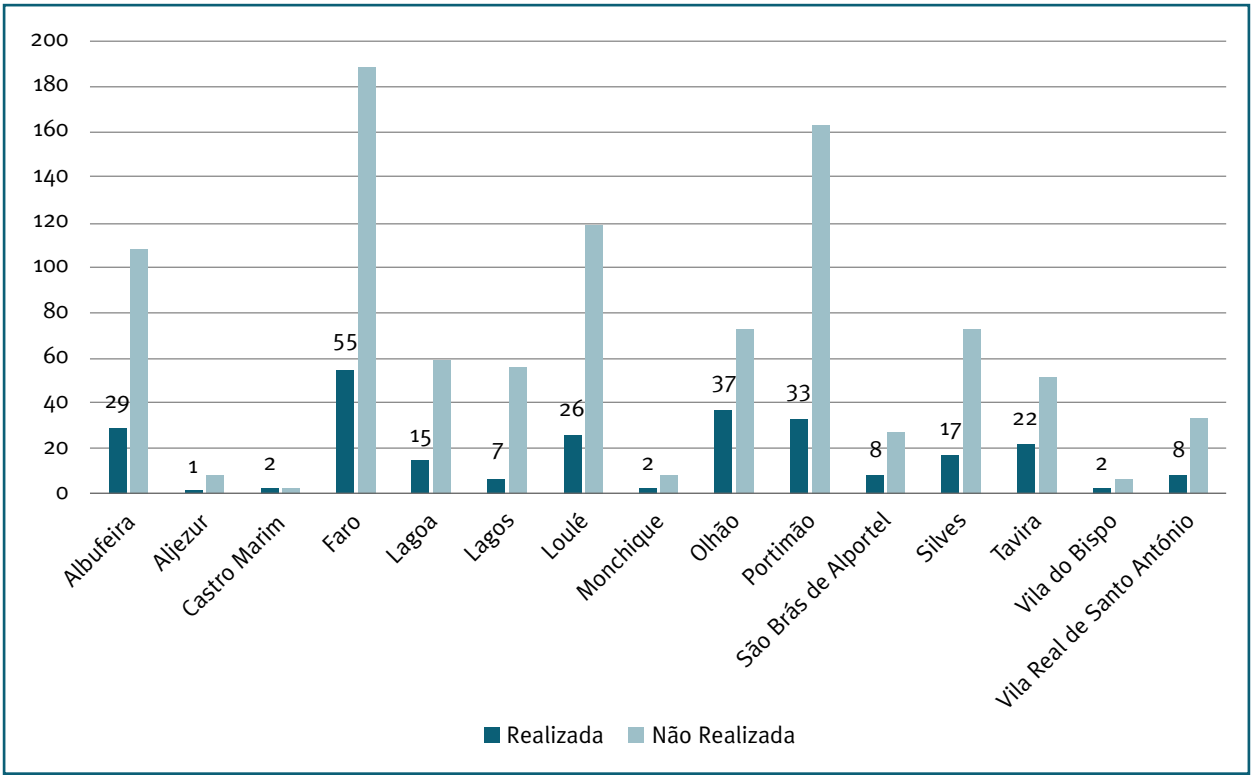


FIGURA 7. Prevalência do resultado da tipagem de HPV segundo os concelhos Algarve.

infeção por HPV em mulheres mais velhas, bem como fatores relacionados com a população estudada, como por exemplo, dificuldade de aceder aos serviços de saúde, receio, baixos rendimentos, pouco conhecimento/informação, entre outros[21].

A análise da prevalência das citologias por faixa etária foi também analisada em relação a cada ano estudado. Os resultados obtidos estão de acordo com as informações mencionadas anteriormente, ou seja, a faixa etária mais prevalente foi 35-40 anos, exceptuando 2017. Independentemente do ano, a faixa etária menos prevalente foi dos 60 aos 65 anos o que vai de encontro aos resultados obtidos por Teixeira, et al., (2019), que afirmam que em Portugal, à semelhança do que se observa em Espanha, tem havido menor prevalência na adesão ao exame citológico em mulheres de idade mais avançada[22].

Relativamente ao tipo de resultado citológico mais frequente neste estudo, verificou-se que o negativo foi o mais prevalente, tendo em conta que dentro deste resultado são incluídas alterações reativas, microorganismos e atrofia. O rastreio de CCU no Algarve foi iniciado em 2010, o que pode ter resultado num aumento da sensibilização e conhecimento por parte da população da existência e consequências da infeção pelo vírus HPV, como mencionado anteriormente. Adicionalmente, ao serem realizadas maior número de consultas de rotina anuais a probabilidade de obter resultado negativo aumenta. Estas consultas incluem por norma a observação colposcópica, recolha de amostra para citologia e potencial teste de tipagem, garantindo que qualquer alteração é detetada precocemente e realizado o respetivo tratamento ou seguimento, pois quanto mais prematuro for o diagnóstico mais adequada será a terapêutica.

O CCU é precedido de lesões pré-neoplásicas e segundo os *consensus* (2014) a classificação de ASCUS deve ser mantida numa percentagem abaixo dos 5%, a classificação de ASC-H deve representar entre 5 a 10 % de todos os casos de alteração de significado indeterminado, a classificação de LSIL deve representar aproximadamente 2%, a lesão de HSIL deve representar cerca de 0.5% de todas as amostras[9]. Como se pode observar no Quadro II, todos os resultados avaliados estão de acordo com as percentagens *consensus*. Adicionalmente, apenas foi detetado um caso de CP e nenhum de Adenocarcinoma, bem como o resultado Negativo tem vindo a aumentar. Estes resultados indicam de um modo geral que o rastreio citológico no HPA está a evoluir no sentido de detectar cada vez mais lesões pré-neoplásicas, o que adicionado a um bom acompanhamento da mulher, evita a evolução das lesões para CCU.

Também de acordo com os resultados apresentados anteriormente, quando analisadas as faixas etárias das utentes tendo em conta o resultado citológico, verificou-se que a faixa etária com maior número de lesões é entre os 35 e 40 anos, diminuindo nas faixas etárias seguintes, estando inclusive o diagnóstico de HSIL ausente a partir dos 55 anos de idade. Estes resultados poderão ser explicados devido ao fato de as mulheres serem mais susceptíveis à infeção por HPV em idades mais jovens, entre os 16 e os 25 anos, e sabendo que uma lesão pode levar entre 5 a 20 anos a desenvolver, é por volta dos 35 anos que as lesões se começam a manifestar, tendo depois uma diminuição com o avançar da idade[23]. Em relação ao único caso de CP identificado, foi detetado precisamente na faixa etária 35-40. Este resultado está em concordância com os resultados de Cibas et al., (2009), onde foi verificado que a maior parte das mulheres com CCU têm idades comprendidas entre os 35 e os 55 anos, podendo até surgir em mulheres com idade inferior aos 35 anos. Relativamente às lesões glandulares, observou-se neste estudo que apresentam uma incidência muito baixa ou nula, estando de acordo com estudos anteriormente realizados, inclusive este tipo de lesões são muito subtis e por vezes de dificil identificação citológica, sendo necessário análise histológica[8,24].

Observou-se que Faro e Portimão são os dois concelhos com maior prevalência das lesões identificadas. Segundo os últimos dados do Instituto Nacional de estatisticas (INE) em 2012, estes dois concelhos algarvios possuem uma grande densidade populacional o que pode explicar estes resultados. Por outro lado, o concelho de Alcoutim não teve nenhuma lesão identificada, estes resultados podem estar associados a vários fatores, nomeadamente, apresenta uma densidade populacional muito abaixo da média (5.1 hab/Km^2) e este número tem vindo a diminuir[25]. Adicionalmente, cerca de 43.9% da população tem mais de 65 anos, sendo esta a faixa etária com menor frequência de citologias efetuadas[25].

Em relação à prevalência da tipagem de HPV, os resultados demonstraram que das 704 amostras tipadas, 63% obteve resultado negativo. Uma vez que uma grande percentagem de tipagem foi realizada em amostra cujo resultado era Negativo, era esperada esta percentagem. No entanto, das amostras com resultado

Negativo, 115 tiveram tipagem para HR-HPV positiva, o que indica que apesar da lesão ainda não se estar a manifestar citológicamente, a infeção é positiva, e, deste modo, a utente terá um maior seguimento de modo a poder monitorizar a sua evolução. Das lesões ASCUS tipadas, apenas 40% teve resultado positivo para HPV de alto risco, segundo estudos realizados o virus HPV de alto risco é encontrado em aproximadamente 50% dos ASCUS, pois entre um a dois terços não têm associação á infeção pelo HPV, sendo sim, decorrentes de processos benignos de inflamação ou atrofia.[9,21]

Dos 95 casos de LSIL que realizaram tipagem, 64 foram positivos para HR-HPV, o que equivale a 67% sabendo que o HPV de alto risco normalmente é encontrado em cerca de 70% dos casos de LSIL, o resultado obtido está de acordo com estudos anteriores efetuados por Serrano et al. (2018)[21]. Em relação à lesão HSIL, verificou-se que todos os casos apresentaram o resultado positivo para HPV de alto risco, uma vez que este tipo de lesão está associada a HPV de alto risco, sendo raro encontrar casos de HSIL que apresentem HPV de alto risco negativo[9]. O concelho de Faro foi o concelho Algarvio que realizou maior número de tipagem.

Em conclusão, a faixa etária das pacientes revelou ser um fator importante tanto a nível da prevalência das citologias, como da prevalência das lesões, existindo, em ambas, uma diminuição com o aumento da idade das pacientes.

Ao longo dos anos estudados o resultado Negativo demonstrou sempre uma tendência de aumento.

A elevada prevalência de infeção por parte do HPV revela a importância da sensibilização da população para os comportamentos de risco, participação em programas de vacinação e rastreio. No Algarve está a aumentar a adesão a um maior cuidado da saúde feminina na população que recorre ao HPA, sendo a realização da citologia cervical de grande importância, uma vez que deteta lesões percursoras do CCU o que resulta na diminuição da sua incidência. No entanto, a realização do teste HPV juntamente com a citologia aumenta a sensibilidade, sendo uma mais valia quer no rastreio do CCU.

CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todos os dados foram obtidos sob o consentimento do Hospital Particular do Algarve, pelo qual estes foram coletados e utilizados unicamente para os objetivos deste estudo. Desta forma, os dados apresentados respeitam o sigilo profissional garantindo que as identidades e os dados pessoais da população em estudo não serão alvo de divulgação, tendo sido concedido parecer favorável da Comissão de Ética (Adenda Ata nº 13/2018).

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir qualquer tipo de conflitos de interesse.

FINANCIAMENTO

Os autores declaram não ter recebido qualquer financiamento para a realização do estudo

CONTRIBUIÇÃO DE CADA AUTOR

Ana Rita Possante (autor principal): Contribuições substanciais para a conceção e delineamento, recolha de dados, análise e interpretação dos dados. Participação na redação e revisão critica do artigo no que respeita a conteúdo intelectualmente importante. Revisão da versão final do manuscrito.

Inês Rodrigues: Participação na análise dos dados e revisão critica do artigo no que respeita ao conteúdo intelectualmente importante.

João Furtado (autor correspondência): Contribuições para a conceção e delineamento, análise e interpretação dos dados. Participação na redação e revisão critica do artigo no que respeita a conteúdo intelectualmente importante. Revisão da versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miranda, N., & Portugal, C. (2016). Doenças oncológicas em numeros - 2015. Lisboa: Direção Geral da Saúde.

2. Bray, F., J.Ferlay, Soerjomataram, I., Siegel, R., Torre, L., & Jemal, A. (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer Journal Clinics, 394-424.

3. Hausen, H. Z. (1977). Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. Curr Top Microbiol. Immunol., pp. 1-30.

4. Tjalma, W. A., Kim, E., & Vanderweyer, K. (2017). The impact on women s health and the cervical cancer screening budget of primary HPV screening with dual-stain cytology triage in Belgium. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 171-181.

5. Sanjosé, S. d., Brotons, M., & Pavon, M. A. (2018). The natural history of human papillomavirus infection. Best Pratice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, 2-13.

6. Ferris, D. G., Brown, D. R., Giuliano, A. R., & al, e. (2020). Papillomavirus Research. Papillomavirus Research.

7. Stanley, M. A. (2012). Epithelial cell reponses to infection with human papillomavirus. Clinical Microbiology Reviews, 215-222

8. Cibas, E. S., & Ducatman, B. S. (2009). Cytology – Diagnostic Principles and Clinical Correlates. Philadelphia: Saunders Elsevier.

9. SPG. (2014). Concenso sobre infeção por HPV e neoplasia intraepitelial do colo, vulva e vagina. Sociedade Portuguesa de Ginecologia.

10. Solomon, D., & Ritu, N. (2004). The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Springer.

11. Eversole, G., Moriarty, A., & Schwartz, M. e. (2010). Practices of Participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology, 2006. Arch Pathol Lab Med, pp. 134: 331-35.

12. Saúde, S. N. (2018). Relatório Anual – Acesso a cuidados de Saúde nos estabelecimentos do SNS e entidades convencionadas. Ministério da Saúde.

13. Carvalho, M. J. (2016). Rastreio do cancro do colo do útero – ponto de viragem? Acta Obstetrícia Ginecológica Portuguesa, 182-183.

14. DGS, D. G. (2017). Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Lisboa: Direção Geral de Saúde.

15. Diário da Republica 2º serie nº183 21/set/2017 – Despacho nº 8254/2017

16. Simms, K. T., Hall, M., Smith, M. A., & al, e. (2017). Optimal Management Strategies for Primary HPV Testing for Cervical Screening: Cost-Effectiveness Evaluation for the National Cervical Screening Program in Australia. Plos One.

17. Alves, C., Alves, L., & Lunet, N. (2012). Epidemiologia do cancro cervical. Arquivos de Medicina, pp. 266-77.

18. DGS, D. G. (2008). Circular normativa – Direção geral da Saúde Nº: 22/DSCS/DPCD

19. SPG, S. P. (2007). Cancro Ginecológico: Reunião do Consenso Nacional. Coimbra: Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia Cervico Vulvo Vaginal e Secção Portuguesa de Ginecologia Oncológica.

20. Gravitt, P. E., & Winer, R. L. (2017). Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. Viruses.

21. Serrano, B., Brotons, M., Bosch, F. X., & Bruni, L. (2018). Epidemiology and burden of HPV-related disease. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, 14-26.

22. Teixeira, C., Pereira, A. M., Anes, E., Rodrigues, C., & Castanheira, M. J. (2019). Evolução Temporal da Mortalidade por Cancro do Colo do Útero em Portugal. Revista Científica da Ordem dos médicos, pp. 427-433.

23. Plummer, M., Schiffman, M., Castle, P., & al, e. (2007). A 2-Year Prospective Study of Human Papillomavirus Persistence among Women with a Cytological Diagnosis of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance or Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion. The Journal of Infectious Diseases, 1582-89.

24. Santos, J. A., Sousa, R., & al, e. (2016). Adenocarcinoma cervical in situ: fatores relacionados com a presença de lesão residual após conização. Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa.

25. INE, I. N. (2012). Census 2011 Resultados Definitivos – Região Algarve. Instituto Nacional de Estatísticas.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA
João Furtado
E-mail: jffurtado@ualg.pt

RECEBIDO EM: 18/05/2021
ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 24/06/2021