



MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Escola Nacional de Saúde Pública



**Câncer do Colo do Útero no Município de São Gonçalo, RJ:
Tendência da Mortalidade e Caracterização Epidemiológica das
Neoplasias Intra-epiteliais Cervicais.**

2008

CÁTIA BARCELOS RAPOZO OLIVEIRA

Câncer do Colo do Útero no Município de São Gonçalo, RJ: Tendência da Mortalidade e Caracterização Epidemiológica das Neoplasias Intra-epiteliais Cervicais.

Dissertação apresentada ao Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, da Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências na área de Saúde Pública (Epidemiologia).

Orientadora: Rosalina Jorge Koifman

Rio de Janeiro

2008

Ficha Catalográfica

Dedico essa dissertação...

...aos meus pais,
por terem me guiado no caminho da
vida, me ensinando a verdadeira
essência do que é ser uma pessoa de
bem, e por me apoiarem sempre, acima
de quaisquer dificuldades.

...ao meu marido Marco Antônio,
pela compreensão, companheirismo,
amizade, amor e apoio incondicional
em todos os momentos.

...ao meu filho Pedro,
por ter sido o meu companheiro mais
fiel, estando comigo desde o início
desse mestrado, ainda dentro da minha
barriga, e por me fazer a pessoa mais
feliz do mundo, só de ver o seu sorriso
iluminado.

AGRADECIMENTOS

Aos meus irmãos *Ana Paula e Fábio*, meus sobrinhos queridos *Karine, Lucas, Biancha e Clarinha*, meus eternos fãs, pelo apoio constante.

À amiga *Ana Claudia de Souza Vianna*, pela amizade, irmandade, por estar sempre disposta a compartilhar os bons e maus momentos. É um grande privilégio ter a sua amizade.

À amiga *Vânia Magalhães*, pela amizade, serenidade e cumplicidade.

À Prof *Rosalina Koifman*, por ter sido muito mais do que uma competente orientadora, mas sim um exemplo do que é ser um verdadeiro mestre, aquele que enxerga mais do que os olhos, escuta mais do que os ouvidos, sabe decifrar a complexidade do ser humano e atingir o objetivo principal que é educar de forma completa. Meu profundo agradecimento, por ter me ensinado o que de fato é a ciência, pela dedicação, amizade, pela confiança em todos os momentos, muito obrigada!!!

Ao professor *Sérgio Koifman*, pelas importantes sugestões e críticas na construção desse trabalho.

Às professoras *Inês E. Mattos e Gina Torres*, pela contribuição e ajuda.

Ao professor Paulo Barata, pelo ensino da matemática sob um prisma único e diferenciado.

Aos colegas de turma do mestrado, por de alguma forma suavizar aqueles dias, importantes, porém árduos.

À senhorita *Vânia Lúcia da Conceição*, pelo importante auxílio nos trabalhos.

Ao colega *Leonardo R Monteiro*, pela gentileza com que sempre ajudou quando necessário, nos enigmas da informática.

Ao professor *Hugo Miyahira* por acreditar no meu potencial e ter sido um grande incentivador, desde o início. Serei eternamente grata!

À Sra *Sebastiana de Souza Tameirão*, auxiliar de enfermagem do Pólo Dr Hélio Cruz, do Município de São Gonçalo, pela amizade, dedicação e auxílio fundamental, no atendimento às pacientes do ambulatório de Patologia Cervical.

Às pacientes da coorte de estudo, pela confiança irrestrita.

“Existem três tipos de verdades: a verdade
factual cujo contrário é a mentira; a verdade
científica cujo contrário é o erro e a verdade
filosófica cujo contrário é a ilusão”
(Hannah Arendt)

RESUMO DA DISSERTAÇÃO

O câncer do colo uterino representa um importante problema de saúde pública, constituindo-se mundialmente na segunda principal causa de morte por neoplasia entre mulheres. Os países em desenvolvimento são os que apresentam taxas de incidência e mortalidade mais elevadas. No Brasil, o câncer do colo uterino é a quinta localização neoplásica mais incidente na população em geral, entretanto, ocupa o segundo lugar dentre os cânceres femininos. A inexistência de estudos prévios que abordem especificamente o câncer do útero em município de médio porte da área metropolitana do Rio de Janeiro levou a realização de um estudo em São Gonçalo, caracterizado basicamente como de baixo nível sócio-econômico, contribuindo para determinar a magnitude e tendência da mortalidade desta neoplasia durante um período de mais de duas décadas. Em contrapartida, a existência de uma coorte de mulheres referenciadas ao pólo de patologia cervical no município de São Gonçalo gerou a oportunidade do desenvolvimento de um estudo para conhecer a distribuição da patologia cervical, dos fatores de risco envolvidos nas lesões precursoras e avaliar a correspondência entre citopatologia de referência e os exames colposcópico e histopatológico.

ABSTRACT DA DISSERTAÇÃO

The uterine cervix cancer represents an important problem to the public health. This disease is the second cause of death among cancers in women around the world. The developing countries present the highest incidence and mortality rates of cervix uterine cancer. In Brazil, this type of cancer is the fifth most frequent among general cancers. Meantime cervix uterine cancer ranks the second place among women neoplasm. There are no previous studies investigating specifically the uterine cervix cancer in a medium size municipality in Rio de Janeiro state. Because of this it was conducted a study in São Gonçalo city, which is characterized basically as a low social-economical municipality. This contributed to determine the magnitude and the mortality trend of cervix uterine cancer in the period of more than two decades. On the other hand, the existence of women referenced cohort to the polo of cervix pathology in São Gonçalo brought the opportunity to develop a study to know the distribution of the cervix pathology, of the risk factors involved in precursor lesions and also to evaluate the relation between the citopathology of reference and the colposcopic and histopathologic exams.

SUMÁRIO DA DISSERTAÇÃO

LISTA DE ABREVIATURAS

ACO	Anticoncepcional Oral
AGUS	<i>Atypical Glandular Cells of Undertermined Significance</i>
APVP	Anos Potenciais de Vida Perdidos
ASCUS	<i>Atypical Squamous Cells of Undertermined Significance</i>
CAF	Cirurgia de Alta Frequência
CEC	Curetagem Endocervical
CID	Classificação Internacional de Doenças
DP	Desvio Padrão
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus.</i>
HPV	<i>Human Papillomavirus</i>
HSIL	<i>High grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IFPC	<i>International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
JEC	Junção Escamo Colunar
LEETZ	<i>Large Loop Excision of the Transformation Zone</i>
LEEP	<i>Loop Electrosurgical Excision Procedure</i>
LSIL	<i>Low grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
MS	Ministério da Saúde
NIC	Neoplasia Intra-epitelial Cervical

OMS	Organização Mundial de Saúde
RCBP	Registros de Câncer de Base Populacional
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde
SOE	Sem Outra Especificação
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
VLP	Partícula Semelhante ao Vírus

LISTA DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS

Artigo 1 Tendência de mortalidade de câncer de colo do útero no Município de São Gonçalo no período 1980 e 2005.

Tabela 1: Taxas de mortalidade de câncer do útero, colo, corpo e útero, porção não especificada segundo faixa etária no Município de São Gonçalo, 1980-2005

Quadro 1: Gráficos da distribuição das taxas de mortalidade de câncer do colo do útero, corpo do útero, útero porção não especificada nos períodos 1980-1982, 1989-1991 e 2004-2005 no Município de São Gonçalo, Rio de Janeiro.

Gráfico 1: Tendência da mortalidade de câncer do útero, colo do útero (C53), corpo do útero (C54) e útero, porção não especificado (C55) em São Gonçalo no período 2000 a 2005.

Tabela 2: Resultados da análise de tendência das taxas padronizadas de câncer do útero, colo do útero, corpo do útero e útero, porção não especificada segundo faixa etária no Município de São Gonçalo, 1980-2005.

Artigo 2: Caracterização Epidemiológica das Neoplasias Intra-epiteliais Cervicais no Município de São Gonçalo.

Tabela 1: Distribuição das características sócio-demográficas na coorte de mulheres referidas para um Pólo de Patologia Cervical do Município de São Gonçalo.

Tabela 2: Distribuição das características reprodutivas e de hábitos de vida, segundo o tipo de alteração intra-epitelial cervical.

Tabela 3: Distribuição das características sócio-demográficas, clínicas reprodutivas e de hábitos de vida, segundo a citopatologia de entrada.

Tabela 4: Distribuição dos resultados citopatológicos de entrada, de acordo com o tipo de alteração colposcópica de entrada.

Tabela 5: Distribuição das citopatologias de entrada, de acordo com o tipo de alteração histopatológica.

Tabela 6: Distribuição das alterações colposcópicas de entrada, de acordo com tipo de alteração histopatológica.

ÍNDICE

1. Introdução	14
2. Revisão Bibliográfica	16
3. Justificativa	27
4. Objetivo Geral	29
Objetivos Específicos	29
5. Artigo I	32
Introdução.....	36
Metodologia.....	37
Resultados.....	40
Discussão.....	45
Conclusão.....	???????????
Bibliografia.....	47
6. Artigo II	49
Introdução.....	52
Metodologia.....	52
Resultados.....	55
Discussão.....	62
Conclusão.....	71
Bibliografia.....	73
7. Anexos	76
8. Bibliografia da Dissertação	79

Introdução

O câncer do colo uterino representa um importante problema de saúde pública, constituindo-se mundialmente na segunda principal causa de morte por neoplasia entre mulheres. Os países em desenvolvimento são os que apresentam taxas de incidência e mortalidade mais elevadas. O câncer do colo do útero é a primeira causa de morte por neoplasia entre as mulheres em algumas regiões do mundo, como, por exemplo, África, Ásia e América Central (IARC – GLOBOCAN, 2002).

Existe uma heterogeneidade acentuada na magnitude da incidência e da mortalidade dessa neoplasia quando comparamos as taxas de países economicamente desenvolvidos, como Luxemburgo, 8,0 casos e 3,6 óbitos por 100 mil mulheres, respectivamente, com aquelas registradas nos países em desenvolvimento como o Haiti, onde encontramos respectivamente 93,8 casos e 53,9 óbitos por 100 mil mulheres (IARC – GLOBOCAN, 2002).

Alguns autores têm descrito que as diferenças regionais das taxas de incidência e mortalidade por câncer do colo do útero estão correlacionadas com diferenças sociais, mostrando uma associação positiva entre taxas mais elevadas e extratos sócio-econômicos menos favorecidos (Faggiano et al., 1997; Kogevinas et al., 1997)

Países que implantaram de forma efetiva um programa de rastreamento das lesões cervicais precursoras da neoplasia do colo do útero observaram uma queda importante na incidência e mortalidade por câncer do colo do útero [referencia](#).

No Brasil, o câncer do colo uterino é a quinta localização neoplásica mais incidente na população em geral, entretanto, ocupa o segundo lugar dentre os cânceres femininos. Para o ano de 2008 foi estimada pelo Ministério da Saúde a ocorrência de 20.690 novos casos desta neoplasia no país (INCA, 2008).

A grande variabilidade que ocorre nas taxas de incidência e mortalidade entre regiões brasileiras, micro e macro regiões dos estados assim como entre os municípios em áreas metropolitanas ou no interior tem despertado atenção e sido objeto de investigação de alguns estudos (Wünsch et al.,2002). As maiores taxas de incidência e mortalidade estão registradas nas regiões norte e nordeste do país.

A inexistência de estudos prévios que abordem especificamente a mortalidade por câncer do útero em área metropolitana do Rio de Janeiro, despertou o interesse para a realização de um estudo sobre a tendência da mortalidade desta neoplasia no São Gonçalo, um município de médio porte e de baixo nível sócio-econômico, visando contribuir com a análise da magnitude e tendência da mortalidade desta neoplasia durante um período de mais de duas décadas.

Por outro lado, objetivando o controle do câncer do colo do útero, o Ministério da Saúde programou o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e da Mama, a partir de 1998. Neste programa, após a captação nas unidades primárias, as mulheres com alterações citopatológicas cervicais são encaminhadas para um pólo de referência e acompanhadas por um período de dois anos com consultas trimestrais no primeiro ano, consultas semestrais no segundo ano, e posteriormente, são recomendadas para um controle citopatológico a cada três anos (Ministério da Saúde, 1998).

A existência de uma coorte de mulheres formada a partir da implantação do Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e da Mama no Município de São Gonçalo possibilitou o desenvolvimento de um estudo para avaliar a distribuição das lesões intra-epiteliais e o comportamento dos fatores de risco envolvidos na evolução das lesões precursoras, bem como a concordância da citopatologia de referência com o exame colposcópico e histopatológico.

2. Revisão Bibliográfica

2.1 Incidência e mortalidade de câncer do colo do útero.

Com base nas informações da última publicação dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) existentes no país (Ministério da Saúde, 2003), podemos constatar na Tabela 1 as grandes diferenças regionais da incidência de câncer do útero (colo, corpo e útero porção não especificada). Algumas capitais do país (Manaus, Palmas e Cuiabá) apresentam taxas de incidência que são de duas até três e meia vezes maior à taxa encontrada em Campinas que é a cidade que registra a menor taxa de câncer do colo do útero entre aquelas que têm RCBP.

Tabela 1: Taxas de Incidência de Câncer do Útero (colo do útero, corpo do útero e útero SOE) ajustadas por idade segundo dados dos Registros de Câncer de Base Populacional.

Cidades	Períodos	Colo uterino	Corpo uterino	Útero SOE
Belém – PA	1996-1998	34,65	1,34	4,21
Belo Horizonte MG	2000	31,98	5,53	3,92
Campinas-SP	1991-1995	17,29	9,74	0,81
Cuiabá-MT	2000	41,86	2,23	13,98
Distrito Federal-DF	1996-1998	50,73	7,63	5,06
Fortaleza-CE	1996	35,62	4,54	2,31
Goiânia-GO	1996-2000	41,38	5,74	0,78
João Pessoa – PB	1999-2000	23,61	2,81	1,96
Manaus-AM	1999	63,71	1,87	6,25
Natal-RN	1998-1999	20,80	4,83	11,49
Palmas-TO	2000	52,16	-	9,22
Porto Alegre	1993-1997	19,73	6,28	6,92
Recife-PE	1995-1998	26,24	4,70	6,01
Salvador-BA	1997-2001	14,27	3,33	1,03
São Paulo-SP	1997-1998	21,04	9,17	3,14
Vitória-ES	1997	21,03	3,10	0,91

*Padronizadas pela população mundial

Fonte: Registros de Base Populacional, INCA, Ministério da Saúde – 2003.

A cidade do Rio de Janeiro embora tenha um RCBP implantado a partir de 1996, ele encontra-se no momento desativado e os dados de incidência referente ao período de funcionamento do registro não foram ainda disponibilizados.

A mortalidade por neoplasias no Estado do Rio de Janeiro, no período de 1979-1981, verificou que as taxas de mortalidade por câncer cervical eram de 5,7 / 100 mil

mulheres, e alcançavam 5,4 óbitos por 100 mil mulheres na capital, 6,3 óbitos por 100 mil mulheres no cinturão metropolitano e 5,1 por 100 mil mulheres no interior. Estes resultados apontam para o fato que no Estado do Rio de Janeiro, a região metropolitana (excluindo a capital) concentra as maiores taxas de mortalidade por câncer do colo uterino, mostrando concordância com estudos que apontam uma relação entre maiores taxas de mortalidade por câncer do colo uterino, nas regiões menos favorecidas do ponto de vista sócio-econômico (Boschi et al., 1991).

No Estado de São Paulo, estudo de incidência abrangendo 18 cidades do interior, no ano de 1991, constatou-se que o câncer do colo do útero era o segundo mais incidente em mulheres, excluindo-se apenas o câncer de pele (Andreoni et al., 2001).

No ano de 1993, nesse mesmo estado, o câncer do colo do útero ocupava a segunda posição como causa de morte feminina por câncer, suplantada apenas pelo câncer da mama (Fonseca et al., 1996; Fonseca et al., 2004).

No ano de 1995, os tumores do colo uterino representavam 7% de todas as mortes por câncer nas mulheres brasileiras. As taxas de mortalidade eram distintamente mais altas na região Norte (7,8 por 100.000 em 1995) em relação às demais regiões brasileiras (3,0 a 4,5 por 100.000 em 1995). A mortalidade apresentou variação percentual negativa (-9,8%) entre 1980 e 1995, porém variações percentuais ascendentes foram detectadas nas regiões Norte (20,0%) e Sul (11,1%). A análise da mortalidade restrita à população feminina com 60 anos e mais (provável câncer do corpo do útero) e compreendendo o conjunto de mortes por câncer do colo do útero e as não especificadas do útero revelou taxas decrescentes. Esta tendência foi influenciada pela queda detectada nas regiões Sul e Sudeste. No Centro-Oeste e Nordeste as taxas elevaram-se levemente, e, no Norte, mostraram-se estáveis; Portanto, as tendências regionais de mortalidade redefiniram-se, revelando variação percentual negativa,

embora discreta no Sul e Sudeste, regiões com melhores indicadores de qualidade de vida e positiva, também discretamente, nas regiões Nordeste e Centro-Oeste. Essa discrepância, provavelmente, pode ser atribuída às diferenças na prevalência de fatores de risco e nas práticas de rastreamento citopatológico (Wünsch et al., 2002).

No Rio Grande do Sul, o câncer do colo uterino ocupa o quarto lugar em causa de morte por neoplasia em mulheres. Um estudo de série temporal da neoplasia neste estado no período de 1979 a 1998, mostrou o impacto da mortalidade por esta causa sobre a duração de vida esperada para a população utilizada, usando-se o cálculo dos Anos Potenciais de Vida Perdidos (APVP). Verificou-se uma tendência linear positiva dos coeficientes de mortalidade padronizados com incremento anual de 0,17, e o coeficiente anual médio dos óbitos no período foi de 7,58 por 100.000 mulheres. O estudo concluiu que embora o câncer do colo uterino seja uma doença prevenível e curável, observa-se um aumento de mortalidade por essa causa sugerindo falhas nos programas de rastreamento desta doença (Kalakun et al., 2005).

A importância de analisar a mortalidade por causa básica de câncer do colo uterino, considerando o conjunto das classificações da CID (Classificação Internacional de Doenças) das subcategorias de câncer do útero, colo do útero (CID-10 C53), corpo de corpo de útero (CID-10 C54) e útero porção não especificada (CID-10 C55), responde a necessidade de observar o que acontece com as taxas deste último grupo. Na medida em que os sistemas de registros de óbitos melhoram, especificando a porção do útero responsável pela neoplasia, estas mortes migram para os outros dois grupos. A análise isolada de uma localização anatômica pode levar ao estabelecimento de conclusões equivocadas sobre as tendências do câncer do colo do útero (Nunes et al., 2004).

História Natural do Câncer do Colo Uterino:

O carcinoma escamoso do colo uterino é uma doença que apresenta vários estágios na sua evolução, iniciando pelo aparecimento da lesão precursora que pode progredir no decorrer de anos. Mundialmente tem-se observado um aumento da frequência destas alterações em torno dos 20 anos e, ocasionalmente, em faixas etárias mais jovens (Herbst et al., 1992).

Nos últimos anos tem-se constatado uma impressionante evolução quanto à relação entre câncer do colo uterino e HPV (*human papillomavirus*); assim entre os anos 70 e 80 surgiram às primeiras evidências da provável associação e, no final dos anos 90, descrevia-se a presença viral em quase 100% dos casos de câncer cervical (Herbst et al., 1992; Nicolau et al., 2003).

Estudos de revisão concluíram que 90% dos cânceres do colo uterino, estão associados à infecção pelo HPV; principalmente os sorotipos 16, 18, 31, 33, 45, 51, 56, 58, considerados de alto potencial oncogênico (Franco et al., 1999).

Na maioria das vezes o câncer do colo uterino se desenvolve na zona de transformação da cérvix, localizada entre o epitélio glandular e estratificado, nas proximidades do orifício externo do colo uterino, denominada junção escamo-colunar (JEC). Esta área apresenta constante processo regenerativo e alta taxa de mitoses, ocasionadas por agentes agressores vaginais, como pH ácido e microbiota (Koss et al., 1989). Ao longo dos anos, as lesões precursoras do câncer do colo uterino, sofreram diversas modificações quanto a sua classificação, desde o seu início com Papanicolau em 1942 até Bethesda em 2001 (NCI Bethesda System, 2001).

Atualmente as lesões precursoras do câncer do colo uterino são classificadas segundo a nomenclatura de Bethesda, com última revisão em 2001 (Koss et al., 1989; NCI Bethesda System, 2001).

Quadro I: Histórico da classificação das lesões precursoras do câncer do colo do útero

Papanicolaou (1942)	OMS (1952 –1973)	Richart (1967)	Bethesda (1988)	Bethesda (2001)
Classe I	Normal	Normal	Dentro de limites normais	Negativo
Classe II	Atipias	Atipias	ASCUS / AGUS Alterações epiteliais benignas Infecção Alterações reativas e reparativas	ASC (ASC-US/ASC-H) / AGUS Atipias de células: -endocervicais -endometriais -glandulares
Classe III	Displasia leve	Infecção por HPV (Condiloma) NIC I	LIE de baixo grau (Infecção por HPV / NIC I)	LIE de baixo grau LSIL (por HPV / NIC I)
	Displasia moderada	NIC II	LIE de alto grau (Carcinoma in situ NIC II / NIC III)	LIE de alto grau HSIL (Carcinoma in situ, NIC II / NIC III)
Classe IV	Displasia severa ou grave Carcinoma in situ	NIC III		
Classe V	Carcinoma escamoso invasor	Carcinoma escamoso invasor	Carcinoma invasor de células escamosas	Carcinoma invasor de células escamosas

*LIE: Lesão Intra-epitelial Escamosa

O quadro I resume as classificações das lesões precursoras como: lesões de baixo grau - LSIL (HPV e/ou NIC I) e lesões de alto grau - HSIL (NIC II e III), as atipias escamosas em ASC (atypical squamous cells), e estas em ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) e ASC-H (atypical squamous cells - high grade); as atipias não escamosas em: atipias de células endocervicais, atipias de células

endometriais e atipias glandulares (antigo AGUS); e finalmente em carcinoma invasor de células escamosas ou adenocarcinoma invasor (NCI Bethesda System, 2001)

As Neoplasias Intra-epiteliais Cervicais de grau I (NIC I) são caracterizadas por alterações de diferenciação celular limitadas ao terço inferior do epitélio de revestimento da cérvix e são atualmente, chamadas de lesões de baixo grau, termo que reflete o comportamento biológico dessas lesões. Nas Neoplasias Intra-epiteliais Cervicais de grau II (NIC II) e III (NIC III), as alterações de diferenciação celular atingem 2/3 superiores do epitélio pavimentoso do colo, ou atingem toda a espessura epitelial, desde a superfície até o limite da membrana basal em profundidade, respectivamente. Atualmente estas lesões estão colocadas no mesmo patamar biológico e são chamadas de lesões de alto grau, geralmente correspondendo às imagens colposcópicas com alterações maiores (Kurman et al., 1994; Ministério da Saúde & Sociedade Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, 1997).

Fatores de Risco

HPV

A Organização Mundial de Saúde (OMS), desde 1992 considera que a persistência da infecção pelo vírus Papiloma Humano (HPV) representa o principal fator de risco para o desenvolvimento da neoplasia do colo do útero (Sanjosé et al., 1992; Muñoz et al., 1997), muito embora estudos tenham demonstrado que a infecção pelo HPV é necessária, mas não suficiente para a evolução do câncer cervical (Fisher et al., 1994; Altman et al., 1994), pois em torno dele circundam outros fatores que influenciam direta ou indiretamente a instalação deste mecanismo de atuação e interação desses co-fatores com os elementos virais (Pinto et al., 2002). Portanto, o sorotipo do HPV, a carga viral e a associação com outros fatores de risco que atuam como co-fatores.

Os co-fatores são de fundamental importância no entendimento da carcinogênese do colo uterino, dentre eles podemos citar o início precoce da atividade sexual, multiplicidade de parceiros, baixa escolaridade e renda, multiparidade e história de doenças sexualmente transmissíveis (Brinton et al., 1993; Markowska et al., 1999; Koskella et al., 2000).

Fatores os quais a associação com a infecção viral ou com o câncer cervical, tenha sido bem documentada na literatura, como é o caso do fumo, uso de contraceptivos orais, fatores imunológicos e resposta imune local, são aqui revisados a seguir:

Tabagismo

Inúmeros estudos têm revelado uma associação, com significância estatística, entre fumo e câncer cervical. Parece ser que o número de cigarros consumidos por dia e tempo total de uso influencia a incidência de NIC e do câncer cervical invasivo (Gram et al., 1992; Haverkos et al., 2000; Hellberg et al., 1988).

Existem dois mecanismos principais pelos quais o hábito de fumar contribui para a oncogênese cervical, são eles: a exposição direta do DNA de células epiteliais cervicais à nicotina e a cotinina, e a produtos metabólicos do tipo esperado a partir de reações com hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e aminas aromáticas, entre outros componentes da fumaça. O segundo mecanismo pelo qual podemos relacionar o tabaco à oncogênese cervical é a imunossupressão. Através desse mecanismo ocorrem alterações no sistema imune periférico de pacientes fumantes, levando a elevação do número de células sanguíneas, ao aumento do número de linfócitos T citotóxicos/supressores, a diminuição do número de linfócitos *natural killer* e a baixos níveis sanguíneos de imunoglobulinas, exceto a IgE para qual o nível é elevado. Também vários estudos têm demonstrado uma diminuição no número de células de Langerhans, reduzindo a imunidade local (Johnson et al., 1990; Poppe et al., 1996; Tay et al., 1987).

Contraceptivos orais

Alguns estudos apontam o uso de contraceptivos orais, como um fator de risco na evolução da carcinogênese cervical. Apesar do câncer escamoso não ser considerado hormônio-dependente, hormônios esteróides na forma de contraceptivos administrados durante a fase reprodutiva parecem aumentar a atividade transformadora dos oncogenes

do HPV e interferir na resolução eficiente de lesões causadas pelo vírus na cérvix de mulheres jovens (Haverkos et al., 2000; Kjellberg et al., 2000).

Fatores imunológicos

Muitos estudos mostram uma forte associação entre progressão neoplásica e oncogênese, relacionada ao HPV e ao sistema imunológico; todavia os mecanismos exatos, pelo qual o sistema imune reage contra as lesões do HPV, ainda não foram bem elucidados. Eles tanto podem estar relacionados com a ativação do sistema imunológico, quanto à composição genética do hospedeiro (Gissmann et al., 1996).

Mulheres imunodeprimidas apresentam um risco elevado para o desenvolvimento de neoplasia intra-epitelial e câncer invasivo do trato genital inferior; assim como pacientes que foram submetidas a transplantes de órgãos ou em uso de medicamento imunossupressor, como na doença de Hodgkin ou com infecção pelo vírus HIV.

Outros fatores, especialmente a dieta, orientação quanto a prevenção de DSTs, e infecções genitais inespecíficas, têm sido menos estudados em relação aos fatores previamente revisados. Entretanto, nenhum agente pode ser considerado fator causativo único do câncer cervical (Cramer et al., 1982; Brinton et al., 1993).

Existe uma relação inversa entre câncer cervical e o beta caroteno da dieta. A estimativa do risco relativo encontrado foi de 6,1 para aquelas mulheres enquadradas como baixa ingestão tendo como referência aquelas mulheres que apresentavam os níveis mais altos de ingestão de beta caroteno (Cramer et al., 1982).

Em resumo, o risco de câncer cervical seria influenciado pela presença de co-fatores como o fumo (Schiffman et al., 1987; Winkelstein et al., 1990), uso de contraceptivos orais (Winkelstein et al., 1990), pelo estado imunológico da mulher (Jacyntho et al., 1999), e por características ligadas a vida reprodutiva e ao comportamento sexual, como a sexarca precoce, o número de parceiros sexuais, as doenças sexualmente transmissíveis, número de gestações e de partos, e fatores dietéticos (Bosh et al., 1992).

A questão da causalidade envolvida no câncer do colo uterino é de suma importância no entendimento da iniciação, promoção e progressão do processo tumoral. Entretanto, está bem estabelecido que o completo conhecimento do mecanismo etiológico não é necessário para a prevenção e controle desta doença (Silva, 2003; Rothman et al.,1998). Em contrapartida nos países desenvolvidos a detecção das lesões precursoras do câncer do colo do útero através do rastreamento colpocitológico, como exame Papanicolaou, tem permitido o tratamento precoce da neoplasia do colo do útero. Nos países em desenvolvimento os tumores cervicais são geralmente diagnosticados, em estágios avançados, resultando numa taxa de mortalidade alta (Silva, 2003; Zheng et al.,1996; Sato et al., 1998).

Atualmente, alguns estudos foram desenvolvidos com relação à produção de uma vacina contra o HPV, produzida a partir da proteína do capsídeo viral (L1), formando uma partícula semelhante ao vírus (VLP), porém diferente porque não possui o material genético. Essa vacina foi desenvolvida por dois laboratórios diferentes; em um deles estudou-se uma vacina contra os dois principais tipos de HPV de alto potencial oncogênico, que são os tipos 16 e 18; já no outro laboratório estudou-se uma vacina quadrivalente contra o HPV, tipos 6, 11, 16 e 18. As vacinas são injetadas por via intramuscular e alcançam vasos linfáticos no local da injeção, mimetizando uma viremia e estimulando a produção de anticorpos neutralizadores em quantidades muito maior do que a produzida na infecção natural. Ambas as vacinas são administradas em três doses para se obter o máximo efeito imunogênico. No entanto não se sabe ainda o tempo durante o qual os indivíduos estarão protegidos, já que os estudos atuais estão limitados à cinco anos. Essas vacinas já estão disponíveis no mercado, mas não no sistema público de saúde, pois são recentes os primeiros resultados referentes à essas

vacinas (Derchain et al., 2007; Koutsky et al., 2002; Harper et al., 2004; Stanley et al., 2004).

O exame citopatológico do esfregaço cérvico-vaginal para o diagnóstico das lesões intra-epiteliais cervicais, foi introduzido na década de 50 e, provavelmente, é uma das medidas mais efetivas para prevenir o câncer do colo do útero (Hunter et al., 1995). Os países que desenvolveram programas de rastreamento em longo prazo, utilizando esta técnica de exame, experimentaram uma queda tanto da mortalidade, quanto da incidência de câncer cervical. De uma maneira geral, o sucesso desses programas está relacionado a fatores como cobertura efetiva da população de risco, qualidade da coleta e interpretação do material, tratamento e acompanhamento adequado (Zheng et al., 1996; Sato S, et al., 1998; Liu S, et al., 2001).

O tratamento das lesões precursoras do câncer do colo uterino depende principalmente da sua severidade e extensão, (Zheng et al., 1996; Sato S, et al., 1998; Liu S, et al., 2001), que será ditada pela correlação dos resultados da citopatologia, da colposcopia e da histopatologia, assim como das características individuais de cada paciente, como por exemplo gravidez e infecção pelo HIV (De Cherney et al., 2004).

No caso das lesões de baixo grau (NIC I / HPV), deve-se fazer apenas um controle citocolposcópico de 6/6 meses, pois em mais de 70% dos casos ocorre regressão das lesões; Se houver persistência da lesão por mais de um ano, deve-se partir para tratamento (Falls et al., 1999), ou se possível saber o tipo do HPV envolvido, através da captura híbrida, se for vírus de baixo potencial oncogênico, optamos pelo acompanhamento, mas se for vírus de alto potencial oncogênico, nos incentiva mais ao tratamento.

Os tipos de tratamento para as lesões de alto grau (NIC II / NIC III) podem ser divididos em dois grupos: os destrutivos e os excisionais. A terapia destrutiva é composta dos procedimentos de crioterapia e ablação por laser, e os procedimentos

excisionais, constam de conização a bisturi frio, conização a laser e LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone), que é a excisão da lesão com uma alça diatérmica, por cirurgia de alta frequência. A escolha de cada técnica vai depender do perfil de cada paciente, pois no caso do tratamento destrutivo, ele só poderá ser realizado no caso de certeza histopatológica de ausência de doença invasiva; Já o procedimento de LLETZ, só pode ser realizado se a JEC (junção escamo-colunar) for visível, portanto a lesão tem que estar na ectocérvice; e nos casos de não visualização da JEC, e a curetagem endocervical (CEC) revelou displasia dentro do canal, ou se a lesão foi vista entrando no canal, mas não se visualizou a margem cranial da lesão, deve-se utilizar do procedimento de conização a bisturi frio ou uma conização a LEEP mais profunda (De Cherney et al., 2004).

Tão importante quanto o tratamento, é o seguimento dessas pacientes, pois pode haver recidivas e/ou recorrências da doença; portanto deve-se fazer um seguimento com citopatologia e colposcopia de 6 em 6 meses, após o tratamento. Essas pacientes devem estar livres de lesão por dois anos, para receberem alta para o ambulatório de ginecologia geral.

Justificativa:

No Brasil, o câncer do colo do útero é responsável por uma grande parcela das neoplasias que afetam as mulheres, sendo que a comparação das taxas de mortalidade nas principais capitais mostra uma marcante heterogeneidade.

Estudos que visem avaliar a detecção precoce, controle e tratamento do câncer do colo do útero, são de grande relevância para a saúde pública, pois esta neoplasia é uma das maiores causas de morte prematura em mulheres.

No Brasil, as taxas de mortalidade por esta neoplasia são elevadas. Entretanto, é uma causa de óbito evitável, pois as lesões precursoras são detectáveis e curáveis através de tecnologias eficazes e de relativo baixo custo, disponíveis na rede de serviços do país.

Existem poucos estudos que avaliam a magnitude e evolução das taxas de mortalidade por câncer do colo do útero em municípios, economicamente menos favorecidos e que contemplem em sua análise o conjunto das localizações referentes à neoplasia do útero.

Por outro lado são escassos os estudos voltados para a caracterização das mulheres com lesões intra-epiteliais cervicais, bem como para a descrição da dinâmica de evolução da doença.

Dessa forma, estudos que abordem estes aspectos assumem grande relevância, pois podem contribuir para o conhecimento da magnitude e tendência da mortalidade de câncer do colo do útero, bem como estabelecer a dinâmica da evolução das lesões precursoras do câncer do colo uterino em nosso meio.

Devido à ausência de investigações sobre os temas em questão no Município de São Gonçalo, que é um município de médio porte, considerado com nível sócio-

econômico desfavorável da região Metropolitana do Rio de Janeiro e aliado a possibilidade de dispor das informações para análise, foi delineado este estudo.

Objetivos

Objetivo Geral

Determinar a tendência de mortalidade por câncer do útero (colo do útero, corpo do útero e útero porção não especificada) no período 1980 e 2005 no Município de São Gonçalo.

Analisar coorte de mulheres referidas, com diagnóstico colpocitológico alterado, ao Pólo de Patologia Cervical do Município de São Gonçalo, no período de agosto de 2000 a outubro de 2006.

Objetivos Específicos

Artigo I:

- Analisar a magnitude da mortalidade por câncer do útero segundo localização topográfica (colo, corpo e útero, porção não especificada) no Município de São Gonçalo, no período de 1980-2005.
- Analisar a distribuição da mortalidade de câncer do útero segundo faixas etárias no Município de São Gonçalo, entre os anos de 1980-2005.
- Determinar a tendência da mortalidade de câncer do útero (colo do útero, corpo do útero e útero, porção não especificada) no período 1980 e 2005 no Município de São Gonçalo.

Artigo II:

- Determinar a distribuição das alterações intra-epiteliais do colo do útero (ASCUS/AGUS, lesões de baixo grau – LSIL (HPV, HPV / NIC I), lesões de alto grau – HSIL (NIC II e NIC III)) e câncer invasor, em uma coorte de mulheres, referidas com diagnóstico colpocitológico, de em um Pólo de

Patologia Cervical do Município de São Gonçalo (Pólo Sanitário Dr Hélio Cruz), no período de 08 de agosto de 2000 a outubro de 2006.

- Caracterizar o perfil sócio-demográfico, reprodutivo e história clínica das mulheres referidas com alterações colpocitológicas a um Pólo de Patologia Cervical do Município de São Gonçalo, no período de agosto de 2000 a outubro de 2006.
- Determinar a distribuição das características reprodutivas e de habito de vida segundo diagnóstico colpocitológico da coorte de mulheres referidas ao pólo patologia cervical.
- Avaliar da correspondência entre os resultados dos exames colpocitológico de entrada, colposcópico e histopatológico (biópsia).

Artigo 1

Tendência de mortalidade por câncer do útero no Município de São Gonçalo no período 1980 e 2005.

Autores: Oliveira, C.B.R.; Koifman, R. J.*;

***Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde
Escola Nacional de Saúde Pública – Fundação Oswaldo Cruz**

Resumo-artigo I: Tendência de mortalidade de câncer do útero no Município de São Gonçalo no período 1980 e 2005.

O câncer do colo uterino representa um importante problema de saúde pública, constituindo-se mundialmente na segunda principal causa de morte por neoplasia entre mulheres. Os países em desenvolvimento são os que apresentam taxas de incidência e mortalidade mais elevadas. A inexistência de estudos prévios que abordem especificamente o câncer do útero em município de médio porte da área metropolitana do Rio de Janeiro levou a realização de um estudo em São Gonçalo, caracterizado basicamente como de baixo nível sócio-econômico, contribuindo para determinar a magnitude e tendência da mortalidade desta neoplasia durante um período de mais de duas décadas. Para tanto, realizou-se um estudo ecológico de série temporal, utilizando dados de mortalidade obtidos do Sistema de Informação sobre Mortalidade do Ministério da Saúde (SIM/MS/DATASUS) codificada como colo do útero (C53-CID10 e 180 CID9), corpo do útero (C54-CID10 e 182 CID9) e útero, porção não especificada (C55- CID10 e 179 CID 9). Utilizou-se a padronização dos coeficientes de mortalidade pelo método direto e avaliação de tendência através do método de regressão polinomial. A mortalidade por câncer do colo do útero, avaliada pelas taxas padronizadas por idade, apresentou uma tendência ascendente entre 1980 e 2005 ($\beta_1 = + 0,38$, $p = 0,004$), enquanto mortalidade atribuída a câncer do útero sem especificação de localização anatômica registrou nítido movimento descendente ($\beta_1 = -0,60$, $p = 0,003$). As taxas relativas ao corpo do útero apresentaram comportamento ascendente com significância estatística ($\beta_1 = 0,12$, $p = 0,016$). Quando foi analisada a série em conjunto o câncer de útero (C53, C54 e C55) mostrou uma tendência da mortalidade com coeficiente de regressão linear negativo ($\beta_1 = -0,11$) sem significância estatística ($p = 0,59$). O comportamento da mortalidade por câncer do colo do útero por idade, mostrou uma tendência crescente nas faixas etárias dos 20 aos 29 ($\beta_1 = 0,18$, $p = 0,01$), dos 60 a 69 ($\beta_1 = 0,013$, $p = 2,18$) e 70 e mais anos ($\beta_1 = 2,22$, $p = 0,002$) e tendência para a estabilidade nas de 30-39 ($\beta_1 = 2,22$, $p = 0,002$) e 40 a 49 ($\beta_1 = 2,22$, $p = 0,07$) e 50-59 ($\beta_1 = 2,22$, $p = 0,07$). Observou-se uma queda significativa da mortalidade atribuída a câncer do útero, porção não especificada na faixa etária dos 40 a 49 ($\beta_1 = -1,05$, $p = 0,05$) e 50 a 59 ($\beta_1 = -2,22$, $p = 0,07$) e 60-69 ($\beta_1 = -2,14$, $p = 0,07$) e um coeficiente de regressão negativo, mas sem significância estatística faixas etárias de 30-39 ($\beta_1 = -0,06$, $p = 0,77$) e 70 e mais anos ($\beta_1 = -3,14$, $p = 0,16$). As taxas relativas ao câncer de corpo de útero apresentaram tendência geral de aumento significativo dos 50 até os 69 anos de idade e aumento não significativo nas idades de 70 anos e mais ($\beta_1 = 0,78$, $p = 0,44$). Os resultados que mais chamaram a atenção foi o nível elevado da mortalidade atribuída ao câncer do útero, porção não especificada no início da série, contudo ela mostrou uma contínua e persistente queda durante todo o período analisado, em todos os grupos etários analisados, impondo a necessidade de considerar esta questão quando se efetua a avaliação da tendência crescente da mortalidade do colo do útero no período. É importante destacar que queda, sem significância estatística, das taxas de câncer de útero no município de São Gonçalo no período estudado, sugere que tendência crescente da mortalidade observada para câncer de colo de útero é decorrente da melhor acurácia na determinação causa básica de morte.

Abstract Article 1: Trends in Cervix Uterine Cancer in the Municipality of São Gonçalo in the period of 1980-2005.

The uterine cervix cancer represents an important problem to the public health. This disease is the second cause of death among women cancers in the world. The developing countries present the highest incidence and mortality rates of cervix uterine cancer. In Brazil, this type of cancer is the fifth most frequent among general cancers. Meantime cervix uterine cancer ranks the second place among women neoplasm. There are no previous studies investigating specifically the uterine cervix cancer in a medium size municipality in Rio de Janeiro state. Because of this it was conducted a study in São Gonçalo city, which is characterized basically as a low social-economical municipality. This contributed to determine the magnitude and the mortality trend of cervix uterine cancer in the period of more than two decades. On the other hand, the existence of women referenced cohort to the polo of cervix pathology in São Gonçalo brought the opportunity to develop a study to know the distribution of the cervix pathology, of the risk factors involved in precursor lesions and also to evaluate the relation between the citopathology of reference and the colposcopic and histopathological exams. For this investigation was conducted an ecological study with temporal series. There have been selected the casualties (death) in the System of Information on Mortality (SIM) in the Ministry of Health (MS/DATASUS) codified as uterine cervix (C53-CID10 and 180 CID9), uterine body (C54-CID10 and 182 CID9) and uterus, the non-specified portion (C55-CID10 and 179 CID 9). There have also been used the standardization of the mortality coefficients through the direct method and the evaluation of the trends through the polynomial regression model. The cervix uterine cancer mortality, calculated by standardized rates by age have shown an increased trend between 1980 and 2005 ($\beta_1 = + 0,38$, $p = 0,004$). However the cervix uterine cancer mortality assigned to uterine cancer without specific anatomic localization presented a clear decreased trend. The rates related to uterine body showed an increased behavior with statistical significance ($\beta_1 = 0,12$, $p = 0,016$). When the uterine cancer (C53, C54 e C55) was analyzed into the group it presented the mortality trend with a negative linear regression coefficient ($\beta_1 = -0,11$), without statistical significance ($p = 0,59$). The cervix uterine cancer behavior by age showed an increased trend between the follow ages: 20 to 29 ($\beta_1 = 0,18$, $p = 0,01$), 60 to 69 ($\beta_1 = 0,013$, $p = 2,18$) e 70 and plus ($\beta_1 = 2,22$, $p = 0,002$). This type of cancer has also showed established trend in the ages of: 30 to 39 ($\beta_1 = 2,22$, $p = 0,002$); 40 to 49 ($\beta_1 = 2,22$, $p = 0,07$) and 50 to 59 ($\beta_1 = 2,22$, $p = 0,07$). It was observed a significant decrease in the non identified portion uterine cancer mortality in the ages of: 40 to 49 ($\beta_1 = -1,05$, $p = 0,05$); 50 to 59 ($\beta_1 = -2,22$, $p = 0,07$); 60 to 69 ($\beta_1 = -2,14$, $p = 0,07$) and also was found a negative regression coefficient but without statistical significance between the ages of 30-39 ($\beta_1 = -0,06$, $p = 0,77$) e 70 and plus ($\beta_1 = -3,14$, $p = 0,16$). The uterine body rates showed a general significant increase trend from 50 to 69 years of age and a non significant increase in the ages of 70 and plus ($\beta_1 = 0,78$, $p = 0,44$). Among all the results the most relevant was the high level of mortality due to the cancer of the non specified portion of the uterus on the beginning of the series, however the mortality trend presented a continuous and persistent decreased during all the analyzed period of study in all age groups. Then it is important to consider this fact when the evaluation of the cervix uterine cancer mortality trend is been done. It is necessary to highlight that the decrease without a statistical significance of the rates of uterine cancer in the municipality of São Gonçalo showed in the period of study suggest that the increased cervix uterine cancer trend is due to a better accuracy when the basic cause of death is

determined. Among all the results the most relevant were the high level of mortality due to the cancer of the non specified portion of the uterus in the beginning of the series. However, the mortality trend presented a continuous and persistent decrease during all the analyzed period of study in all age groups, thus bringing the need to consider this fact when the evaluation of the cervix uterine cancer mortality trend is being done. It is important to highlight that, without statistical significance, the decreased rates of uterine cancer in the municipality of São Gonçalo shown in the period of study suggest that the increased mortality trend observed for cervix uterine cancer is due to a better accuracy in determining the basic cause of death.

Tendência de mortalidade por câncer do útero no Município de São Gonçalo no período 1980 e 2005.

1. Introdução

O câncer do colo uterino representa um importante problema de saúde pública, constituindo-se mundialmente na segunda principal causa de morte por neoplasia entre mulheres e são os países em desenvolvimento os que apresentam taxas de incidência e mortalidade mais elevadas.

Existe uma heterogeneidade acentuada na magnitude da incidência e mortalidade dessa neoplasia e alguns autores têm descrito que as diferenças regionais das taxas de incidência e mortalidade por câncer do colo do útero estão correlacionadas com diferenças sociais, mostrando uma associação direta entre taxas mais elevadas e extratos sócio-econômicos desfavorecidos (Faggiano et al., 1997; Kogevinas et al., 1997).

Países que implantaram de forma efetiva um programa de rastreamento das lesões cervicais precursoras da neoplasia de colo do útero têm observado uma queda importante na incidência e mortalidade por câncer do colo do útero.

No Brasil, com base nas informações da última publicação dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) existentes no país (Ministério da Saúde, 2003), evidenciam-se grandes diferenças regionais da incidência de câncer do útero (colo, corpo e útero porção não especificada). Algumas capitais do país (Manaus, Palmas e Cuiabá) apresentam taxas de incidência padronizadas por 100.000 mulheres que são de duas até três e meia vezes maiores que a taxa encontrada em Campinas (Franco et al., 1999), que é a cidade com a menor taxa de câncer do colo do útero entre aquelas que dispõem RCBP.

A grande variabilidade das taxas de incidência e mortalidade entre regiões brasileiras, micro e macro regiões dos estados assim como entre os municípios em áreas

metropolitanas ou no interior tem despertado atenção e sido objeto de investigação de alguns estudos (Wünsch et al., 2002).

A inexistência de estudos prévios que abordem especificamente o câncer do útero em município de médio porte da área metropolitana do Rio de Janeiro levou a realização de um estudo em São Gonçalo, caracterizado basicamente como de baixo nível sócio-econômico, contribuindo para determinar a magnitude e tendência da mortalidade desta neoplasia durante um período de mais de duas décadas.

Metodologia

Trata-se de estudo observacional do tipo ecológico que incluiu as mulheres de todas as idades residentes no Município de São Gonçalo, que tiveram como causa básica de óbito câncer do útero (colo do útero, corpo do útero e útero, porção não especificada) no período de 1980 a 2005

Fonte de dados

Os dados de mortalidade foram obtidos a partir do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde (SIM) e do DATASUS referentes ao período 1980-2005. Foram selecionados todos os óbitos de mulheres residentes nos municípios da região metropolitana do Rio de Janeiro, ocorridos no período de estudo, tendo como causa básica de óbito câncer do útero, correspondendo aos códigos das subcategorias 180, 182 e 179 da 9ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-9) e C53, C54 e C55 da 10ª Revisão (CID-10), para os períodos de 1981 a 1995 e 1996 a 2005 respectivamente.

Foram selecionadas as variáveis relativas ao ano de óbito, sexo, idade, município de residência e causa básica de morte.

Os dados sobre a população residente nos municípios da região metropolitana do Rio de Janeiro por faixa etária, foram obtidos através do DATASUS (www.datasus.gov.br),

que tem como base os Censos Demográficos de 1980, 1991 e 2000, recontagem de 1996 e estimativas populacionais para os anos intercensitários do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2005).

Análise de dados:

Foram calculadas as taxas brutas de mortalidade, por 100.000 mulheres, para câncer do útero (colo do útero, corpo do útero e útero, porção não especificada), faixa etária e ano, para o Município de São Gonçalo, no período do estudo. Para fins de comparação também serão calculadas as taxas de mortalidade por câncer do útero em outros municípios da região metropolitana.

Com o objetivo de comparar as taxas de mortalidade ao longo do período de estudo e objetivando minimizar o efeito das diferentes composições etárias das populações femininas, serão calculadas taxas de mortalidade por câncer do útero, de colo do útero, corpo de útero e útero, porção não especificada, padronizadas por idade, pelo método direto, para cada um dos municípios da região metropolitana. Para estes cálculos foi utilizada como população padrão a população mundial, preconizada pelo IARC/OMS (SEIGI, 1960).

Foi analisada a distribuição das taxas de mortalidade por câncer do útero segundo triênios, considerando a faixa etária e a localização topográfica da doença.

A localização topográfica da lesão uterina, foi codificada de acordo com a 9ª no período 1980-1995 e 10ª Classificação Internacional de Doenças (CID) entre 1996 - 2005, conforme os códigos que se segue:

CID 9 : - 180: Neoplasma maligno do colo do útero

- 182: Neoplasma maligno do corpo do útero

- 179: Neoplasma maligno do útero, porção não especificada

CID 10: - C53: Neoplasma maligno do colo do útero

-C54: Neoplasma maligno do corpo do útero

-C55: Neoplasma maligno do útero, porção não especificada

Na análise estatística para avaliar a tendência de mortalidade desta neoplasia no período estudado foram utilizados modelos de regressão, tendo como variável dependente a taxa de mortalidade por câncer do útero (variável dependente - Y) e tempo (variável independente - X) expresso nos anos que compõem o período de estudo. Foi estimada a tendência com as taxas globais por triênios padronizadas para cada localização. Também foi estimada a tendência com as taxas trienais de câncer específicas por grupo etário.

A elaboração dos bancos e o tratamento estatístico dos dados serão efetuados através dos programas Excel (versão 2000) e SPSS (versão 12)

Resultados

As taxas anuais de mortalidade por câncer do útero e segundo as localizações C53, C54 e C55 ajustadas por idade são apresentadas na Tabela 1. Para o câncer do colo do útero as taxas ajustadas mostraram uma grande variabilidade no período sendo que no último quinquênio registraram-se as taxas mais elevadas, 9,2 e 8,0 casos por 100.000 mulheres em 2001 e 2004, respectivamente. Para o câncer do corpo do útero as taxas foram de pequena magnitude no início do período atingiram a faixa entre um e dois casos por 100.000 mulheres ano no período 2002 à 2005. Para o câncer do útero, porção não especificada observou-se a taxa mais elevada (9,04) em 1990 e a menor com 2,22 casos por 100.000 mulheres em 2004. O câncer do útero inicia a série com uma taxa de 15,11 e alcança 10,85 casos por 100.000 mulheres em 2005.

Tabela 1. Taxas de mortalidade de câncer do útero, colo, corpo e útero, porção não especificada segundo faixa etária no Município de São Gonçalo, 1980-2005

Ano do Óbito	Taxa de mortalidade padronizada * por 100.000 mulheres			
	Câncer de colo de útero (C 53)	Câncer de corpo de útero (C 54)	Útero, porção não especificada (C 55)	Câncer de útero (C 53, C 54 e C 55)
1980	5.47	0.61	8.76	15.11
1981	5.17	0.00	7.00	12.17
1982	3.06	1.59	8.00	12.66
1983	2.50	1.00	7.33	10.83
1984	4.80	0.33	7.21	12.33
1985	4.67	0.00	6.71	11.39
1986	4.51	0.74	4.08	9.33
1987	1.79	1.38	3.76	6.92
1988	2.56	0.00	4.18	6.74
1989	3.69	0.38	5.58	9.65
1990	5.64	0.73	9.04	15.41
1991	4.77	0.50	5.86	11.13
1992	3.81	0.28	7.17	10.96
1993	4.67	0.65	5.06	10.38
1994	5.34	0.65	5.90	11.89
1995	4.26	1.56	4.99	10.80
1996	5.98	0.59	3.53	10.33
1997	5.50	1.82	5.11	12.73
1998	7.47	1.27	3.53	12.42
1999	5.46	0.28	2.69	8.56
2000	5.95	1.15	2.28	9.38
2001	9.20	0.59	3.60	13.39
2002	4.97	1.52	2.78	9.27
2003	5.63	1.76	2.23	9.62
2004	8.00	1.12	2.22	11.32
2005	5.05	1.96	2.23	10.85

O quadro I apresenta os gráficos com as distribuições das taxas de mortalidade por câncer do útero, do colo, corpo e útero, porção não especificada segundo faixas etárias nos períodos 1980-1982, 1989- 1991 e 2004-2005. Observa-se um aumento das taxas de câncer do colo do útero em todas as faixas etárias exceto dos 30-39 anos onde se evidencia uma redução da taxa no último período. Quanto ao câncer do corpo do útero as taxas apresentam um claro aumento com a idade no último período 2004-2005, atingindo 8, 56 casos por 100.000 mulheres de 60-69 anos e 18.7 casos por 100.000 com 70 e mais anos. O câncer do útero, porção não especificada redução acentuada em todas as faixas, aproximadamente cinco vezes no grupo de 50-59 e três vezes nas faixas de 60 a 69 e de 70 e mais anos. Quando analisamos as distribuições do câncer do útero no conjunto das localizações anatômicas as taxas de mortalidade apresentam-se mais elevadas no último período nas faixas de 20-29 anos e 60-69 anos quando comparada com as magnitudes registradas no triênio 1980-1982.

O Gráfico I apresenta a tendência da mortalidade de câncer do útero, colo do útero (C53), corpo do útero (C54) e útero, porção não especificado (C55) em São Gonçalo no período 1980 a 2005. A mortalidade por câncer do colo do útero, avaliada pelas taxas padronizadas por idade, apresentou uma tendência ascendente entre 1980 e 2005 ($\beta_1 = + 0,38$, $p = 0,004$), enquanto mortalidade atribuída a câncer do útero sem especificação de localização registrou nítido movimento descendente ($\beta_1 = -0,60$, $p = 0,003$). As taxas relativas ao corpo do útero apresentaram comportamento ascendente com significância estatística ($\beta_1 = 0,12$, $p = 0,016$). Quando foi analisada a série conjunta das localizações anatômicas de câncer do útero (C53, C54 e C55) a tendência da mortalidade mostrou um coeficiente de regressão linear negativo ($\beta_1 = -0,11$) sem significância estatística ($p = 0,59$) (Gráfico 1).

Quadro 1. Gráficos da distribuição das taxas de mortalidade de câncer de colo de útero, corpo de útero, útero porção não especificada nos períodos 1980-1982, 1989-1991 e 2004-2005 no Município de São Gonçalo, Rio de Janeiro

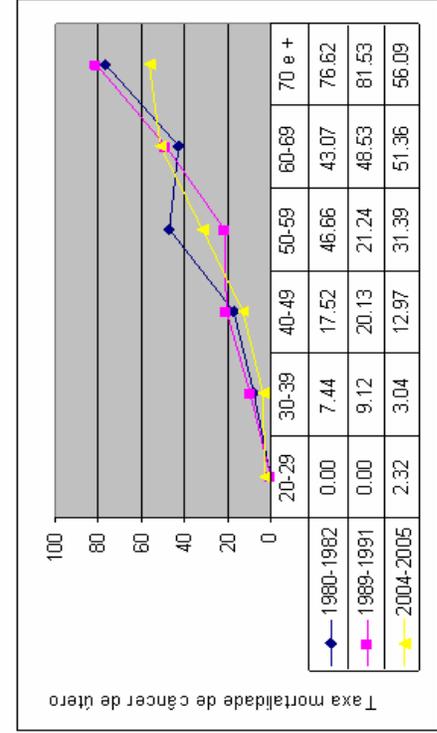
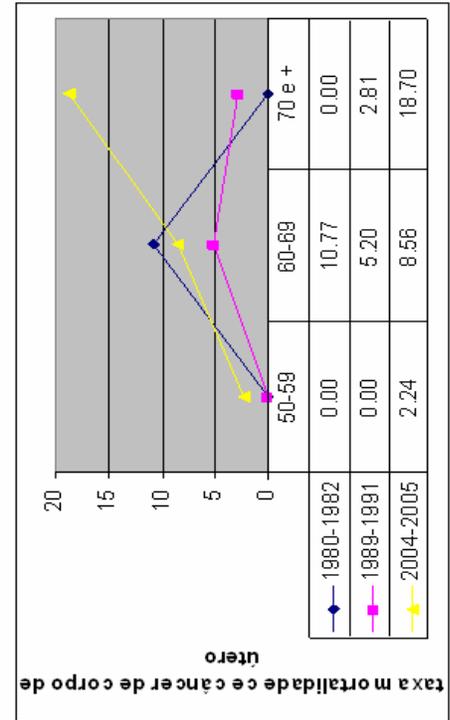
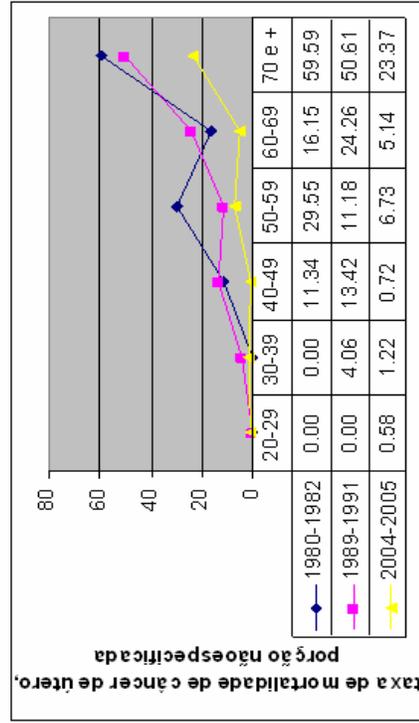
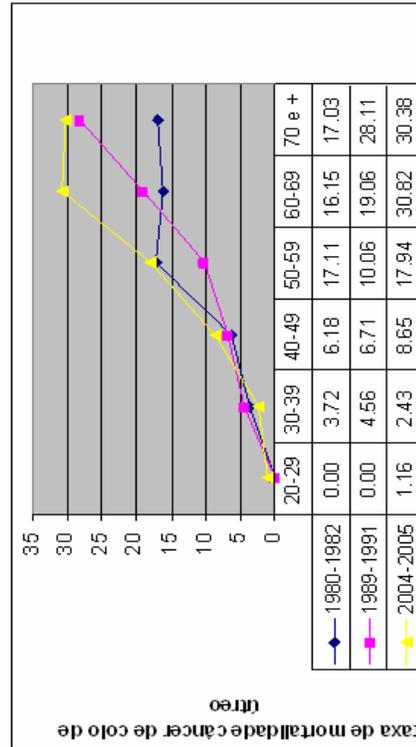
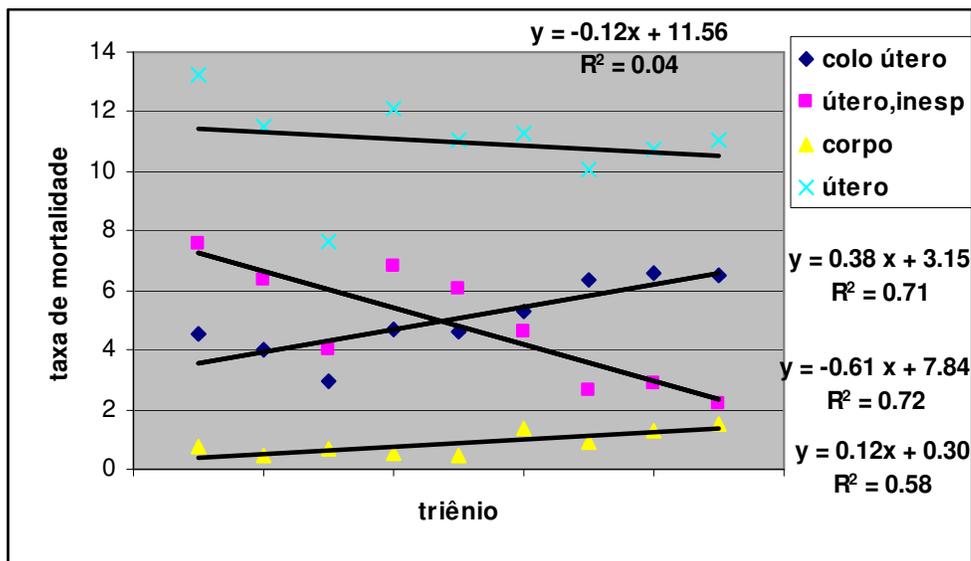


Gráfico 1. Tendência da mortalidade de câncer de útero, colo de útero (C53), corpo de útero(C54) e útero, porção não especificado (C55) em São Gonçalo no período 1980 a 2005.



Ao se analisar o comportamento da mortalidade por câncer do colo do útero por idade, observou-se uma tendência crescente nas faixas etárias dos 20 aos 29 ($\beta_1 = 0,18$, $p = 0,01$), dos 60 a 69 ($\beta_1 = 0,013$, $p = 2,18$) e 70 e mais anos ($\beta_1 = 2,22$, $p = 0,002$) e tendência para a estabilidade nas de 30-39($\beta_1 = 2,22$, $p = 0,002$) e 40 a 49($\beta_1 = 2,22$, $p = 0,07$) e 50-59($\beta_1 = 2,22$, $p = 0,07$). Observou-se uma queda significativa da mortalidade atribuída a câncer do útero, porção não especificada na faixa etária dos 40 a 49($\beta_1 = - 1,05$, $p = 0,05$) e 50 a 59($\beta_1 = - 2,22$, $p = 0,07$) e 60-69($\beta_1 = -2,14$, $p = 0,07$) e um coeficiente de regressão negativo, mas sem significância estatística faixas etárias de 30-39 ($\beta_1 = - 0,06$, $p = 0,77$) e 70 e mais anos ($\beta_1 = -3,14$, $p = 0,16$). As taxas relativas ao câncer do corpo do útero apresentaram tendência geral de aumento significativo dos 50 até os 69 anos de idade e aumento não significativo nas idades de 70 anos e mais ($\beta_1 = 0,78$, $p = 0,44$). A tendência temporal da mortalidade do câncer do útero, analisado em conjunto colo, corpo e útero, porção não especificada, apresentou decréscimo, não significativo, em todas as faixas de idades (tabela 2)

Tabela 2. Resultados da análise de tendência das taxas padronizadas de câncer de útero, colo de útero, corpo de útero e útero, porção não especificada segundo faixa etária no Município de São Gonçalo, 1980-2005

População feminina	Localização do câncer	R ²	Modelo	p-valor	Tendência
Total	Útero	0,04	$y = 11,56 - 0,12 x$	0,59	Não significativa
	Colo de útero	0,71	$y = 3,15 + 0,38 x$	0,004	Crescente
	Corpo de útero	0,58	$y = 0,29 + 0,12 x$	0,016	Crescente
	Útero, porção não esp.	0,72	$y = 7,84 - 0,61 x$	0,003	Decrescente
30 – 39 anos	Útero	0,13	$y = 7,34 - 0,30 x$	0,32	Não significativa
	Colo de útero	0,01	$y = 3,13 + 0,62 x$	0,76	Não significativa
	Corpo de útero	-	-	-	
	Útero, porção não esp.	0,72	$y = 2,30 - 0,06 x$	0,77	Não significativa
40 - 49 anos	Útero	0,03	$y = 17,08 - 0,21 x$	0,62	Não significativa
	Colo de útero	0,39	$y = 10,65 + 0,64 x$	0,07	Não significativa
	Corpo de útero	0,16	$y = 0,62 - 0,46 x$	0,27	Não significativa
	Útero, porção não esp.	0,44	$y = 12,3 - 1,05 x$	0,05	Decrescente
50 - 59 anos	Útero	0,10	$y = 33,67 - 0,21 x$	0,41	Não significativa
	Colo de útero	0,39	$y = 10,65 + 0,92 x$	0,07	Crescente Não significativa
	Corpo de útero	0,07	$y = 0,62 + 0,17 x$	0,49	Não significativa
	Útero, porção não esp.	0,60	$y = 23,27 - 0,22 x$	0,01	Decrescente
60 – 69 anos	Útero	0,05	$y = 37,7 - 0,77 x$	0,54	Não significativa
	Colo de útero	0,60	$y = 5,86 + 2,18 x$	0,01	Crescente
	Corpo de útero	0,05	$y = 4,68 + 0,27 x$	0,56	Não significativa
	Útero, porção não esp.	0,41	$y = 28,75 - 2,14 x$	0,06	Decrescente Não significativa
70-79 anos	Útero	0,13	$y = 74,9 - 1,99 x$	0,33	Não significativa
	Colo de útero	0,08	$y = 20,62 + 0,78 x$	0,44	Não significativa
	Corpo de útero	0,77	$y = 3,45 + 2,22 x$	0,002	Crescente
	Útero, porção não esp.	0,25	$y = 48,0 - 3,14 x$	0,16	Decrescente Não significativa

Discussão

A mortalidade atribuída especificamente ao câncer do colo do útero, medida pelas taxas ajustadas por idade, registrou incremento expressivo entre 1980 e 2005, no município de São Gonçalo. As taxas por triênios ajustadas por idade, pela população mundial apresentaram-se na faixa 4,5 no início da série e 6,6 no último período. Esses valores foram superiores aos observados em vários países da América do Norte, boa parte da Europa Ocidental e do Japão e Israel, entre outros, que apresentaram valores que variaram de 1,5 a 4,0 por 100 mil (IARC – GLOBOCAN, 2002).

O câncer do colo do útero foi a segunda causa de morte por neoplasia em mulheres no Município de São Gonçalo em 2005, e apresentou uma tendência ascendente significativa da mortalidade no período 1980 e 2005. Este incremento resultou fundamentalmente de uma gradual melhoria na especificação da neoplasia anteriormente classificada como útero, porção não especificada, observando-se uma inversão das retas que ajustaram as duas distribuições. A mortalidade atribuída a câncer do útero registrando um movimento ligeiramente descendente contribuiu para a conclusão de que o aumento do colo do útero é consequência do remanejamento da codificação da causa básica de óbito. Alguns autores têm destacado que o número de óbitos devido ao câncer do colo do útero não é exatamente conhecido visto que uma substancial proporção de mortes fica classificada como câncer do útero sem especificação do sitio anatômico, colo ou corpo de útero (Arbyn M & Geys H, 2002; Nunes, et al 2004). Para correção desta falta de acurácia na determinação da causa básica de morte tem sido sugerida através da aplicação de tabelas de distribuição baseadas em dados de países onde o percentual de certificação de causa de óbito como útero, porção não especificada código C55 segundo a CID-10 é mínimo (Shin, et al, 2008).

Em relação ao câncer do corpo do útero, verificou-se discreto, mas persistente aumento de taxas, sem significância estatística, durante o período analisado. Estudos em alguns países têm apontado uma forte associação entre o uso de estrógenos e maior risco de câncer de endométrio, fato que não acreditamos que esteja ocorrendo em São Gonçalo. Neste município o comportamento crescente da mortalidade por esse câncer deve ser resultado da melhor acurácia na determinação da causa básica de morte.

Em nosso estudo é ressaltado, em concordância com a análise já assinalada por outros autores (Koifman et al, 2004, Fonseca et al 2004), a limitação da análise de

tendência do câncer do colo do útero quando ela é efetuada de maneira isolada sem considerar o que está ocorrendo em termos da tendência no conjunto das localizações anatômicas que compõem o útero,

Os resultados que mais chamaram a atenção foi o nível elevado de mortalidade atribuída a câncer do útero, porção não especificada no início da série, contudo ele mostrou uma contínua e persistente queda durante todo o período analisado, em todas as faixas etárias analisadas impondo a necessidade de considerar esta questão quando se efetua a avaliação da tendência de mortalidade sobre colo do útero no período. É importante destacar que queda, sem significância estatística, das taxas do câncer do útero sugere que o aumento da mortalidade observada para câncer do colo do útero resultou da melhor acurácia na determinação da causa básica de morte.

É provável que a expansão do acesso à atenção médica, incluído aí o próprio teste de Papanicolaou, bem como à informação sobre a doença expliquem a queda da mortalidade entre as mulheres com câncer de útero (conjunto das localizações). A maior precisão na atribuição da causa básica de morte reduzindo de forma drástica o câncer não especificado poderia ser também devida à maior disponibilidade de métodos diagnósticos em anos mais recentes.

Conclusão: ??????????????????

Bibliografia

Arbyn M, Geys H. Trend of cervical cancer mortality in Belgium (1954-1994): tentative solution for the certification problem of unspecified uterine cancer. Int J Cancer. 2002 Dec 20;102(6):649-54.

Faggiano F, Partanen T, Kogevinas M, Boffetta P. Social inequalities and cancer. IARC– Scientific Publications 1997; 138.

Kogevinas M, Pearce N, Susser M, Boffetta P. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. IARC – Scientific Publications 1997; 138.

Franco E, Villa L, Rohan T, Ferenczy A, Petzi-Erler M, Matlashewski G. Design and methods of the Ludwig-McGill longitudinal study of the natural history of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Brazil. *Rev Panam Salud Publica / Pan Am J Public Health* 1999; 6 (4).

Ministério da Saúde, INCA. Dados de Registros de Base Populacional 2003.

Nunes J, Koifman RJ, Mattos IE, Monteiro GTR. Confiabilidade e validade das declarações de óbitos por câncer de útero no município de Belém, Pará, Brasil. *Cad Saúde pública, Rio de Janeiro* 2004 set-out; 20(5): 1262-1268.

Wünsch V, Moncau JE. Mortalidade por câncer no Brasil 1980-1995: Padrões regionais e tendências temporais. *Rev Assoc Méd Bras* 2002; 48(3):250-7.

Shin HR, Park S, Hwang SY, Kim JE, Jung KW, Won YJ, Hwang SS, Yim SH, Choi KS, Park EC, Park SY, Kim JW, Lee HP. Trends in cervical cancer mortality in Korea 1993-2002: corrected mortality using national death certification data and national cancer incidence data. Int J Cancer. 2008 Jan 15;122(2):393-7

Artigo II

Caracterização Epidemiológica das Neoplasias Intra-epiteliais Cervicais no Município de São Gonçalo.

Autores: Oliveira, C.B.R.; Koifman, R. J.*;

***Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde
Escola Nacional de Saúde Pública – Fundação Oswaldo Cruz**

Resumo

O câncer do colo uterino ainda representa um importante problema de saúde pública. No Brasil, o câncer cervical ocupa o segundo lugar dentre os cânceres femininos. A existência de uma coorte de mulheres referenciadas ao pólo de patologia cervical no município de São Gonçalo gerou a oportunidade do desenvolvimento de um estudo para conhecer a distribuição da patologia cervical, dos fatores de risco envolvidos nas lesões precursoras e avaliar a correspondência entre colpocitologia de referencia e os exames colposcópico e histopatológico. Trata-se de um estudo observacional do tipo descritivo, com 294 mulheres encaminhadas ao ambulatório de patologia cervical, devido a alterações clínicas (citologias negativas) e alterações citológicas (ASCUS/AGUS, LSIL, HSIL e câncer invasor), que foram submetidas a exame colposcópico e histopatológico quando necessário, no período de agosto de 2000 à outubro de 2006, no município de São Gonçalo, RJ. Foi realizada uma análise descritiva dos dados, através do cálculo das médias, medianas, desvio padrão e teste qui-quadrado (X^2), assim como a corespondência entre a citologia de entrada, colposcopia e histopatologia utilizando a histopatologia como exame padrão ouro. A computação e o tratamento estatístico dos dados foram efetuados através dos programas ACCESS, Excel (versão 2000) e SPSS (versão 12). Dentre as 294 pacientes encaminhadas para colposcopia, 277 (94,2%) tinham citologia positiva para alteração cervical e 17(5,8%) tinham colpocitologias negativas. Das pacientes com colpocitologia positiva, 9,5% eram ASCUS/AGUS, 53,1% eram LSIL, 24,3% eram HSIL e 6,8% eram sugestivas de câncer invasor. A coorte de mulheres tinha idade média de 44 anos, na sua maioria brancas, casadas, donas de casa, baixa escolaridade, menarca aos 13 anos, sexarca aos 19 anos, tiveram cerca de 4 parceiros sexuais ao longo da vida, eram na maioria multíparas. Das 294 pacientes encaminhadas, a colposcopia mostrou-se negativa para alterações cervicais em 65,3% dos casos, e 34,7% foi positiva para alterações cervicais; destas 15,3% foi de achados menores, 15% de achados maiores e 4,4 % de achados sugestivos de tumor vegetante. Do total de colposcopias alteradas, 26,2% (77) foi necessário realizar biópsia cervical. Do total de biópsias realizadas, a histopatologia revelou-se negativa em 16,9%, NIC I em 14,3%, NIC II/III em 48,1% e câncer invasor em 20,8% dos casos. Utilizamos a histopatologia como exame padrão ouro para a análise da correspondência dos resultados da colpocitologia de entrada e da colposcopia. Na comparação da colpocitologia com o histopatológico, verificamos uma não correspondência diagnóstica, revelando uma baixa sensibilidade da colpocitologia para lesão de alto grau e de câncer invasor. No entanto quando comparamos a colposcopia com a histopatologia verificamos uma boa concordância diagnóstica.

Abstract Article 2: Epidemiological Characterization of the Intra-Epithelial Cervical Neoplasm's in the Municipality of São Gonçalo

The uterine cervix cancer represents an important problem to the public health. This disease is the second cause of death among women cancers in the world. In Brazil, this type of cancer ranks the second place among women neoplasm. The existence of women referenced cohort to the polo of cervix pathology in São Gonçalo brought the opportunity to develop a study to know the distribution of the cervix pathology, of the risk factors involved in precursor lesions and also to evaluate the relation between the colpocitology of reference and the colposcopy and histopathology exams. It is an observational, descriptive study involving 294 women that was routed to the clinic of cervical pathology because they were showing clinical changes (negative cytology) and also cytological changes (ASCUS/AGUS, LSIL, HSIL and invasive cancer). These women were submitted to colposcopic and histopathological exams, when necessary, between August, 2000 and October, 2006 in the municipality of São Gonçalo, RJ. It was done a descriptive analysis of the data by calculating the average, median, standard deviation and the qui square test (X^2) and it was also analyzed the matching between the entrance cytology, the colposcopy and the histopathology, using the histopathology as a gold standard examination. The computation and the data statistical treatment were made using the follow programs: ACCESS, Excel (2000) and SPSS 12. Among the 294 women who did the colposcopy, 277 (94, 2%) showed positive cytological results to cervical changes and 17(5, 8%) had negatives colpocitology tests. Among the women with positive colpocitology tests, 9,5% were ASCUS/AGUS, 53,1% were LSIL, 24,3% were HSIL and 6,8% were suspected to have invasive cancer. The women cohort had an average age of 44 years old. Most of them were Caucasians, married, housewives, with low education, presenting 13 years old age of menarche and 19 years old age of age at first coitus. They had around 4 sexual partners during their lives and they were most multiparous.

Of 294 women studied the colposcopy exam showed 65, 3% negative's results to cervix uterine modifications and 34, 7% positive cervix uterine modifications. Among the positive results 15, 3% were minor findings, 15% were major findings and 4, 4% were suggestive of vegetant neoplasm. From the total of modified colposcopy exams (77), it was necessary to take the cervical biopsy exam in 26, 2% of the studied cases. Among all the biopsies the histopathological exams presented negative results in 16, 9%, NIC I in 14, 3%, NIC II/III in 48, 1%, and invasive cancer in 20, 8 % of the studied cases. The histopathological exam was chosen as a gold standard exam to analyze the matching between the entrance colpocitology results and the results from the colposcopic exam. Comparing the colpocitological and the histopathological exams, a diagnostic match was not verified. This shows that the colpocitological exam has a low sensitivity to lesions of high degree and also to invasive cancer. However, when the colposcopic exam was compared to the histopathological exam a good diagnostic matching was found.

Introdução

O câncer do colo uterino ainda representa um importante problema de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento, onde ocorrem 78% dos casos desta neoplasia. Aproximadamente 371.200 novos casos são registrados a cada ano em todo o mundo, fazendo com que o câncer cervical seja a terceira neoplasia mais comum entre as mulheres (Parkin DM et al., 1999). No Brasil, o câncer cervical ocupava o segundo lugar dentre os cânceres femininos (IARC –GLOBOCAN 2002). O Instituto Nacional do Câncer estimou para o ano de 2008, 18.680 casos novos de câncer do colo uterino (INCA, 2008).

Com o objetivo de controlar o câncer do colo do útero, o Ministério da Saúde implementou o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e da Mama, a partir de 1998. Neste programa, após a captação nas unidades primárias, as mulheres com alteração citológicas cervicais graves e/ou persistentes são encaminhadas para um pólo de referência e acompanhadas por um período de 2 anos com consultas trimestrais ou semestrais, no primeiro ano e consultas semestrais no segundo ano, e posteriormente, para serem examinadas a cada 3 anos, para controle colpocitológico (Ministério da Saúde, 1998).

A existência de uma coorte de mulheres formada a partir da implantação do Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e da Mama no município de São Gonçalo proporcionou a oportunidade do desenvolvimento de um estudo onde se analisasse visando conhecer a distribuição das lesões intra-epiteliais cervicais e do câncer de colo de útero, dos fatores de risco envolvidos e do grau de correspondência entre resultados do exame colpocitológico de encaminhamento ao Pólo e os exames colposcópico e histopatológica.

Metodologia

Estudo observacional do tipo descritivo da coorte de mulheres referenciadas com alterações clínicas e ou citopatológicas (ASCUS,AGCUS,LSIL,HSIL e câncer invasor, referenciadas ao ambulatório de patologia cervical, do Pólo Sanitário Dr Hélio Cruz, do Município de São Gonçalo, no período de 08 de agosto de 2000 a 04 de outubro de 2006.

População de estudo

Foram encaminhadas para o Pólo de Referência de Patologia Cervical do Município de São Gonçalo no período de estudo, 307 pacientes com suspeita clínica de alteração cervical e colpocitológica. Das 307 (100%) pacientes encaminhadas, 294 (95,76%) tinham citologia de entrada. Foram incluídas nesse trabalho, todas as mulheres encaminhadas que chegaram ao ambulatório de patologia cervical, com citologia de entrada (294).

Fonte de dados

Os dados foram obtidos a partir da ficha padronizada, utilizada no atendimento das mulheres referenciadas, que contém registros relativos ao perfil sócio-demográfico, história clínica, ginecológica, hábitos de vida, achados colpocitológicos, colposcópicos e histopatológicos. Os resultados dos exames colpocitológicos foram reclassificados em negativos, ASCUS/AGUS, LSIL, HSIL e Câncer Invasor, segundo a classificação de Bethesda 2001 (Bethesda System, 2001). A classificação colposcópica utilizada no estudo seguiu a da International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFPC) determinada em Barcelona, no ano de 2002 (Walker et al., 2003). De acordo com essa classificação, são considerados normais ou negativos, o epitélio pavimentoso original, o epitélio cilíndrico e zona de transformação normal. Os critérios de anormalidade são divididos, de acordo com a sua gravidade, em achados maiores e achados menores. São considerados achados menores as que apresentam epitélio acetobranco fino, mosaico regular, pontilhado regular, leucoplasia fina e vasos típicos. Já os achados maiores caracterizam-se por epitélio acetobranco espessado, mosaico irregular, pontilhado irregular, leucoplasia espessada e vasos atípicos, além de achados compatíveis com câncer invasor. Os resultados das biópsias foram classificados de acordo com os critérios definidos pela Classificação Internacional de Tumores/Organização Mundial de Saúde (Scully et al., 1994). As informações das pacientes e o exame colposcópico foram realizados por um único profissional com treinamento específico para tais funções. Foi realizado um cuidadoso exame da cérvice e da junção escamo-colunar um minuto após aplicação de ácido acético a 5%. Quando a colposcopia apresentava resultado anormal, era realizada biópsia com pinça saca-bocado, da área alterada, quando necessário. Os exames colpocitológicos e

histopatológicos foram realizados nos laboratórios contratados pela rede municipal de saúde de São Gonçalo, e laboratórios privados.

Variáveis

Foram analisadas variáveis sócio-demográficas (idade, estado civil, escolaridade, cor, profissão); da história ginecológica e reprodutiva (menarca, tipo menstrual, idade do 1º coito, número de parceiros na vida, gestações, paridade, aborto, status de menopausa, uso de contraceptivos orais (ACO), uso de terapia de reposição hormonal (TRH); da história clínica (DST, imunossupressão, hipertensão, diabetes, alergias a medicamentos e transfusões sanguíneas); dos hábitos de vida (tabagismo, número de cigarros por dia, tempo de tabagismo, uso de drogas e etilismo); dos resultados colpocitológicos de entrada; dos aspectos colposcópicos encontrados e dos resultados histopatológicos.

Análise Estatística

Foi realizada uma análise descritiva dos dados, através do cálculo das médias, medianas, desvio-padrão e teste X^2 . Para avaliar os resultados de diagnóstico foram calculadas as concordâncias entre os exames de citologia de entrada e colposcopia, bem como entre a citologia de entrada e o resultado histopatológico, e também entre o exame colposcópico e resultado histopatológico. A computação e o tratamento estatístico dos dados foram efetuados através dos programas ACCESS, Excel (versão 2000) e SPSS (versão 12).

Resultados

Das 307 pacientes com suspeita clínica de alteração cervical e colpocitológica encaminhadas para o Pólo de Referência de Patologia Cervical, 294 (95,76%) apresentavam exame colpocitológico de entrada e fizeram parte da coorte desse estudo. Destas, em 277 (94,2%) mulheres a colpocitologia era positiva para alteração cervical e 17 (5,8%) eram negativas.

Do total de pacientes com citologia de entrada positiva, 9,5% (28) eram de ASCUS (Atypical squamous cells of undertermined significance) ou AGCUS (Atypical glandular cells of undertermined significance), 53,1 % (156) eram LSIL (Low grade squamous intraepithelial lesion), 24,3% (73) eram de HSIL (High grade squamous intraepithelial lesion) e 6,8% (20) eram sugestivas de carcinoma escamoso.

Em relação às características sócio-demográficas (tabela I), observamos que a idade média foi de 43,8 anos (desvio padrão (dp) =14,8), mínima de 17 anos e máxima de 85 anos. Mais da metade das mulheres (52,7%) eram donas de casa, brancas (51,6%) e quanto ao grau de escolaridade, 66,6% apresentavam nível fundamental e apenas 4% possuía o nível superior. Quanto ao estado civil 39,8% eram solteiras, mas a maioria (44,6%) eram casadas. O tabagismo mostrou uma prevalência de 22% e o uso de drogas de 2,8% (tabela I).

No que diz respeito ao perfil reprodutivo dessas mulheres, a idade média da menarca foi de 13,1 anos (dp=2,2), a idade média do início da atividade sexual foi de 18,9 anos (dp=4,1) e o número de parceiros ao longo da vida variou de 1 a 100, com uma média de 3,7 (dp =7,8) parceiros. Em relação ao número de gestações, teve média de 3,0 (dp=2,6), o número de partos teve média de 2,5 (desvio padrão=2,5), e o número de abortos teve média de 0,5 (dp=0,8). A maioria das mulheres (64,6%), ainda se encontrava em período reprodutivo (fora da menopausa), e entre as que já estavam na menopausa, apenas 14,1% usavam terapia de reposição hormonal (TRH). Entre as pacientes em idade reprodutiva apenas 15,2% utilizavam anticoncepção oral (ACO) (tabela I).

Tabela I: Distribuição das características sócio-demográficas na coorte de mulheres referidas para um Pólo de Patologia Cervical do Município de São Gonçalo.

Variável	Medida de dispersão
Idade	
Média (DP)	43,8 (14,8)
Mediana	42 anos
Percentil:25	33 anos
Percentil:75	54 anos
Variável	Frequência (%)
Escolaridade:	
Analfabeto	8 (5,3%)
1º grau	100 (66,6%)
2º grau	36 (24%)
3º grau	6 (4%)
Profissão:	
Donas de casa	145 (52,7%)
Domésticas, faxineiras, cozinheiras, diaristas, serviços gerais	60 (21,8%)
Ocupações Nível médio	59 (21,5%)
Ocupações de nível superior	6 (2,2%)
Aposentada	5 (1,8%)
Cor:	
Branca	82 (51,6%)
Parda	54 (34%)
Preta	23 (14,5%)
Estado Civil:	
Solteira	115 (39,8%)
Casada	129 (44,6%)
Separada	17 (5,9%)
Viúva	28(9,7%)
Hipertensão Arterial (HAS)	86(29,4%)
Diabetes	12(4,1%)
Cardiopatia	14(4,1%)
DST	25(8,6%)
HIV (+)	2(1,4%)
Tabagismo	63 (22%)
Uso de Drogas	6 (2,8%)
Status de Menopausa	103 (35,4%)
Uso TRH	14 (14,1%)
Uso ACO	37 (15,2%)
Variáveis	Média (dp)
Menarca	13,1 (2,2)
Sexarca	18,9 (4,1)
Nº parceiros	3,7 (7,8)
Gestação	3,0 (2,6)
Paridade	2,5 (2,4)
Aborto	0,5 (0,8)
Nº Parto Normal	1,9 (2,5)
Nº Parto Cesariana	2,0 (0,8)
Idade menopausa	46,2 (6,8)

Em relação ao relato de história de doenças prévias, a hipertensão arterial sistêmica apresentou uma prevalência de 29,4% (86), 4,8% (14) das mulheres relataram ter cardiopatias e 4,1% (12) diabéticas. Quanto a historia de doenças sexualmente transmissíveis previa observou-se uma prevalência 8,6% (25) e 1,4% (2) HIV+.

Na **tabela II** podemos observar a distribuição das médias e medianas, segundo o grau de alteração cervical, das variáveis, idade, idade à menarca, número de gestações, paridade, abortamentos, sexarca, número de parceiros sexuais na vida, uso de anticoncepcional oral (ACO) e idade à menopausa. As médias da variável idade se mostraram maiores nos grupos de alteração cervical ASCUS/AGUS e câncer de colo. no grupo de lesão de alto grau (HSIL) a sexarca foi mais precoce, o nº de parceiros foi mais elevado; As demais variáveis mostraram médias similares nos quatro grupos de alterações cervicais.

Tabela II: Distribuição das características reprodutivas e de hábitos de vida, segundo o tipo de alteração intra-epitelial cervical:

VARIÁVEIS		CITOLOGIA DE ENTRADA				
		NEGATIVA	ASC/AGC	LSIL	HSIL	CA INVASOR
Idade	Media(DP)	37,2(13,7)	47,2(11,5)	43,3(15,6)	43,4(14,7)	49,9(11,7)
	Mediana	37,0	46,0	44,0	40,0	48,5
Menarca	Media(DP)	12,7(1,6)	14,3(4,6)	13,2(1,8)	12,9(1,6)	13,0(1,7)
	Mediana	12,0	13,5	13,0	13,0	13,0
Sexarca	Media(DP)	17,9(3,7)	20,2(5,0)	19,2(3,7)	18,0(4,5)	19,5(4,6)
	Mediana	18,0	18,0	18,0	17,0	18,5
Nº Parceiros Sexuais	Media(DP)	2,6(2,2)	1,9(1,2)	2,9(4,4)	3,3(3,4)	3,0(2,2)
	Mediana	2,0	1,0	2,0	2,0	3,0
Nº Gestações	Media(DP)	2,0(1,9)	3,1(1,6)	2,8(2,4)	3,5(3,4)	3,2(2,0)
	Mediana	2,0	3,0	2,0	3,0	3,0
Nº de Partos	Media(DP)	1,7(1,9)	2,9(1,7)	2,3(2,3)	3,0(3,2)	2,6(1,6)
	Mediana	1,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Nº de Aborto	Media(DP)	0,7(1,1)	0,5(0,8)	0,6(0,8)	0,5(0,8)	0,6(1,1)
	Mediana	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Uso de ACO	Media(DP)	1,8(0,4)	1,9(0,3)	1,8(0,4)	1,9(0,3)	2,0(0,0)
	Mediana	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Idade da Menopausa	Media(DP)	48,5(4,9)	45,6(7,4)	47,5(5,7)	43,3(8,1)	45,6(8,7)
	Mediana	48,5	45,0	48,0	46,0	45,0

A **tabela III** apresenta a distribuição das características sócio-demográficas, clínicas, reprodutivas e de hábitos de vida das mulheres segundo o resultado da citologia de entrada. Nessa tabela podemos observar um maior percentual de mulheres entre 40 e 49 anos de idade no grupo ASCUS/AGUS; no grupo LSIL o percentual maior ficou com as mulheres com menos de 30 anos de idade e no grupo HSIL maior percentual entre 30 a 39 anos. Não houve registro de caso de câncer invasor em pacientes abaixo de 30 anos.

A hipertensão arterial sistêmica apresentou um percentual 27,7% no grupo ASCUS/AGUS, 21,9% no LSIL, 50% no HSIL e 5,9% no câncer de colo. Quanto a

diabetes observou-se percentual de 6,5% no grupo de atipia cervical indeterminada e de 5,9% no grupo de câncer invasor.

O uso de ACO mostrou percentuais que variaram de 0% para alto grau e 21,4% para o câncer invasor. Em relação ao hábito de fumar, verifica-se um aumento da proporção de tabagismo nas que possuíam citologia de entrada de lesão de alto grau (36,8%) e uma proporção elevada de mulheres fumantes de mais de cinco cigarros/dia. Com relação ao número de parceiros sexuais durante a vida podemos verificar que as mulheres com citologia ASCUS/AGUS, que são geralmente as mais idosas, apresentaram um maior número de parceiros.

Tabela III: Distribuição das características sócio-demográficas, clínicas reprodutivas e de hábitos de vida, segundo a citologia de entrada.

Variáveis	Citologia de Entrada						pvalue
	Negativa	ASC/AGS	LSIL	HSIL	CANCER	TOTAL	
Grupo etário							
<30 anos	6(35,3%)	1(3,6%)	40(25,6%)	11(15,1%)	0(0%)	58(19,7%)	0,059
30-39 anos	4(23,5%)	7(25%)	26(16,7%)	24(32,9%)	3(15%)	64(21,8%)	
40-49 anos	3(17,6%)	10(35,7%)	33(21,2%)	17(23,3%)	7(35%)	70(23,8%)	
50-59 anos	3(17,6%)	4(14,3%)	35(22,4%)	10(13,7%)	6(30%)	58(19,7%)	
60 e +	1(5,9%)	6(21,4%)	22(14,1%)	11(15,1%)	4(20%)	44(15%)	
Escolaridade:							
Analfabeto	0(0%)	5(5,4%)	1(3,4%)	2(18,2%)	0(0%)	8 (5,4%)	0,85
Fundamental	8(66,7%)	59(64,1%)	22(75,9%)	9(81,8%)	1(20%)	99(66,4%)	
Médio	4(33,3%)	25(27,2%)	4(13,8%)	0(0%)	3(60%)	36(24,2%)	
Superior	0(0%)	3(3,3%)	2(6,9%)	0(0%)	1(20%)	6(4%)	
Sexarca							
<17anos	4(14,3%)	43(27,7%)	32(43,8%)	7(35%)	6(35,3%)	92(31,4%)	0,07
17 a 20anos	15(53,6%)	63(40,6%)	27(37%)	6(30%)	9(52,9%)	120(41%)	
21anos	9(32,1%)	49(31,6%)	14(19,2%)	7(35%)	2(11,8%)	81(27,6%)	
Nº parceiros							
0-1	15(53,6%)	63(40,6%)	22(30,1%)	6(30%)	6(37,5%)	112(38,4%)	0,57
2-3	9(32,1%)	52(33,5%)	31(42,5%)	9(45%)	6(37,5%)	107(36,5%)	
>3	4(14,3%)	40(25,8%)	20(27,4%)	5(25%)	4(25%)	73(25%)	
Menopausa:							
Sim	12(42,9%)	56(36,6%)	23(31,5%)	9(45%)	3(17,6%)	103(35,4%)	0,35
Não	16(57,1%)	97(63,4%)	50(68,5%)	11(55%)	14(82,4%)	188(64,6%)	
Hipertensão:							
Sim	16(57,1%)	43(27,7%)	16(21,9%)	10(50%)	1(5,9%)	86(29,4%)	0,00
Não	12(42,9%)	112(72,3%)	57(78,1%)	10(50%)	16(94,1%)	207(70,6%)	
Diabetes:							
Sim	1(3,6%)	10(6,5%)	0(0%)	0(0%)	1(5,9%)	12(4,1%)	0,18
Não	27(96,4%)	145(93,5%)	73(100%)	20(100%)	16(94,1%)	281(95,9%)	
Uso de ACO:							
Sim	2(7,7%)	26(20%)	6(10,9%)	0(0%)	3(21,4%)	37(15,2%)	0,09
Não	24(92,3%)	104(80%)	49(89,1%)	19(100%)	11(78,6%)	207(84,8%)	
Tabagismo:							
Sim	6(21,4%)	23(15,2%)	23(31,5%)	7(36,8%)	4(25%)	63(22%)	0,03
Não	22(78,6%)	128(84,8%)	50(68,5%)	12(63,2%)	12(75%)	224(78%)	
Tabagismo							
1-5 cigarros	2(50%)	4(18,2%)	2(9,5%)	2(28,6%)	1(25%)	11(19%)	0,37
>5 cigarros	2(50%)	18(81,8%)	19(90,5%)	5(71,4%)	3(75%)	47(81%)	

IDGRUPO * citenrev Crosstabulation

Variáveis	Citologia de Entrada						pvalue
	Negativa	ASC/AGS	LSIL	HSIL	CANCER	TOTAL	
Grupo etário							
<30 anos	6(35,3%)	1(2,0%)	40(25,6%)	11(15,1%)	0(0%)	58(19,7%)	0,059
30-39 anos	4(23,5%)	7(10,%)	26(16,7%)	24(32,9%)	3(15%)	64(21,8%)	
40-49 anos	3(17,6%)	10(35,7%)	33(21,2%)	17(23,3%)	7(35%)	70(23,8%)	
50-59 anos	3(17,6%)	4(14,3%)	35(22,4%)	10(13,7%)	6(30%)	58(19,7%)	
60 e +	1(5,9%)	6(21,4%)	22(14,1%)	11(15,1%)	4(20%)	44(15%)	
Escolaridade:							
Analfabeto	0(0%)	5(5,4%)	1(3,4%)	2(18,2%)	0(0%)	8 (5,4%)	0,85
Fundamental	8(66,7%)	59(64,1%)	22(75,9%)	9(81,8%)	1(20%)	99(66,4%)	
Médio	4(33,3%)	25(27,2%)	4(13,8%)	0(0%)	3(60%)	36(24,2%)	
Superior	0(0%)	3(3,3%)	2(6,9%)	0(0%)	1(20%)	6(4%)	
Sexarca							
<17anos	4(14,3%)	43(27,7%)	32(43,8%)	7(35%)	6(35,3%)	92(31,4%)	0,07
17 a 20anos	15(53,6%)	63(40,6%)	27(37%)	6(30%)	9(52,9%)	120(41%)	
21anos	9(32,1%)	49(31,6%)	14(19,2%)	7(35%)	2(11,8%)	81(27,6%)	
Nº parceiros							
0-1	15(53,6%)	63(40,6%)	22(30,1%)	6(30%)	6(37,5%)	112(38,4%)	0,57
2-3	9(32,1%)	52(33,5%)	31(42,5%)	9(45%)	6(37,5%)	107(36,5%)	
>3	4(14,3%)	40(25,8%)	20(27,4%)	5(25%)	4(25%)	73(25%)	
Menopausa:							
Sim	12(42,9%)	56(36,6%)	23(31,5%)	9(45%)	3(17,6%)	103(35,4%)	0,35
Não	16(57,1%)	97(63,4%)	50(68,5%)	11(55%)	14(82,4%)	188(64,6%)	
Hipertensão:							
Sim	16(57,1%)	43(27,7%)	16(21,9%)	10(50%)	1(5,9%)	86(29,4%)	0,00
Não	12(42,9%)	112(72,3%)	57(78,1%)	10(50%)	16(94,1%)	207(70,6%)	
Diabetes:							
Sim	1(3,6%)	10(6,5%)	0(0%)	0(0%)	1(5,9%)	12(4,1%)	0,18
Não	27(96,4%)	145(93,5%)	73(100%)	20(100%)	16(94,1%)	281(95,9%)	
Uso de ACO:							
Sim	2(7,7%)	26(20%)	6(10,9%)	0(0%)	3(21,4%)	37(15,2%)	0,09
Não	24(92,3%)	104(80%)	49(89,1%)	19(100%)	11(78,6%)	207(84,8%)	
Tabagismo:							
Sim	6(21,4%)	23(15,2%)	23(31,5%)	7(36,8%)	4(25%)	63(22%)	0,03
Não	22(78,6%)	128(84,8%)	50(68,5%)	12(63,2%)	12(75%)	224(78%)	
Tabagismo							
1-5 cigarros	2(50%)	4(18,2%)	2(9,5%)	2(28,6%)	1(25%)	11(19%)	0,37
>5 cigarros	2(50%)	18(81,8%)	19(90,5%)	5(71,4%)	3(75%)	47(81%)	

Na **tabela IV** comparamos os resultados da citologia de entrada, com os resultados da colposcopia de entrada. Das 277 mulheres como citologia alterada, verificamos que 9,5% (28) eram ASCUS; 53,1%(156) eram LSIL, 24,8%(73) eram HSIL e 6,8%(20) eram câncer do colo uterino. Dos achados menores encontrados na colposcopia, verificamos que a maioria (55,6%) tinha uma citologia de entrada de baixo grau. Quando a colposcopia encontrou achados maiores, os resultados das citologias de

entrada mostraram lesão de baixo grau em 54,5% casos. Quando a colposcopia encontrou achado sugestivo de tumor vegetante, a citologia de entrada havia revelado lesão de baixo grau em 46,6% dos casos e em 7,7% havia revelado um resultado de citologia negativa.

Portanto, verificamos que do total de achados maiores visto na colposcopia, somente 20,5% correspondiam a lesão de alto grau na citologia, do total de resultado sugestivo de tumor vegetante na colposcopia, somente 15,4% apresentavam uma correspondência com resultado de carcinoma escamoso na colpocitologia

Tabela IV Distribuição dos resultados citopatológicos de acordo com o tipo de alteração colposcópica de entrada

Citologia	Colposcopia				Total	X2
	Negativa	Achados Menores	Achados Maiores	Tumor Vegetante		
Negativa	13(6,8%)	0(0%)	3(6,8%)	1(7,7%)	17(5,8%)	0,483
LSIL	101(52,6%)	25(55,6%)	24(54,5%)	6(46,2%)	156(53,1%)	
HSIL	48(25%)	14(31,1%)	9(20,5%)	2(15,4%)	73(24,8%)	
Câncer	9(4,7%)	4(8,9%)	5(11,4%)	2(15,4%)	20(6,8%)	
ASC/AGU	21 (10,9%)	2(4,4%)	3(6,8%)	2(15,4%)	28(9,5%)	
Total	192(100%)	45(100%)	44(100%)	13(100%)	294(100%)	

A **Tabela V** avalia a distribuição das colpocitologias de entrada, de acordo com o resultado histopatológico realizado. Nessa tabela verificamos uma não existe correspondência entre o exame histopatológico e a citologia de entrada, visto que nos casos em que o histopatológico revelou lesão intra-epitelial acentuada, a citologia em 59,5% dos casos havia diagnosticado leão de baixo grau, apenas 18,9% das lesões de alto grau foram confirmadas como NIC II/III. Cerca de 5% de resultados de NIC II/II no exame histopatológico, tinham tido resultado negativo na citologia. Nos casos em que o histopatológico diagnosticou carcinoma escamoso, a citologia havia sugerido de lesão de baixo grau em 50% dos casos e em 6,3% casos os resultados citológicos eram negativos. Existiu uma correspondência entre exame histológico e resultado citológico de encaminhamento em somente 12,5% dos casos câncer invasor.

Tabela V Distribuição das colpocitologias de entrada, de acordo com o tipo de alteração histopatológica

Colpocitologia	Histopatológico				TOTAL	X ²
	Negativa	NICI/HPV	NIC II / III	Câncer		
Negativa	0(0%)	1(9,1%)	2(5,4%)	1(6,3%)	4(5,2%)	0,929
LSIL	7(53,8%)	6(54,5%)	22(59,5%)	8(50%)	43(55,8%)	
HSIL	3(23,1%)	4(36,4%)	7(18,9%)	3(18,8%)	17(22,1%)	
Câncer	2(15,4%)	0(0%)	4(10,8%)	2(12,5%)	8(10,4%)	
ASC/AGU	1(7,7%)	0(0%)	2(5,4%)	2(12,5%)	5(6,5%)	
TOTAL	13(100%)	11(100%)	37(100%)	16(100%)	77(100%)	

A Tabela VI avalia a distribuição das alterações colposcópicas de entrada de acordo com o tipo de alteração histopatológica. Nessa tabela observa-se e uma elevada correspondência entre os exames colposcópicos e histopatológicos, pois quando o histopatológico revelou lesão intra-epitelial leve (NIC I / HPV), a colposcopia havia revelado se tratar de achados menores em 54,5% dos casos e quando o histopatológico revelou lesão intra-epitelial acentuada (NIC II / III), a colposcopia havia mostrado achados maiores em 78,4% dos casos. Cabe destacar que quando o histopatológico revelou carcinoma escamoso, a colposcopia já havia identificado lesão compatível com tumor vegetante em 81,3% dos casos. Estes resultados tiveram um p valor altamente significativo ($\chi^2 < 0,001$).

Tabela VI Distribuição das alterações colposcópicas de entrada, de acordo com tipo de alteração histopatológica

Colposcopia	Histopatológico					X ²
	Negativa	NICI/HPV	NIC II/III	Câncer	TOTAL	
Negativa	2(15,4%)	0(0%)	4(10,8%)	1(6,3%)	7(9,1%)	0,000
Achados Menores	6(46,2%)	6(54,5%)	4(10,8%)	0(0%)	16(20,8%)	
Achados Maiores	5(38,5%)	5(45,5%)	29(78,4%)	2(12,5%)	41(53,2%)	
Tumor Vegetante	0(0%)	0(0%)	0(0%)	13(81,3%)	13(16,9%)	
Total	13(100%)	11(100%)	37(100%)	16(100%)	77(100%)	

Discussão

Esse estudo parte de uma coorte de mulheres referenciadas a um ambulatório de patologia cervical do Sistema Único de Saúde, em um município de médio porte da região metropolitana do Estado de Rio de Janeiro, caracterizada por baixa renda per capita (\$144,00 reais) e baixo nível de escolaridade, segundo dados do último censo demográfico do município de São Gonçalo (IBGE, 2001).

A população estudada foi formada majoritariamente de mulheres brancas, com média de idade elevada (44 anos), casadas, com baixo nível de escolaridade e situação sócio-econômica desfavorecida compatível com a situação observada para o conjunto das mulheres assistidas na rede pública do município.

Estudo com 1407 mulheres referenciadas ao pólo de patologia cervical do Pólo de atenção à patologia cervical de Bangu, município do Rio de Janeiro, encontrou que elas apresentavam uma média de idade de 35 anos e eram na maioria brancas, donas de casa, com baixo nível de escolaridade e múltiparas (Silva, 2003).

Num estudo realizado no Estado do Aragua, Venezuela, com 1295 mulheres com patologia cervical originadas de uma coorte de 62.956 mulheres assistidas pelo programa público de prevenção e controle do câncer do colo uterino, apresentou uma média de idade de 35 anos e 71,5% apresentavam duas ou mais gestações (Hurtado, 2008)

Leal e colaboradores em. 2003, estudando 2397 mulheres de 15 a 29 anos residentes em Rio Branco, Acre, através de um estudo transversal, encontraram 6,4% de algum tipo de lesão intra-epitelial, sendo 94% destas lesões escamosas foram associadas ao baixo grau de escolaridade, maior número de parceiros, história prévia de doença sexualmente transmissível e tabagismo. Tuon e colaboradores estudando mulheres referenciadas a uma unidade de Colposcopia em Curitiba, PR, com lesões precursoras de câncer do colo do útero, registraram uma média de idade inferior a 30,2 anos.

Diversos estudos de patologia cervical descreveram um perfil sócio demográfico, exceto em relação à idade, similar ao das pacientes desse estudo, evidenciando uma maior prevalência de alterações citológicas nas camadas da população menos favorecidas, com baixo nível sócio-econômico.

Gontijo e colaboradores em 2003, estudou 684 mulheres com lesões cervicais, atendidas em uma unidade de atenção primária da rede pública de saúde do Município de Campinas, SP, verificou que 62% das mulheres apresentavam idade inferior a 35 anos, viviam com o parceiro (60%) e haviam iniciado sua vida sexual com menos de 18 anos.

Quando comparamos a idade média ao primeiro intercurso sexual (sexarca) em nosso estudo com as de outros realizados em pólos de referência de atenção a patologia cervical, observamos que nossas mulheres apresentaram uma sexarca mais tardia, muito provavelmente porque a nossa população é proveniente de coortes populacionais, onde o comportamento sexual era mais conservador durante a juventude. Também na sua maioria tiveram múltiplos parceiros, e eram múltíparas.

Silva (2003), em seu estudo verificou que as mulheres apresentavam 13 anos como idade média à menarca e 17 anos à sexarca.

Em nosso estudo no histórico de doenças prévias, a prevalência de hipertensão arterial sistêmica e a diabetes, mostraram valores de prevalências dentro do esperado no Brasil, entre 22% a 44% para a hipertensão (Freitas et al., 2001) e 5,2% a 9,7% para diabetes (Toscano et al., 2001). Silva (2003), encontrou em seu estudo com mulheres portadoras de alterações cervicais uma prevalência de 23,5% para hipertensão arterial e 5,1% para diabetes..

Quanto à prevalência de tabagismo em nosso estudo, tivemos uma proporção dentro do esperado para a população feminina, de 10% a 22,9%, segundo o Inquérito Domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos

não-transmissíveis, Brasil (Ministério da Saúde-INCA, 2004.). Gontijo e colaboradores (2003) e Silva (2003) encontraram em seus estudos prevalências do hábito de fumar nas mulheres com alteração cervical de 21% e 35,5%, respectivamente.

No Brasil, o Ministério da Saúde estima que, de cada 100 mulheres submetidas ao exame colpocitológico, quatro apresentarão alguma alteração sugestiva de lesão HPV induzida. Dessas, 64% apresentaram alterações cervicais compatíveis com HPV/NIC I ou ASCUS, 31% de NIC II ou III e 4% de carcinoma invasor (Ministério da Saúde, 1998.p.1-5.).

Na população de mulheres estudadas, verificamos que os percentuais de lesões de baixo grau e de alto grau observados, foram compatíveis com o preconizado no estudo clássico de Östor e colaboradores (1993) e nas normas do Ministério da Saúde do Brasil (1998). No entanto, o percentual de câncer invasor encontrado no nosso estudo é superior, fato que decorre provavelmente das características etárias da população estudada (idosa), sócio-economicamente desfavorecida e com baixo nível de assistência à saúde. O percentual elevado de diagnóstico de carcinoma invasor provavelmente decorre de uma baixa cobertura populacional de rastreamento colpocitológico e podem dar indícios de alto grau de evasão do seguimento das mulheres rastreadas (Reis et al., 1999).

Quando analisamos as prevalências dos exames colpocitológicos alterados por grau de gravidade segundo faixas etárias, encontramos percentuais compatíveis aos relatados na literatura (Filho et al., 2003), nas mulheres jovens, abaixo de 30 anos, um maior percentual de lesão de baixo grau e nenhum caso de câncer invasor. As mulheres jovens estariam mais predispostas à infecção tanto pelo HPV quanto por outros agentes infecciosos, pela própria imaturidade biológica da cérvix, levando à maior exposição do epitélio colunar da endocérvice e a infecções transitórias. (Koutsky et al., 1988).

Segundo Tindle e Frazer, a adolescência caracteriza-se por um sistema imunológico francamente ativo. Com o aumento da idade observa-se uma depressão das células de Langerhans, predispondo à oncogênese do colo uterino.

A lesão de alto grau, sugerida na colpocitologia de entrada, foi mais prevalente na faixa etária entre 30 e 39 anos. Uchimura et al., 2004, revelam uma tendência à diminuição da média do número de células de Langerhans em mulheres com mais de 30 anos. Existe uma associação estabelecida, entre a idade da paciente e a gravidade da lesão na evolução da doença cervical (Wetrich et al., 1986).

O resultado colpocitológico de ASCUS, foi mais freqüente na faixa etária entre 40 e 49 anos, provavelmente porque nessa faixa etária as mulheres já se encontram na pré, peri ou pós-menopausa, e com isso ocorre alterações cérvico-vaginais, inerentes ao hipostrogenismo, podendo acarretar dificuldades na interpretação citológica, assim como processos inflamatórios e degenerativos associados à vaginite atrofica podem resultar em alterações celulares falsamente interpretadas como ASCUS (Flynn et al., 2001).

Em nosso estudo o câncer invasor prevaleceu nas mulheres com idade mais avançada. A incidência máxima do câncer do colo uterino, está situada numa faixa etária entre 40 e 60 anos de idade, e apenas uma pequena porcentagem ocorre antes dos 30 anos de idade. (Leal et al., 2003).

Quando relacionamos a variável idade média da sexarca com os resultados colpocitológicos, verificamos que as lesões de maior gravidade eram mais prevalentes em mulheres com sexarca tardia e lesões de baixo grau em mulheres com sexarca precoce, resultado discordante do conhecimento científico sobre esta questão. Entretanto neste caso a variável idade pode estar funcionando como um fator confundidor na associação sexarca e gravidade da lesão precursora. Uma vez que em nosso estudo as mulheres mais

jovens, tiveram uma maior prevalência de lesões de baixo grau e também foram as que tiveram sexarca mais precoce, da mesma forma as mulheres que apresentavam maior prevalência de lesões de alto grau e câncer, eram as mais idosas e com sexarca mais tardia. Com relação ao número de parceiros, observamos um maior percentual de múltiplos parceiros em mulheres com resultado colpocitológico de lesão de baixo e de alto grau. A multiplicidade de parceiros tem sido apontada como fator indireto associado à carcinogênese cervical, partindo do princípio que o maior número de parceiros sexuais estaria relacionado com a infecção pelo vírus HPV (Derchain et al., 2005).

O nosso estudo não encontrou diferença com significância estatística entre proporção de uso de anticoncepcional oral e prevalência de resultados colpocitológicos alterados. Um estudo multicêntrico realizado pelo IARC (International Agency for Research on Cancer), no ano de 2002, em oito países, incluindo o Brasil revelou que os ACO podem atuar como um importante co-fator no risco do câncer do colo uterino em mulheres com positividade para o HPV cervical. Esse estudo analisou a relação contraceptivo oral, HPV e câncer do colo uterino e os resultados demonstraram um risco três vezes maior de câncer do colo invasor, em mulheres HPV positivas e usuárias de ACO por cinco anos ou mais. A hipótese mais aceita parece ser o fato que os esteróides femininos exógenos atuam sobre o genoma do HPV, desencadeando estímulos sobre o processo da carcinogênese cervical (Aldrighi et al., 2002). Derchain e colaboradores (2005) concluíram que o uso de contraceptivos hormonais orais, e o tabagismo estariam associados com a persistência viral e progressão para o câncer.

Em nosso estudo a proporção de tabagismo foi mais acentuada nas mulheres com resultados colpocitológicos de lesão de baixo grau, alto grau e câncer. A associação do fumo com infecção pelo HPV e com neoplasia cervical ocorreria provavelmente devido à imunossupressão local, na zona de transformação do colo uterino, causada pelos

componentes do tabaco, com diminuição das células de Langerhans, facilitando uma maior permissividade celular viral, devido ao efeito supressivo da imunidade mediada por células. Isso tende a favorecer a infecção persistente e, conseqüentemente, a carcinogênese (Giuliano et al., 2002; Silva et al, 2006).

No nosso estudo a análise comparativa dos resultados das alterações nos exames colpocitológicos de encaminhamento e os exame colposcópico de entrada no pólo de atendimento, apresentaram uma baixa correspondência sendo discordantes, em mais da metade dos casos (54,5%) em que a colposcopia havia mostrado achados maiores, a citologia tinha sugerido lesões de baixo grau (NIC I/HPV) e do total de achados maiores observados na colposcopia, apenas em 20,5%, a colpocitologia havia sugerido lesões de alto grau (NIC II, NIC III e carcinoma in situ). Do total das imagens sugestiva de tumor vegetante, descritas na colposcopia, somente em 15,4% a colpocitologia havia sugerido carcinoma invasor. Em 46,2% de achados colposcópicos sugestivos de tumor vegetante, a colpocitologia havia sugerido lesões de baixo grau. Estes resultados questionam de forma importante a qualidade dos exames colpocitológicos de encaminhamento dado que seria pouco provável que o tempo decorrido entre os dois exames fosse o responsável pela evolução ou involução das lesões inicialmente identificadas no exame de encaminhamento ao pólo.

O exame histopatológico da lesão é considerado padrão ouro, devido ao seu alto grau de objetividade. Quando o exame histopatológico foi utilizado na avaliação da correspondência com o exame colpocitológico, a discordância entre os resultados em nosso estudo foi importante, mostrando uma baixa sensibilidade para o diagnóstico de câncer invasor, confirmando uma falta de qualidade dos exames colpocitológicos de entrada, fato que pode ser atribuído a diversos fatores, entre os quais se destacam: o fato dos exames colpocitológicos terem sido realizadas em diversos laboratórios, alguns

conveniados pelo SUS, outros por contratos com a prefeitura, sem garantias protocolares de avaliação de qualidade dos resultados encontrados. Outro aspecto importante a destacar é a falta de padronização na coleta do material citológico que era feita por profissionais variados, inclusive do programa PSF (programa saúde da família). Estes e outros fatores poderiam estar contribuindo para uma qualidade dos exames citológicos tão heterogêneos.

Segundo alguns autores (Bonilha et al., 2006; Gonçalves et al., 1995; Renshaw et al., 1997), a proporção de diagnósticos citológicos falso-negativos tem apresentado grandes variações chegando até 68%, fazendo com que alguns serviços percam totalmente a credibilidade. As causas mais importantes de resultados falso-negativos são erros na coleta, na fixação, no armazenamento e transporte, na identificação do material, na coloração dos esfregaços, bem como no exame microscópico e/ou na interpretação diagnóstica das alterações morfológicas observadas (Bonilha et al., 2006).

A comparação do exame colpocitológico com a histopatologia continua sendo um importante elemento de avaliação de qualidade em muitos laboratórios, pois este último é considerado o teste padrão quando se efetua a correlação citohistopatológica (Pinho et al., 2002).

Na comparação entre o resultado da citologia de entrada e o resultado dos exames histopatológicos realizados, encontramos uma discordância diagnóstica marcante para lesão de alto grau e câncer, com lesão de alto grau em comparação ao exame histopatológico, verifica-se uma baixa sensibilidade, pois a citologia só foi concordante com o histopatológico em 18,9% dos casos de lesão de alto grau e 12,5% dos casos de câncer invasor. Tuon e colaboradores (2002) encontraram no seu estudo, 79% de sensibilidade do exame colpocitológico, quando a lesão era de alto grau. Silva (2003), verificou 48,5% de sensibilidade da citologia, quando a lesão era classificada como NIC

II e 74,3% quando classificada como NIC III. Nas citologias de lesões de baixo grau, a concordância com o histopatológico foi de 54,5%.

Silva (2003) comparou os resultados da colpocitologia de encaminhamento com o resultado histopatológico de espécimes colhidos na primeira consulta, e verificou que 55,6% dos resultados histopatológicos classificados como NIC I, a citologia havia revelado lesão de baixo grau.

É importante ressaltar o fato da não correspondência nos casos em que a colpocitologia sugeriu lesão de baixo grau e o resultado histopatológico revelou carcinoma escamoso (50% dos casos). Nos casos em que a colpocitologia de entrada sugeriu lesão de baixo grau, o resultado histopatológico revelou NIC II / III em 59,5% dos casos. Esse percentual de discordância é bastante acentuado, pela literatura é esperado que isso possa ocorrer numa proporção de 20%. Isso denota uma colpocitologia de baixa qualidade, porque não é fisiopatologicamente esperado áreas de lesão de baixo grau juntas a lesão carcinomatosa. Por outro lado dizer que essas lesões com colpocitologias de baixo grau evoluíram para carcinoma escamoso, é pouco provável, visto que a probabilidade deste fato ocorrer é de 1%. Da mesma forma para os casos em que a colpocitologia sugeriu lesão de alto grau, o histopatológico revelou carcinoma escamoso em 18,8%, percentual acima do esperado na literatura, que é de 11% (Ostor et al., 1993). A correspondência entre o histopatológico de NIC II / III, em que a citologia sugeriu ASCUS, está dentro do percentual esperado de possibilidade de progressão, que é em torno de 7% (Fable et al., 1998). No entanto é bom salientar que um resultado falso-negativo em um teste de rastreamento é mais preocupante que o falso-positivo, já que as mulheres falso-negativas poderão ser perdidas e permanecerem com risco de desenvolver câncer (Duarte et al., 2004).

Como neste estudo foi realizada colposcopia e coleta de material para exame para biopsia, quando necessária, em 17 mulheres referenciadas com citologia negativas, pode-se através do histopatológico revelar carcinoma escamoso em 6,3% dos casos. Sabe-se que é possível isso ocorrer devido muitas das vezes à necrose tecidual inerente da carcinomatose, levando à citologias falso-negativas.

Essa baixa sensibilidade dos exames colpocitológicos de encaminhamento para a prevenção do câncer do colo uterino no Município de São Gonçalo, devem estar associados ao fato de que os esfregaços citológicos, são colhidos por diferentes tipos de profissionais e encaminhados para diversos laboratórios conveniados pelo SUS e da rede privada, levando a uma heterogeneidade dos resultados, comprometendo sobremaneira o controle de qualidade. Verifica-se uma deficiência no número de serviços de patologia cervical, que não atende a demanda de pacientes, visto a demora na realização dos mesmos, podendo levar inclusive a uma piora do quadro clínico dessas pacientes.

No que diz respeito ao exame colposcópico, quando comparado aos resultados histopatológicos, verificou-se uma grande concordância entre eles, visto que do total de resultados de NIC I / HPV do histopatológico, a colposcopia havia mostrado 54,5% de achados menores, do total de NIC II / III do histopatológico, a colposcopia havia mostrado 78,4% de achados maiores, e do total de carcinoma invasor do histopatológico, a colposcopia havia mostrado 81,3% de achado compatível com tumor vegetante. Essa correlação deu um p valor altamente significativo ($p < 0,001$), falando a favor de uma colposcopia de alta qualidade, muito provavelmente porque foi feita por um único examinador e com qualificação adequada.

Na presença de lesões de alto grau, o diagnóstico é de fundamental importância para impedir a progressão do processo evolutivo do câncer invasor. Em nossa casuística o

exame colposcópico mostrou-se mais eficaz que o exame colpocitológico na detecção dessas lesões.

Conclusão:

Nosso estudo mostrou uma população de mulheres com idade média de 44 anos, brancas, casadas, nível de escolaridade baixa, na sua maioria donas de casa, com início da atividade sexual precoce, múltiplos parceiros, multíparas, maioria fora da menopausa, destas 15 % usavam ACO.

Essa coorte tinha uma prevalência de hipertensão arterial sistêmica de 29%; 4% eram diabéticas; 22% eram fumantes, sendo a maioria mais de 5cig/dia.

Verificamos uma divergência entre as citologias de entrada quando comparadas com a colposcopia de entrada e o histopatológico, quando este era realizado. Ao mesmo tempo em que observamos uma convergência de dados, ao compararmos a colposcopia de entrada com os respectivos exames histopatológicos realizados, revelando neste caso, uma colposcopia de alto padrão de qualificação, visto que o exame histopatológico é considerado padrão ouro no diagnóstico das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas, pois teve seu p valor altamente significante.

O exame colpocitológico revelou uma baixa sensibilidade e especificidade, principalmente para lesão de alto grau e câncer invasor, denotando uma baixa qualidade desses exames e também provavelmente devido a isso, não termos encontrado uma associação significativa na maioria dos fatores e co-fatores de risco, frequentemente associados à lesão pré-neoplásica e neoplásica.

Recomendações

Diante dessa situação, os serviços de saúde coletiva, deveriam implantar avaliações rotineiras da qualidade dos laudos de colpocitologia oncótica. A necessidade

de implantação de sistema centralizado de exames, que garanta a padronização da coleta, do envio e da realização da técnica fornecendo resultados com mais homogeneidade e qualidade é fundamental para a efetividade de qualquer programa de controle do câncer do colo do útero.

Os resultados do presente estudo evidenciam a necessidade de maiores estudos voltados para avaliação da qualidade dos programas de rastreamento para o câncer cervical no Brasil

Bibliografia

Aldrighi JM, Aldrighi APS, Petta CA. Contracepção Hormonal Oral, HPV e Risco de Câncer Cérvico-Uterino. Rev Assoc Méd Bras 2002; 48(2): 93-117.

Bonilha JL, Valença CFM, Micelli JP, et al. Controle da qualidade em colpocitologia: visão rápida com campo marcado. J Brás Patol Méd Lab. 2006: vol 42; nº6;p.441-448.

Derchain SFM, Filho AL, Syrjanen. Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005; 27(7): 425-33.

Duarte-Franco E, Franco EL. Cancer of the uterine cervix. BMC Women's Health 2004; 4(Supl 1):S13.

Filho AL, Etlinger D, Gomes NS, Cruz SV, Cavaliere MJ. Frequência de esfregaços cérvico-vaginais anormais em adolescentes e adultas: revisão de 308.630 casos. Rev Inst Adolfo Lutz 2003; 62(1):31-34.

Flynn K, Rimm DL. Diagnosis of "ASCUS" in women over age 50 is less likely to be associated with dysplasia. Diagn Cytopathol. 2001;24(2):132-6.

Frable WJ, Austin RM, Greening SE, Collins RJ, Hilman RL, Kobler TP et al. Medical affairs. International Academy of Cytology Task Force . Diagnostic cytology towards the 21st century: na International Expert Conference and Tutorial. Acta Cytol 1998; 82:76-119.

Freitas OC et al. Prevalence of hypertension in the urban population of Catanduva, em the state of São Paulo, Brasil. Arq Bras Cardiol, SP, 2001; 77 (1):9-21.

Giuliano, AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harris R, Baldwi S, Papenfuss MR, et al. Clearence of oncogenic human papillomavírus (HPV) infection: effect of smoking (United States). Cancer Causes Control. 2002;13(9):839-46.

GLOBOCAN 2002, IARC. *CANCER Mondial*. Dispñível em: www.dep.iarc.fr.

Gonçalves WJ, Girão MJBC, Bortoleto CCR. Rastreamento e diagnóstico precoce das neoplasias malignas genitais: pespectivas do arsenal propedêutico. J Bras Med. 1995: v.69, p.14-23.

Gontijo RC, Derchain SFM, Montemor EBL, Sarian LOZ, Serra MMP, Zeferino LC, Syrjanen KJ. Citologia oncológica, captura de híbridos II e inspeção visual no rastreamento de lesões cervicais. Cad Saúde Pública, Rio de Janeiro, jan-fev 2005; 21 (1):141-149.

Hurtado , BLS. Distribución y evolución de las lesions intraepiteliais de câncer de cuello de útero detectadas em una cohorte de mujeres en el estado Aragua, Venezuela, 2003. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, da Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.

IARC (International Agency for Research on Cancer), no ano de 2002,

IBGE. Resultados da Amostra do Censo Demográfico 2000 nota: Informações de acordo com a Divisão Territorial vigente em 01.01.2001.

INCA, Estimativa de Câncer no Brasil 2008. Disponível em: www.org.br/estimativa/2008

Koutsky LA, Galloway DA, Holms KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Ver* 1988; 10:122-63.II-27.

Leal EAS, Junior OSL, Vitoriano MN, et al. Lesões precursoras do câncer de colo em mulheres e adultas jovens do município de Rio Branco. *RBGO* 2003; 25(2): 81-86.

Ministério da Saúde. 1998. Viva Mulher. Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo Uterino. Instituto Nacional do Câncer 1998; URL: http://www.inca.org.br/programas/viva_mulher/documentos/lamina_1005.pdf.

Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Programa Nacional de Combate ao Câncer de Colo Uterino. Núcleo de Coordenação Nacional. Normas e Manuais Técnicos. Programa Nacional de Combate ao Câncer: diretrizes básicas para a organização do programa. Brasília; 1998. p.1-5.

Ministério da Saúde, INCA, Coordenação de Prevenção de Vigilância. Prevalência de tabagismo no Brasil. Dados dos inquéritos epidemiológicos em capitais brasileiras. Rio de Janeiro, 2004.

NCI Bethesda System. Bethesda system for reporting results of cérvico-vaginal cytologic disease. 2001; Disponível em: <http://www.bethesda2001.cancer.gov>.

Östor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Câncer* 1993;71(4 Suppl): 1413-21.

Parkin Dm, Pisani P, Ferlay J. Global Câncer Statistics. *Câncer J clin*. 1999; 49(1): 33-64.

Pinho AA, Mattos ACFI. Validade da citologia cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero. *J Bras Patol Méd Lab* 2002; 38(3):225-31.

Reis AFF, Silva RJO, Camargo MJ, Silveira CMG. Validade da citologia e da biópsia orientada pela colposcopia no diagnóstico do carcinoma cervical pré-clínico. *RBGO* 1999; 21(4):193-200.

Renshaw, AA. Analysis of error in calculating the false –negative rate in the interpretation of cervical smears. *Cancer Cytopathol*. 1997: v.81, p.264-71.

Silva, IF. Neoplasia Intra-epitelial Cervical: Características Epidemiológicas e Evolutivas de uma Coorte de Mulheres Referidas a um Pólo de Patologia Cervical no Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2003. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia e

Métodos Quantitativos em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.

Silva TS, Guimarães ML, Barbosa MIC, et al. Identificação de tipos de papilomavírus e de outros fatores de risco para neoplasia intra-epitelial cervical. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006; 28(5): 285-91.

Scully Re, Bonfiguio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkins EJ. *Histological typing of female genital tract tumors.* 2ª ed. Berlin: Springer Verlag; 1994.

Tindle RW, Frazer IH. Immune response to human papillomaviruses and the prospects for human papillomavirus-specific immunisation. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994; 186: 217-53.

Toscano CM. As campanhas nacionais para detecção das doenças crônicas não-transmissíveis: diabetes e hipertensão arterial. *Ciência & saúde coletiva* 2001; 9(4):885-95.

Tuon FFB, Bittencourt MS, Panicchi MA, Pinto AP. Avaliação da sensibilidade e especificidade dos exames citopatológicos em colposcópico em relação ao exame histológico na identificação de lesões intra-epiteliais cervicais. *Rev Assoc Méd Bras.*2002; 48(2): 140-4.

Uchimura NS, Lascasas JCR, Focchi J, Baracat EC, Uchimura TT. Fatores biocomportamentais e as alterações no número das células de Langerhans. *RBGO* 2004; 26(4): 289-94.

Walker p, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, et al. Nomenclature Committee of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *International terminology of colposcopy: an update report from the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy.* *Obstet Gynecol.* 2003; 101(1):175-7.

Wetrich DW. Na analysis of the factors involved n the colposcopic evaluation of 2194 patients with abnormal Papanicolaou smears. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 1339-49.

Anexos

TERMINOLOGIA COLPOSCÓPICA – BARCELONA 2002

(Terminologia revisada durante o 11º Congresso Mundial em Barcelona, na data de 13 de Setembro de 2002 e aprovada pela Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia)

I. Achados Colposcópicos Normais

Epitélio Escamoso Original

Epitélio Colunar

Zona de Transformação

II. Achados Colposcópicos Anormais

Epitélio acetobranco plano

Epitélio acetobranco denso *

Mosaico fino

Mosaico grosseiro *

Pontilhado fino

Pontilhado grosseiro *

Iodo Parcialmente positivo

Iodo Negativo *

Vasos atípicos *

III. Alterações colposcópicas sugestivas de câncer invasivo

IV. Colposcopia insatisfatória

Junção Escamo-colunar não visível

Inflamação severa, atrofia severa, trauma,

Cérvice não visível

V. Miscelânea

Condiloma

Queratose

Erosão

Inflamação

Atrofia

Decidua

Pólipo

Características colposcópicas sugestivas de alterações metaplásicas

A) superfície lisa com vasos finos, de calibre uniforme.

B) alterações acetobranças leves.

C) iodo negativo ou parcialmente positivo com solução de Lugol.

-Alterações Menores:

Características colposcópicas sugestivas de alterações de baixo grau

A) superfície lisa com borda externa irregular.

B) alteração acetobrança leve, que aparece lentamente e desaparece rapidamente.

C) iodo negativo, freqüentemente com parcial captação de iodo positivo.

D) pontilhado fino e mosaico fino regular.

***Alterações Maiores:**

Características colposcópicas sugestivas de alterações de alto grau

A) superfície lisa com borda externa bem marcada.

B) alteração acetobrança densa, que aparece rapidamente e desaparece lentamente; podendo apresentar um branco nacarado que lembra o de ostra.

C) iodo negativo (coloração amarelo-mostarda) em epitélio densamente acetobranco.

- D) pontilhado grosseiro e mosaico de campos largos e irregulares e de tamanhos diferentes.
- E) acetobranqueamento denso no epitélio colunar pode indicar doença glandular

Características colposcópicas sugestivas de câncer invasivo

- A) superfície irregular, erosão, ou ulceração.
- B) acetobranqueamento denso.
- C) pontilhado grosseiro e irregular e mosaico grosseiro de campos largos desiguais.
- D) vasos atípicos.

Localização da JEC segundo Victor Rodrigues:

JEC 0 = exatamente no orifício externo (anatômico) do canal cervical

JEC +1 = pouco acima de JEC 0 , dentro do canal

JEC +2 = entre JEC +1 até a quarta parte da altura do canal

JEC +3 =entre JEC +2 e a metade da altura do canal

JEC +4 =na metade superior do canal cervical

JEC - 1 = pouco abaixo de JEC 0

JEC -2 =entre JEC -1 e a quarta parte da distância entre o orifício externo e o fundo de saco vaginal

JEC -3 =entre JEC -2 até a metade da distância entre o orifício externo e o fundo de saco vaginal

JEC -4 = de JEC -3 até o fundo de saco vaginal

Ficha Clínica	
Identificação:	
Nome:	Idade:
Estado Civil:	Cor:
Endereço:	
Município:	Estado:
Data:	
Local:	
Queixa Principal:	
Motivo do Encaminhamento:	
Citologia de Entrada:	
História da Doença Atual:	
História Fisiológica:	
DUM:	Tipo Menstrual:
Sexarca:	Nº de Parceiros:
Gesta: Para: Aborto:	Tipo de Parto:
Tipo de Contraceção:	Idade da Menopausa:
Uso de TRH:	Tipo de TRH:
História Patológica Pgressa:	
HAS:	Diabetes:
DST:	HIV+:
Imunodepressão:	Cardiopatía:
Transfusão Sanguínea:	Outras:
História Social:	
Escolaridade:	Etilismo:
Tabagismo;	Nº de Cigarros/dia:
Uso de Drogas:	Tipo de Droga:
Vulvoscopia:	
Colposcopia:	
Realizada Biópsia:	Local da Biópsia:
Histopatológico:	
Conduta:	

Referências Bibliográficas:

- Aldrighi JM, Aldrighi APS, Petta CA. Contraceção Hormonal Oral, HPV e Risco de Câncer Cérvico-Uterino. *Rev Assoc Méd Bras* 2002; 48(2): 93-117.
- Altman A, Jochmus I, Rösl F. Intra and extracellular control mechanisms of human papillomavirus infection. *Intervirol* 1994; 37:180-188.
- Andreoni GI, Veneziano DB, Giannotti FO, Marigo C, Mirra AP, Fonseca LAM. Câncer incidence in eighteen cities of the state of São Paulo, Brazil. *Revista de Saúde Pública*, 2001; 35:362-7.
- Arbyn M, Geys H. Trend of cervical cancer mortality in Belgium (1954-1994): tentative solution for the certification problem of unspecified uterine cancer. *Int J Cancer*. 2002 Dec 20; 102(6):649-54.
- Auge APF, Piato S, Frade AB, Paes RP, et al. Frequência de Neoplasia Intra-epitelial Cervical em Portadoras do Vírus da Imunodeficiência Humana. *RBGO* 2000; 22(9): 573-77.
- Bezerra SJS, Gonçalves PC, Franco ES, et al. Perfil de mulheres portadoras de lesões cervicais por HPV quanto aos fatores de risco para câncer de colo uterino. *J Bras Doenças Sex Transm* 2005; 17(2): 143-48
- Bonilha JL, Valença CFM, Micelli JP, et al. Controle da qualidade em colpocitologia: visão rápida com campo marcado. *J Brás Patol Méd Lab*. 2006; vol 42; nº6;p.441-448.
- Boschi C, Coleman MP, Castilho EA. Diferenças regionais de mortalidade por câncer no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Revista de Saúde Pública* 1991; 25(4): 267-75.

Bosh FX, Muñoz N, Sanjosé S, Izarzugaza I, Gili M, Viladiu P, Tormo MJ, Moreo P, Ascunce N & Gonzalez LC. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *International Journal of Cancer* 1992; 52:750-758.

Bosch et al. 1997; eluf-neto e nascimento , 2001

Brinton LA, et al. Risk factor for cervical cancer by histology. *Gynaecol Oncol.* 1993; 51(3):301-6.

Cramer DW. Uterine cervix. In : Schottenfeld, D. & Fraumeni, J.F.. *Cancer epidemiology and prevention.* Philadelphia, Saunders 1982.

Derchain SFM, Filho AL, Syrjanen. Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005; 27(7): 425-33.

Derchain SFM, Sarian LOZ. Vacinas profiláticas para o HPV. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(6):281-4.

De Cherney AH, Nathan L. 2004. *Current obstetric & gynecologic diagnosis & treatment* 2004; cap 47, 763-71.

Duarte-Franco E, Franco EL. Cancer of the uterine cervix. *BMC Women's Health.* 2004;4(Supl 1):S13.

Faggiano F, Partanen T, Kogevinas M, Boffetta P. Social inequalities and cancer. *IARC – Scientific Publications* 1997; 138.

Falls RK. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1999; 181:278-282.

Filho AL, Etlinger D, Gomes NS, Cruz SV, Cavaliere MJ. Frequência de esfregaços cérvico-vaginais anormais em adolescentes e adultas: revisão de 308.630 casos. *Rev Inst Adolfo Lutz* 2003; 62(1):31-34.

Fisher SC. Epidemiology: A Tool for the Study of Human Papillomavirus-Related Carcinogenesis. *Intervirology* 1994; 370:215-225.

Frable WJ, Austin RM, Greening SE, Collins RJ, Hilman RL, Kobler TP et al. Medical affairs. International Academy of Cytology Task Force . Diagnostic cytology towards the 21st century: na International Expert Conference and Tutorial. *Acta Cytol* 1998; 82:76-119

Franco E, Villa L, Rohan T, Ferenczy A, Petzi-Erler M, Matlashewski G. Design and methods of the Ludwig-McGill longitudinal study of the natural history of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Brazil. *Rev Panam Salud Publica / Pan Am J Public Health* 1999; 6 (4).

Flynn K, Rimm DL. Diagnosis of “ASCUS” in women over age 50 is less likely to be associated with dysplasia. *Diagn Cytopathol.* 2001;24(2):132-6.

Fonseca LAM. Mortalidade por câncer no Estado de São Paulo: perfil atual, distribuição geográfica e tendências temporais [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 1996.

Fonseca LAM, Ramacciotti AS, Neto JE. Tendência da Mortalidade por Câncer do Útero no Município de São Paulo entre 1980 e 1999. *Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro* 2004 jan-fev;20(1):136-142.

Franco E, Villa L, Rohan T, Ferenczy A, Petzi-Erler M, Matlashewski G. Design and methods of the Ludwig-McGill longitudinal study of the natural history of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Brazil. *Rev Panam Salud Publica / Pan Am J Public Health* 1999; 6(4).

Freitas OC et al. Prevalence of hypertension in the urban population of Catanduva, em the state of São Paulo, Brasil. *Arq Bras Cardiol, SP,* 2001; 77(1):9-21.

Gissmann NL. Immunologic responses to human papillomavirus infection. In:

Lorincz AT e Reid R (guest eds), Masse S (ed). *Obstetrics e Gynecology Clinics of North America – Human Papillomavírus I*. 1996; 23(3): 625-639.

Giuliano, AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harris R, Baldwi S, Papenfuss MR, et al. Clearance of oncogenic human papillomavírus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes Control*. 2002;13(9):839-46.

GLOBOCAN 2002, IARC. *CANCER Mondial*. Disponível em: www.dep.iarc.fr.

Gonçalves WJ, Girão MJBC, Bortoleto CCR. Rastreamento e diagnóstico precoce das neoplasias malignas genitais: perspectivas do arsenal propedêutico. *J Bras Med*. 1995; v.69, p.14-23.

Gontijo RC, Derchain SFM, Montemor EBL, Sarian LOZ, Serra MMP, Zeferino LC, Syrjanen KJ. Citologia oncológica, captura de híbridos II e inspeção visual no rastreamento de lesões cervicais. *Cad Saúde Pública*, Rio de Janeiro, jan-fev 2005; 21 (1):141-149.

Gram IT, Austim H, Stalberg H. Cigarette smoking and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia, grade III. and câncer of the cervix uteri. *Am J Epidemiol*. 1992; 135 (4): 341-6.

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-65.

Haverkos H, Rohrer M, Pickworth W. The cause of invasive cervical câncer could be multifactorial. *Biomed Pharmacother* 2000; 54 (1): 54-9.

Hellberg D, Nilsson S, Haley NJ, Hdefman D, Wynder E. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine e cotidine in serum e cervical mucus in smokers e nonsmokers. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158 (4): 910-3.

Herbst AL. The Bethesda System for cervical/vaginal cytologic diagnoses. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1992; 35:22-27.

Hunter RD. Carcinoma of the cervix. In: PECKAN, M.; PINEDO, H.; VERONESI, v. vol. 2. Oxford. Eds.: Oxford Textbook of oncology & Oxford University press 1995; 1324-1329.

Hurtado , BLS. Distribución y evolución de las lesiones intraepiteliales de cáncer de cuello de útero detectadas em una cohorte de mujeres en el estado Aragua, Venezuela, 2003. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, da Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.

IBGE. Resultados da Amostra do Censo Demográfico 2000 nota: Informações de acordo com a Divisão Territorial vigente em 01.01.2001.

INCA, Estimativa de Câncer no Brasil 2008. Disponível em:
www.org.br/estimativa/2008

Jacyntho C, Barcelos C. Infecção pelo HPV e lesões pré-neoplásicas genitais: Investigação laboratorial e conduta. *Femina* 1999; 27:681-686.

Johnson JD, Houchens D, Kluwe WM, Craig DK, Fischer GL. Effects of the mainstream and environmental tobacco smoke on the immune system in animals e humans: a review. *Critical Reviews in Toxicology* 1990; 20 (5): 360-390.

Johnson JC, Burnett AF, Willet GD, Young MA, Doniger J. High frequency of latent and clinical human papillomavirus cervical infection in immunocompromised human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol* 1992; 79:321-7.

Kalakun L, Bonzzetti MC. Evolution of uterine cervical cancer mortality from 1979 to 1998 in the State of Rio Grande do Sul, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro* 2005 jan-fev; 21(1):299-309.

Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, Johansson R, Bergmen F, Wadell G, Angstrom T, Dillner J. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Câncer* 2000; 82 (7): 1332-8.

Kogevinas M, Pearce N, Susser M, Boffetta P. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. IARC – Scientific Publications 1997; 138.

Koskella P, et al. Chlamydia Trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *Int J Câncer* 2000; 85(1): 35-9.

Koss LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen L, Beckmann AM, De Rouen T, Galloway DA, Vernon D, Kiviat NB. The Papanicolaou test for cervical cancer detection: a triumph and a tragedy. *JAMA* 1989; 261:737-743.

Koutsky LA, Galloway DA, Holms KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Ver* 1988; 10:122-63.II-27.

Koutsky L, Ault K, Wheeler CM, et al. A controlled clinical trial of human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645-1651.

Kurman RJ & Solomon D. 1994. The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologie Diagnosis. Editora: Springer-Verlag 1994 New York.

Lamdrid AS. Aspectos sócio-culturales de la sexualidad como factores obstaculizantes de la prevención secundaria del câncer cérvico uterino. *Cad Saúde Pública* 1998; 14(Supl 1): 33-40.

Leal EAS, Junior OSL, Vitoriano MN, et al. Lesões precursoras do câncer de colo em mulheres e adultas jovens do município de Rio Branco. *RBGO* 2003; 25(2): 81-86.

Ley C, Bauer HM, Reingold a, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. J Natl Câncer Inst 1991; 83:997-1003.

Liu S, Semenciw R, Probert A, Mão Y. Cervical câncer in Canadá: Changing patterns in incidência and mortality. Int. J. Gynecol. Cancer 2001; (11):24-31.

Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian cooperative group on the study of diabetes prevalence. Diabetes Care 1992; 15:1509-16.

Markowska J, et al. The role of Chlamydia trachomatis infection in cervical câncer development. Eur J Gynaecol Onco. 1999; 20(2): 144-6.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Pesquisa. Manual de elaboração de protocolos clínico-terapêuticos. Rio de Janeiro; 1996.

Ministério da Saúde, Sociedade Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia 1997.

Ministério da Saúde. 1998. Viva Mulher. Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo Uterino. Instituto Nacional do Câncer 1998; URL: http://www.inca.org.br/programas/viva_mulher/documentos/lamina_1005.pdf.

Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Programa Nacional de Combate ao Câncer de Colo Uterino. Núcleo de Coordenação Nacional. Normas e Manuais Técnicos. Programa Nacional de Combate ao Câncer: diretrizes básicas para a organização do programa. Brasília; 1998. p.1-5.

Ministério da Saúde, INCA. Dados de Registros de Base Populacional 2003.

Ministério da Saúde, INCA, Coordenação de Prevenção de Vigilância. Prevalência de tabagismo no Brasil. Dados dos inquéritos epidemiológicos em capitais brasileiras. Rio de Janeiro, 2004.

Moscicki AB, Palefsky j, Gonzáles J, Schoolnik GK. Human papillomavirus infection in sexually active adolescent females: prevalence and risk factors. *Pediatr Res* 1990; 28:507-13.

Muñoz N, Bosch FX. Human Papillomavirus and cervical cancer: Epidemiological evidence. *Salud Publica Mex.* 1997; 39(4):274-282.

Muñoz N, Bosch FX, Sanjosé S, Herrero R, Castellsaué X, Shah V. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical câncer. *N Engl J Med* 2003; 518-27.

Murta EFC, Franca HG, Carneiro MC, et al. Câncer do Colo Uterino: Correlação com o Início da atividade Sexual e Paridade. *RBGO* 1999; 21(9):555-559.

Murta EFC, Souza MAH, Adad SJ, Júnior EA. Infecção pelo papilomavírus humano em adolescentes: relação com o método anticoncepcional, gravidez, fumo, e achados citológicos. *RBGO*.2001; 23(4):217-21.

NCI Bethesda System. Bethesda system for reporting results of cérvico-vaginal cytologic disease. 2001; Disponível em: <http://www.bethesda2001.cancer.gov>.

Nicolau SM. xiste câncer do colo uterino sem HPV? . *Rev Assoc Med Bras* 2003; 225-43 .

Nunes J, Koifman RJ, Mattos IE, Monteiro GTR. Confiabilidade e validade das declarações de óbitos por câncer de útero no município de Belém, Para', Brasil. *Cad Saúde pública*, Rio de Janeiro 2004 set-out; 20(5): 1262-1268.

Oriel JD. The natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1971; 47:1-13.

Östor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Câncer* 1993;71(4 Suppl): 1413-21.

Parkin Dm, Pisani P, Ferlay J. Global Câncer Statistics. Câncer J clin. 1999; 49(1): 33-64.

Pinho AA, Mattos ACFI. Validade da citologia cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero. J Bras Patol Méd Lab 2002; 38(3):225-31.

Pinto AP, Túlio S, Cruz OR. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. Rev Assoc Méd Bras 2002; 48(1): 73-8.

Poppe WA, Drijkoningen M, Ide PS, Laweryns JM, Vam Assche FA. Langerhan's cells and LI antigen expression in normal e abnormal squamous epithelium of the cervical transformation zone. Gynecol Obstet Invest 1996; 41 (3): 207-13.

Reis AFF, Silva RJO, Camargo MJ, Silveira CMG. Validade da citologia e da biópsia orientada pela colposcopia no diagnóstico do carcinoma cervical pré-clínico. RBGO 1999; 21(4):193-200.

Renshaw, AA. Analysis of error in calculating the false –negative rate in the interpretation of cervical smears. Cancer Cytopathol. 1997: v.81, p.264-71.

Rothman & Greenland. 1998. Modern Epidemiology. 2nd 1998 Philadelphia Lippincout Willians & Wilkins.

Sanjosé S, Santamarioa M, Ruiz PA, Aristizabal N, Guerrero E, Castellsagué X, Bosch FX. 1992. HPV types in women with normal cervical cytology. In: The epidemiology of cervical câncer and human papillomavirus (Muñoz, N.; Bosch, F.X.; Shah, K.V.; Meheus, A.). IARC 1992 Paris: Lyon.

Sato S, Matsunaga G, Cono R, Yajima A. Mass screening for cancer of the uterine cervix in Miyagi prefecture, Japan. Acta Citol.1998; 42:299-304.

Schiffman MH, Haley NJ, Felton JS, Andrews AW, Kaslow RA, Lancaster WD, Kurman RJ, Brinton LA, Lannom LB & Hoffmann D. Biochemical epidemiology of cervical neoplasia measuring cigarette smoke constituents in the cervix. *Cancer Research* 1987; 47: 3886-3888.

Scully Re, Bonfiguio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkins EJ. *Histological typing of female genital tract tumors*. 2ª ed. Berlin: Springer Verlag; 1994.

Silva, IF. *Neoplasia Intra-epitelial Cervical: Características Epidemiológicas e Evolutivas de uma Coorte de Mulheres Referidas a um Pólo de Patologia Cervical no Rio de Janeiro*. Rio de Janeiro, 2003. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.

Shin HR, Park S, Hwang SY, Kim JE, Jung KW, Won YJ, Hwang SS, Yim SH, Choi KS, Park EC, Park SY, Kim JW, Lee HP. Trends in cervical cancer mortality in Korea 1993-2002: corrected mortality using national death certification data and national cancer incidence data. *Int J Cancer*. 2008 Jan 15; 122(2):393-7

Silva TS, Guimarães ML, Barbosa MIC, et al. Identificação de tipos de papilomavírus e de outros fatores de risco para neoplasia intra-epitelial cervical. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006; 28(5): 285-91.

Stanley MA. Human papillomavirus (HPV) vaccines: prospects for eradicating cervical cancer. Editorial In: *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 2004; 30 (4): 213-215.

Tay SK, Jenkins D, Maddox P, Campion M, Singer A. Subpopulations of the Langerhans' cells in cervical neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 10-15.

Tindle RW, Frazer IH. Immune response to human papillomaviruses and the prospects for human papillomavirus-specific immunisation. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994; 186: 217-53.

Toscano CM. As campanhas nacionais para detecção das doenças crônicas não-transmissíveis: diabetes e hipertensão arterial. *Ciência & saúde coletiva* 2001; 9(4):885-95.

Tuon FFB, Bittencourt MS, Panicchi MA, Pinto AP. Avaliação da sensibilidade e especificidade dos exames citopatológicos em colposcópico em relação ao exame histológico na identificação de lesões intra-epiteliais cervicais. *Rev Assoc Méd Bras*.2002; 48(2): 140-4.

Uchimura NS, Lascasas JCR, Focchi J, Baracat EC, Uchimura TT. Fatores biocomportamentais e as alterações no número das células de Langerhans. *RBGO* 2004; 26(4): 289-94.

Walker p, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, et al. Nomenclature Committee of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. International terminology of colposcopy: an update report from the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol*. 2003; 101(91):175-7.

Wetrich DW. Na analysis of the factors involved in the colposcopic evaluation of 2194 patients with abnormal Papanicolaou smears. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 1339-49.

Winkelstein W. Smoking and cervical cancer: current status a review. *American Journal of Epidemiology* 1990; 131:945-957.

Wünsch V, Moncau JE. Mortalidade por câncer no Brasil 1980-1995: Padrões regionais e tendências temporais. *Ver Assoc Méd Bras* 2002; 48(3):250-7.

Zheng T, Holford TR, Ma Z, Chen Y, Liu W, Ward B, Boyle P. The continuing increase in adenocarcinoma of the uterine cervix: A birth cohort phenomenon. *International Journal of Epidemiology* 1996; 25: 252-258.