

MARIA GABRIELA LOFFREDO D'OTTAVIANO MORELLI

**LESÕES CITOLÓGICAS EM UM RASTREAMENTO
POPULACIONAL PARA CÂNCER DO COLO
UTERINO E TEMPO DE ATIVIDADE
SEXUAL DAS MULHERES**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Mestre em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia ou Ciências Biomédicas

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. José Guilherme Cecatti

UNICAMP
2000

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

M815I Morelli, Maria Gabriela Loffredo D'Ottaviano
Lesões citológicas em um rastreamento populacional para
câncer do colo uterino e tempo de atividade sexual das mulheres /
Maria Gabriela Loffredo D'Ottaviano Morelli. Campinas, SP :
[s.n.], 2000.

Orientadores : Luiz Carlos Zeferino, José Guilherme
Cecatti

Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Prevalência. 2. Colo uterino - Câncer. I. Luiz Carlos
Zeferino. II. José Guilherme Cecatti. III. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV.
Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: MARIA GABRIELA LOFFREDO D'OTTAVIANO MORELLI

Orientador: Prof. DR. LUIZ CARLOS ZEFERINO

Co-Orientador: PROF. DR. JOSÉ GUILHERME CECATTI

Membros:

1.

2.

3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 05/12/2000

Dedico este trabalho...

... à Ítala e Roberto, meus pais.

... ao Marcelo, meu marido.

... à Anna Clara, alegria de todas as manhãs.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino e ao meu co-orientador, Prof. Dr. José Guilherme Cecatti, cuja dedicação e competência estão incorporadas nos resultados deste estudo.

Aos meus Professores do Departamento de Tocoginecologia da FCM/UNICAMP, que muito me ensinaram esses anos todos.

Aos médicos da Área de Oncologia, pelo convívio repleto de aprendizado.

Aos funcionários da Área de Oncologia e da Diretoria Executiva, em especial à Márcia e ao Carducci.

Ao Edson, estatístico, que muito ajudou com os números.

A toda a equipe da ASTEC pela ajuda e compreensão neste momento.

Aos meus irmãos, Camila e Fabrício, por serem meus irmãos.

E agradeço, finalmente, aos meus avós Climene e Eurico que, com seus 90 anos, ensinam que a vida é feita de pequenas conquistas e que a felicidade está nos momentos mais simples.

Este estudo foi realizado com o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), através da Bolsa de Mestrado nº 98/10388-4, e do Ministério da Saúde, convênio nº 2033/97.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

Resumo

1. Introdução	17
2. Objetivos	27
2.1. Objetivo Geral	27
2.2. Objetivos Específicos	27
3. Casuística e Métodos	29
3.1. Seleção de Sujeitos e Tamanho Amostral	31
3.2. Critérios de Exclusão	32
3.3. Variáveis e Conceitos	33
3.3.1. Variáveis independentes	33
3.3.2. Variável dependente	34
3.3.3. Conceitos	35
3.4. Instrumento para Coleta de Dados	36
3.5. Processamento e Análise dos Dados	38
3.6. Aspectos Éticos	40
4. Resultados	41
4.1. Estimativas de Prevalência	41
4.2. Modelos de Regressão Logística	56
4.3. Estimativas de Médias	65
5. Discussão	41
6. Conclusões	81
7. Summary	83
8. Referências Bibliográficas	85
9. Bibliografias de Normatizações	97
10. Anexos	99

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ASCUS	Atipias de células escamosas de significado indeterminado
AGUS	Atipias de células glandulares de significado indeterminado
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
DNA	Ácido desoxirribonucléico
E₆	Região 6 <i>early</i> (precoce) do genoma do vírus do papiloma
E₇	Região 7 <i>early</i> (precoce) do genoma do vírus do papiloma
et al.	E outros, e outras
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
HPV	Papilomavírus Humano
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IAS	Idade ao início da atividade sexual
IC	Idade Cronológica
n	Número de casos
NIC	Neoplasia intra-epitelial cervical
NIC1	Neoplasia intra-epitelial cervical grau 1
NIC 2	Neoplasia intra-epitelial cervical grau 2
NIC 3	Neoplasia intra-epitelial cervical grau 3
OD	<i>Odds ratio</i>

OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Prevalência
p	p valor
RP	Razão de prevalência
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
TAS	Tempo de Atividade Sexual
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
χ^2	Qui-quadrado
χ^2_{trend}	Qui-quadrado de tendência

Resumo

O objetivo deste trabalho foi determinar a prevalência de lesões colpocitológicas em 120.635 exames de mulheres usuárias do Sistema Único de Saúde de Campinas e região, e avaliar se o tempo de atividade sexual poderia ser um parâmetro para indicar quando as mulheres deveriam iniciar o rastreamento para o câncer do colo uterino. As prevalências das lesões estudadas, em 100.000 mulheres, foram: 353 de NIC 1; 255 de NIC 2; 140 de NIC 3 e 24 de carcinoma invasivo. As razões de prevalência em relação ao tempo de atividade sexual foram decrescentes para NIC 1 e NIC 2 e crescentes para NIC 3 e carcinoma invasivo; em relação à idade das mulheres, foram decrescentes para NIC 1 e NIC 2 e crescentes para NIC 3 e carcinoma invasivo; em relação à idade ao início da atividade sexual foram decrescentes para todas as lesões. À medida que aumentou a idade ao início da atividade sexual, a idade média ao diagnóstico aumentou, porém o tempo de atividade sexual ou período de latência, não. Concluindo, o tempo de atividade sexual permite selecionar as mulheres de forma mais homogênea quanto ao risco para

câncer do colo uterino e, portanto, poderia servir como parâmetro para indicar quando a mulher deve iniciar o rastreamento.

1. Introdução

O câncer é ainda hoje um problema de saúde pública mundial, sendo atualmente a segunda causa de morte por doença na maioria dos países, depois apenas das causas cardiovasculares, quando não se consideram óbitos por causas externas. No Brasil, é a terceira causa de óbito entre as mulheres, representando 11,38% do total de óbitos no país (Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil) (BRASIL,1999).

Frente à importância do câncer do colo uterino para a saúde da mulher, esta neoplasia tem sido objeto de inúmeros estudos, que procuram elucidar a sua história natural, também como testar medidas preventivas e novas alternativas terapêuticas.

Entre as mulheres, o câncer do colo uterino ocorre com maior frequência nos países em desenvolvimento, onde as condições socioeconômicas da população são mais precárias e onde os programas de rastreamento não atingem seus objetivos de forma satisfatória. Estimou-se, na década de 80, uma incidência anual de aproximadamente 460.000 casos novos no mundo

(PARKIN, PISANI, FERLAY, 1993). As taxas de incidência de carcinoma invasivo do colo variam muito, indo de 4,2 por 100.000 mulheres entre as judias israelitas até 54,6 por 100.000 mulheres no Peru (PARKIN, MUIR, WHELAN, 1992). Estimou-se que nos Estados Unidos da América (EUA) ocorreram, em 1997, 14.500 casos novos de câncer do colo uterino e 4.800 óbitos (PARKER, TONG, BOLDEN, 1997). A incidência nesse país, entre 1986 e 1990, variou de acordo com o grupo estudado, sendo 7,9 por 100.000 mulheres brancas/ano e 14,3 por 100.000 mulheres negras/ano. Verificou-se, ainda, uma queda nos dois grupos, tanto na incidência quanto na mortalidade, desde 1973 (MILLER et al., 1993).

No Brasil, a estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) é de que teriam ocorrido, em 1999, 6.900 óbitos por câncer do colo uterino. Esse número, apesar de elevado, provavelmente é menor do que o realmente ocorrido, pois muitos casos são notificados como câncer de útero, sem especificar o colo, e também é alto o número de óbitos notificados como por causas mal definidas. Estimaram-se ainda para o ano de 1999, 20.650 casos novos de carcinoma do colo uterino e uma taxa bruta de incidência de 26,28 por 100.000 mulheres, o que representa 7,55% do total esperado de casos novos de câncer. Quando se avaliou estes dados levando em consideração as regiões do país, observou-se na região Norte uma estimativa de 2.450 casos novos e uma taxa bruta de incidência de 43,86 por 100.000 mulheres, representando 15,8% dos casos novos esperados para esta região. Na região Sudeste, por outro lado, estimou-se 6.200 casos novos e uma taxa bruta de incidência de 18,23 por 100.000 mulheres, o que representou 6,46% do total de casos novos esperados

(BRASIL,1999). As menores taxas de incidência corresponderam às regiões de maior desenvolvimento socioeconômico.

Os tratamentos para o câncer invasivo do colo uterino têm uma curabilidade global de aproximadamente 65% nos países desenvolvidos, variando de 85% no Estádio I, até 35% ou menos no Estádio III. Estes números vêm se mantendo estáveis, desde a introdução da terapia com radiação de megavoltagem no início dos anos 50 (MORROW & COZEN, 1995).

No que se refere à história natural e à prevenção desta neoplasia, a introdução do exame citológico de esfregaços vaginais por PAPANICOLAOU & TRAUT, em 1941, abriu novas e importantes perspectivas. Até então, praticamente só se diagnosticavam carcinomas invasivos e, a partir daí, iniciou-se o diagnóstico das lesões pré-invasivas ou intra-epiteliais. Desde então, a colpocitologia oncológica, ou exame de Papanicolaou, é o método diagnóstico para os programas de prevenção.

Atualmente, duas classificações das alterações iniciais da neoplasia do colo uterino são mais utilizadas, a de RALPH RICHART (1967) e a classificação definida em 1988 pelo Instituto Nacional do Câncer nos Estados Unidos, o Sistema Bethesda. Em 1967 RICHART definiu o termo neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) para designar genericamente todas as lesões precursoras. A NIC 1 corresponde à lesão onde as células neoplásicas ocupam apenas um terço da espessura do epitélio. A NIC 2 ocorre quando as células neoplásicas ocupam de um a dois terços da espessura do epitélio. A NIC 3 ocorre quando as células

neoplásicas ocupam mais de dois terços do tecido, sem ainda ultrapassar a camada basal, incluindo portanto o carcinoma *in situ*. A classificação de Bethesda (NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP 1989) é citológica; divide as lesões intra-epiteliais em dois grupos: lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau (inclui alterações colicitóticas sugestivas de HPV e NIC 1) e lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau (inclui NIC 2 e NIC 3).

O carcinoma epidermóide invasivo do colo uterino desenvolve-se a partir de lesões precursoras, conforme demonstrado em vários estudos (ÖSTOR, 1993; DUFFY, ROHAN, McLAUGHLIN, 1994; SYRJÄNEN, 1996). Estas lesões ocorrem cerca de uma década antes do carcinoma invasor, embasando a hipótese de evolução temporal do câncer cervical a partir dos seus precursores (KOSS et al., 1963; RICHART, 1973; ZEFERINO et al., 1998). Além disso, o câncer invasivo inicial está quase que invariavelmente cercado por áreas de neoplasia intra-epitelial cervical (KOSS et al., 1963; FOX, 1967; RICHART, 1973). Evidências obtidas através da citotecnologia, biologia molecular, cultura de tecidos e medidas quantitativas morfométricas apontam similaridades entre o epitélio displásico e o epitélio neoplásico. Estudos epidemiológicos mostraram que as lesões precursoras e as lesões invasoras desenvolvem-se no mesmo ambiente e possuem fatores de risco semelhantes (SYRJÄNEN, 1997; SYRJÄNEN & SYRJÄNEN, 1999). Portanto, com base nas evidências acima, considera-se que as lesões intra-epiteliais são precursoras do câncer invasivo do colo uterino.

Apesar de não existirem estudos randomizados avaliando o rastreamento de câncer do colo uterino, há evidências suficientemente consistentes de que

as taxas diminuem em função da porcentagem dessa população que foi rastreada e do intervalo entre os exames. Em países onde os programas de rastreamento são bem estruturados, notou-se uma queda na incidência do câncer invasivo de colo de 70%-90% (ELOVAINIO, NIEMINEN, MILLER, 1997). Estudo realizado pela Organização Mundial de Saúde estimou que quando as mulheres são rastreadas em intervalo de um a dois anos, ocorre uma redução na incidência de 93%; em intervalos de até três anos, de mais de 90%; em intervalos de cinco anos, de aproximadamente 83%. Até mesmo um intervalo de dez anos entre os controles mostrou uma redução de 63% na incidência de câncer invasor. MILLER (1992) apontou que há uma redução de 25% na taxa de incidência, mesmo entre aquelas mulheres que colheram exame apenas uma vez durante a vida, entre 40 e 50 anos.

Na Suécia, após a implementação do programa de rastreamento, a incidência de câncer invasor baixou de 25 por 100.000 mulheres em 1965, para 12 em 100.000 em 1980. Por outro lado, o diagnóstico de carcinoma *in situ* foi de 20 para 100 casos detectados por 100.000 mulheres, entre 1964 e 1968 (KJELLGREN, 1986).

Um exemplo reconhecido mundialmente foi o dos programas nos países nórdicos, como Finlândia e Islândia. A cobertura populacional foi semelhante nos dois países, de 70% a 80%. Observou-se uma redução de 80% na mortalidade entre 1965 e 1982 na Islândia (LAARA, DAY, HAKAMA, 1987).

Portanto, o carcinoma do colo uterino é uma doença com alta incidência e alta prevalência; com história natural longa, sendo possível identificar suas formas precursoras, que nesta fase de evolução são tratáveis e curáveis, impedindo que a lesão se torne invasiva. O exame de Papanicolaou mostrou-se um método exeqüível em larga escala, pois é um exame simples, barato e não invasivo. Estas características tornam o carcinoma do colo uterino uma neoplasia passível de prevenção, através de ações de saúde que detectem essa lesão em suas formas iniciais.

Admite-se hoje uma série de fatores de risco associados à ocorrência do carcinoma do colo, como as viroses sexualmente transmissíveis, principalmente o HPV; fatores sociodemográficos; fatores sexuais e maritais; eventos obstétricos e ginecológicos; características do parceiro sexual; infecções outras que não o HPV; tabagismo; uso de contraceptivos orais; outros métodos anticoncepcionais; fatores relacionados aos hábitos alimentares, como a deficiência vitamínica; fatores genéticos e imunossupressão (SCHIFFMAN & BRINTON,1995).

A idéia de que o carcinoma do colo uterino fosse causado por um agente infeccioso, transmitido sexualmente, já foi mencionada há 150 anos (BORSTEIN, RAHAT, ABRAMOVICI, 1995). Com o desenvolvimento de técnicas laboratoriais de biologia molecular, foi possível identificar mais detalhadamente o papel do HPV na carcinogênese. A associação epidemiológica entre a infecção por HPV e o câncer do colo uterino preenche todos os critérios de causalidade. Esses critérios incluem: força e consistência da associação epidemiológica,

seqüência temporal, especificidade da associação e coerência entre as evidências biológicas e epidemiológicas (SCHIFFMAN & BRINTON, 1995).

Existem muitos tipos de HPV identificados por seqüências de bases de DNA. Dos tipos conhecidos, o 16 e o 18 são os que mostram maior prevalência na maioria das populações estudadas (BOSCH et al., 1995). Em estudo caso-controle realizado em São Paulo foi detectado o DNA do HPV em 84% dos casos, comparado com 17% dos controles, sendo os tipos 16,18, 31 e 32 os mais freqüentes (ELUF-NETO et al., 1994).

Admite-se um possível mecanismo oncogênico, através da interação das proteínas E6 e E7 produzidas pelo HPV, com as proteínas dos genes supressores de tumor p53 e pRb, levando a malignização da célula do hospedeiro (SYRJÄNEN & SYRJÄNEN, 1999).

Estudos apontam o número de parceiros sexuais como importante fator de risco. Outros autores sugerem que a idade à primeira relação sexual também é um fator de risco importante para a neoplasia (HARRIS et al., 1980; REEVES et al., 1985; CUZICK et al., 1989; ANDERSSON-ELLSTROM et al., 1996), possivelmente devido à maior vulnerabilidade do epitélio cervical na adolescência, conseqüência da metaplasia própria da idade (PETERS, THOMAS, HAGAN, 1986). Outra possibilidade é de que essas mulheres, ao iniciarem mais precocemente a atividade sexual, estariam também mais expostas ao HPV. Estudo realizado no Brasil, Colômbia e Espanha apontou que a prevalência de DNA do HPV foi positivamente associada com o número de parceiros sexuais e

inversamente associada com o nível socioeconômico e idade ao início da atividade sexual (MUNOZ et al., 1996).

Em estudo caso-controle com 206 mulheres com diagnóstico de NIC e 327 com carcinoma invasivo do colo uterino, LA VECCHIA et al. (1986) observaram uma forte associação entre o tempo de atividade sexual e o risco da neoplasia, principalmente quando foram controlados a idade e o número de parceiros sexuais da mulher. O risco para neoplasia intra-epitelial cervical em mulheres com 30 anos ou mais de atividade sexual foi 3,54 vezes maior que o das com menos de 20 anos. Para o câncer invasivo, nestas mesmas condições, o risco foi 33,65 vezes maior.

HERRERO et al. (1990), em um estudo caso-controle em mulheres no México, Panamá, Costa Rica e Colômbia, identificaram a idade precoce ao início da atividade sexual como fator de risco independente. Questionando se isso se devia à vulnerabilidade do epitélio jovem, ou porque essas mulheres apresentavam maior exposição a agentes carcinogênicos relacionados ao coito, os autores estimaram o risco em relação à idade ao diagnóstico e ao período de latência da neoplasia (o intervalo entre o início do processo carcinogênico e o aparecimento da neoplasia, considerado como tempo de atividade sexual). Concluíram que o efeito do período de latência é independente da idade ao diagnóstico e não se observaram evidências de que um maior tempo de exposição a agentes carcinogênicos poderia explicar a associação de risco com a idade à primeira relação sexual.

WRIGHT & RIOPELLE (1984) também analisaram a idade ao início da atividade sexual e a idade ao diagnóstico em 747 mulheres com neoplasia intra-epitelial cervical. Os autores não observaram variação estatisticamente significativa do período de latência entre os grupos de mulheres com diferentes idades ao início da atividade sexual. O estudo sugere que o tempo de atividade sexual pode ser utilizado como parâmetro normativo para o rastreamento do câncer do colo uterino.

De forma semelhante aos resultados de WRIGHT & RIOPELLE (1984), estudo em nossa população (ZEFERINO, 1994) concluiu que não houve variação estatística significativa do período de latência das lesões intra-epiteliais e invasoras iniciais (Estádio clínico I). Isso significa que as mulheres que iniciam atividade sexual mais precocemente também desenvolvem neoplasia do colo uterino mais precocemente, e vice-versa.

Portanto, o tempo de atividade sexual está associado ao risco da neoplasia do colo uterino, porém não varia em função da idade ao início da atividade sexual.

É fato que a quase totalidade das normas dos programas de rastreamento utiliza a idade cronológica para definir quando as mulheres devem iniciar os controles. A Organização Mundial de Saúde propõe, quando não há restrições de recursos, controle anual por dois anos consecutivos, a partir dos 25 anos de idade, e se esses controles forem negativos, a cada três anos até os 60 anos (WHO, 1988). Todavia, com base nos estudos citados anteriormente

(WRIGHT & RIOPELLE, 1984; LA VECCHIA et al., 1986; HERRERO et al., 1990; ZEFERINO, 1994), uma mulher com 25 anos de idade e que iniciou a atividade sexual aos 15, teria maior risco de desenvolver câncer do colo uterino que uma mulher também com 25 anos mas que iniciou atividade sexual com 20, o que demonstra que a idade cronológica não seleciona homoganeamente as mulheres que devem iniciar os controles.

Neste estudo, foram avaliadas as prevalências de NIC e carcinoma invasivo do colo uterino em relação ao tempo transcorrido desde o início da atividade sexual, a idade ao início da atividade sexual e a idade cronológica das mulheres à época do diagnóstico. Também foi avaliado se o tempo de atividade sexual seria um parâmetro mais preciso do que apenas a idade cronológica para indicar quando a mulher deve iniciar o rastreamento para o câncer do colo uterino.

Em termos práticos, o conhecimento de características das lesões precursoras do câncer do colo uterino tem importância fundamental para a saúde da mulher, ao diagnosticar e permitir o tratamento de lesões que, de outra maneira, evoluiriam para câncer invasivo, diminuindo a mortalidade por esta causa. Para a saúde pública, tais conhecimentos possibilitam embasar diretrizes de programas, com o objetivo de otimizar a detecção dessas lesões. Com base nos dados obtidos, espera-se que seja possível selecionar de forma mais homogênea a população feminina, obtendo resultados mais efetivos do ponto de vista de diagnóstico das lesões precursoras e reduzindo custos deste programa.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

O objetivo geral deste estudo consiste em avaliar a prevalência das lesões precursoras e invasivas do carcinoma do colo uterino diagnosticadas pelo exame colpocitológico e sua associação com a idade cronológica, idade ao início da atividade sexual e o tempo de atividade sexual das mulheres

2.2. Objetivos Específicos

1. Determinar a prevalência de lesões precursoras e invasivas da neoplasia do colo uterino, diagnosticadas através de exame colpocitológico, na população estudada.
2. Determinar a razão de prevalência das lesões precursoras e invasivas, em função da idade cronológica, da idade ao início da atividade sexual e do tempo de atividade sexual das mulheres.

3. Estimar o tempo médio de atividade sexual e a idade média ao diagnóstico dessas lesões, de acordo com a idade ao início da atividade sexual.
4. Estimar o risco de desenvolver lesões precursoras e invasivas, em função da prevalência, de acordo com a idade ao início da atividade sexual.
5. Avaliar se o tempo de atividade sexual poderia ser utilizado como parâmetro para recomendar o início do controle de rastreamento do câncer do colo uterino.

3. Casuística e Métodos

Esta pesquisa corresponde a um estudo de corte transversal realizado com os resultados de exames colpocitológicos de mulheres usuárias do Sistema Único de Saúde de Campinas e região que se submeteram a um controle de rotina para prevenção do câncer do colo uterino, no período de setembro de 1998 a abril de 1999.

O Programa de Controle do Câncer do Colo Uterino de Campinas iniciou-se em 1968 por iniciativa do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP e expandiu-se progressivamente com a organização da atenção primária da saúde no município. Em 1987 foi implantado o Sistema Unificado e Descentralizado de Saúde (SUDS) no Estado de São Paulo, que assumiu a coordenação geral no âmbito estadual. Em 1988 foi criado legalmente o Sistema Único de Saúde (SUS), que começou a ser operacionalizado a partir de 1991. Desde então, o Estado tem transferido aos municípios a execução das atividades para o controle do câncer do colo uterino (ZEFERINO et al., 1999).

Atualmente, os 64 municípios da região de Campinas realizam a colheita do material colpocitológico, que é enviado para o Laboratório de Citopalogia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), o que corresponde a cerca de 800 exames por dia. A distribuição porcentual dos exames realizados por municípios no Laboratório encontra-se no ANEXO I. Alguns municípios enviam todos os exames realizados para o Laboratório do CAISM-UNICAMP e outros municípios enviam apenas os exames realizados em algumas Unidades de Saúde. Esse número, portanto, não representa o total de exames realizados nesses municípios.

O CAISM/UNICAMP é uma das referências regionais para o acompanhamento das pacientes com citologia alterada.

Para conhecer a abrangência destas ações preventivas nos municípios estimou-se a cobertura populacional com base no número total de exames realizados em 1996 no Laboratório (ANEXO 2). Foram excluídos destas estimativas os exames oriundos dos ambulatórios de referência secundária, pois neste nível não se trata mais de detecção. Também foram excluídos os exames realizados nos ambulatórios do Hospital das Clínicas e do CAISM da UNICAMP, pois nestes casos não era possível identificar a cidade de origem no banco de dados. Para o cálculo da cobertura, tomou-se a população feminina com 20 anos ou mais, ainda que a norma vigente estabelecesse 25 anos para início dos controles, pois aproximadamente 15% das mulheres que realizaram

os exames estavam na faixa etária de 20-24 anos. Em Campinas, a cobertura estimada foi de 14,6% (ZEFERINO et al., 1999).

O fluxo de exames no Laboratório de Citopatologia do CAISM está bem sistematizado, da seguinte forma: as lâminas são conferidas e os exames numerados, assim que chegam. A microscopia de rotina é realizada por citotécnicos, sob supervisão direta de citotécnicos “seniores”. Todos os exames alterados ou com diagnóstico duvidoso são encaminhados para os médicos citopatologistas; uma amostra de 10% do total de exames com resultado não neoplásico é escolhida aleatoriamente para ser revisada pelo citotécnico “senior”, como controle de qualidade.

3.1. Seleção de Sujeitos e Tamanho Amostral

Este foi um estudo de base populacional, cujos sujeitos foram todas as mulheres que se submeteram a exame colpocitológico de prevenção da neoplasia do colo uterino de rotina, no Sistema Único de Saúde de Campinas e região, durante os meses de setembro de 1998 a abril de 1999, e cujos exames foram enviados para o Laboratório de Citopatologia do CAISM/UNICAMP. No período correspondente foram realizados 150.889 exames colpocitológicos de rotina e, quando aplicados os critérios de exclusão, resultaram em 120635 exames. Não foram incluídos os exames das mulheres que estavam fazendo controle de exame prévio alterado ou de lesão em tratamento, nem os exames referentes a ambulatórios de patologia cervical.

Inicialmente foi calculado um tamanho amostral de 80.000 exames, considerando-se a prevalência de carcinoma invasivo de 0,05%, com base em estudos anteriores (BLOCK & BRANHAM, 1998), utilizando precisão de 5%. Porém, como ao final do período preestabelecido para a coleta de dados, um número maior estava disponível para a análise, optou-se por utilizar a totalidade dos exames.

3.2. Critérios de Exclusão

O banco de dados foi gerado, com os resultados dos exames de rotina para rastreamento dos ambulatorios gerais, totalizando 150.889 exames. Adotaram-se, então, os seguintes critérios de exclusão de lâminas:

- ? Mulheres hysterectomizadas (3.472).
- ? Gestantes (5.278).
- ? Mulheres com idade ao início da atividade sexual não declarada, menor de 14 ou maior de 25 anos (19.682). O formulário de coleta de dados agrupava as mulheres com idade ao início da atividade sexual com menos de 14 anos e as com mais de 25 anos, o que prejudicaria a análise desta variável. Não houve diferença estatística significativa na prevalência geral das alterações colpocitológicas do grupo excluído em relação ao grupo estudado (ANEXO 3).
- ? Mulheres com idade ao início da atividade sexual declarada maior do que a idade cronológica (inconsistência), pois significava erro no momento de preencher o formulário (3.232).

- ? Esfregaços que apresentassem qualidade considerada insatisfatória pelo laboratório (824).

Algumas mulheres apresentaram mais de um critério de exclusão.

3.3. Variáveis e Conceitos

Foram analisadas variáveis independentes e a variável dependente.

3.3.1. Variáveis independentes

- ? **Idade cronológica** - idade, em anos completos, referida pela mulher no momento da colheita do exame.
- ? **Idade ao início da atividade sexual** - idade à primeira relação sexual, em anos completos, referida pela mulher. Foram agrupadas em faixas de 14-16 (início precoce na adolescência), 17-19 (início tardio na adolescência) e 20-24 anos (início após a adolescência). Esses grupos formaram-se a partir dos dados do formulário.
- ? **Tempo de atividade sexual** - intervalo, em anos completos, desde a primeira relação sexual, referida pela mulher na ficha, até a data da coleta do exame. O tempo de atividade sexual também foi considerado como período de latência das lesões.

3.3.2. Variável dependente

? **Diagnóstico do exame colpocitológico** (RICHART, 1967; GOMPEL & KOSS, 1997):

? **Sem alterações neoplásicas**, que incluem células epiteliais dentro dos limites da normalidade e alterações celulares benignas.

? **NIC 1:** as células estão isoladas ou em folhas, as anomalias nucleares geralmente estão restritas a células com citoplasma maduro ou do tipo superficial, o aumento nuclear é pelo menos de três vezes a área do nucleotídeo normal, resultando em um aumento da razão núcleo/citoplasma, variação moderada no tamanho e forma do núcleo são evidentes, binucleação e multinucleação estão muitas vezes presentes, hiperchromasia está presente e a cromatina é distribuída uniformemente, nucléolos são raros, as membranas nucleares são claramente visíveis com pequenas irregularidades ou podem estar inaparentes quando a cromatina está esmagada e o limite entre as células está claro.

? **NIC 2:** células isoladas ou em folhas, anormalidades nucleares ocorrem em células menos maduras do tipo parabasal ou metaplásicas, aumento acentuado na relação núcleo/citoplasma, hiperchromasia, cromatina granular, espessamento e irregularidade da membrana são evidentes.

? **NIC 3:** as células estão isoladas ou em folhas, ou em agrupamentos sinciciais. Anomalias nucleares ocorrem predominantemente em células escamosas com citoplasma “imaturado” ou com delicada ou densa metaplasia. O aumento do

núcleo é na mesma proporção do encontrado para as lesões anteriores, porém a área citoplasmática é menor, levando a aumento acentuado na relação núcleo/citoplasma. Em geral, as células são menores do que nas lesões mais leves, a hiperchromasia é evidente, estando a cromatina granular disposta de forma regular, os nucléolos estão geralmente ausentes e as formas dos núcleos são irregulares.

- ? **Carcinoma escamoso invasivo:** as células apresentam as características descritas para NIC 3, além de macronúcleolos, com distribuição irregular da cromatina, associadas com diátese tumoral, consistindo de debris necróticos e sangue antigo.

3.3.3. Conceitos

- ? **Razão de Prevalência:** é a razão da prevalência da condição entre os expostos sobre a prevalência entre os não expostos. Corresponde, desta maneira, a uma estimativa de risco relativo, expresso juntamente com seu intervalo de confiança de 99% (ROTHMAN & GREENLAND, 1998).
- ? **Odds ratio:** é a razão do odds entre os expostos e o odds entre os não expostos. O odds é uma razão de duas probabilidades, ou seja, indivíduos com o evento sobre número de indivíduos sem o evento (FLETCHER, FLETCHER, WAGNER, 1996).
- ? **Período de latência:** Entendeu-se como latência de uma neoplasia o intervalo entre o contato com agente carcinogênico e o seu diagnóstico morfológico. Todavia, vários aspectos devem ser considerados com relação à adoção deste conceito. É possível estimar com precisão a latência em estudos experimentais sobre

carcinogênese, pois sabe-se o dia e a hora que o agente carcinogênico foi administrado no animal, que então é controlado diariamente até identificar o aparecimento da neoplasia. É evidente que não se obtém esta precisão em estudos com humanos, porque não se sabe exatamente a partir de quando o agente carcinogênico começou a agir, além da carcinogênese ser um processo multifatorial e de múltiplos estágios (DAY, 1984). Portanto, é possível estimar o período de latência de uma neoplasia a partir de um fator de risco ou um agente carcinogênico que tenha um efeito significativo ou predominante em relação aos outros efeitos associados. Em relação à neoplasia do colo uterino, alguns autores têm considerado o tempo desde o início da atividade sexual como uma estimativa do período de latência, uma vez que se trata de uma doença fortemente associada à atividade sexual (WRIGHT & RIOPELLE, 1984; HERRERO et al., 1990), conceito que também foi adotado neste estudo.

3.4. Instrumento para Coleta de Dados

Os dados foram coletados a partir do novo formulário de requisição e resultado de exame colpocitológico, adotado pelo Laboratório de Citopatologia do CAISM (ANEXO 4).

Este formulário foi implantado após um período de desenvolvimento e teste em dois locais distintos, o Ambulatório de Planejamento Familiar do CAISM e o Centro de Saúde Costa e Silva de Campinas. Em seguida foram realizadas reuniões com os diversos municípios que o Laboratório atende, para a apresentação do formulário e treinamento de pessoal para seu preenchimento. O

formulário foi então definitivamente implantado em agosto de 1998, sendo que o primeiro mês foi destinado a identificar as dificuldades encontradas pelos Centros de Saúde no preenchimento e os erros do sistema, e corrigi-los.

Durante esse período, foi sendo desenvolvido um sistema de informação para detectar incompatibilidades ou inconsistências nas informações, tais como dados incompletos, idade da primeira relação sexual maior do que a idade cronológica, ou mais de uma informação preenchida sobre o mesmo tópico, ou seja, se por acaso estivessem marcadas duas idades ao início da atividade sexual no mesmo formulário, este era automaticamente recusado pela máquina de leitura ótica. No que se refere ao diagnóstico neoplásico final, foi decidido que apenas o mais grave seria incluído no banco de dados. Os diagnósticos de NIC e carcinoma escamoso invasivo foram exclusivos entre si, podendo se associar apenas com o diagnóstico compatível com infecção pelo HPV.

Portanto, com esse novo sistema informatizado, foi possível um melhor controle de qualidade dentro do Laboratório além de armazenar maior quantidade de informações em um período de tempo menor, possibilitando a formação de um banco de dados que permite o desenvolvimento de outros estudos epidemiológicos nessa área.

3.5. Processamento e Análise dos Dados

Montou-se inicialmente um banco de dados em dBase IV, com as variáveis a serem estudadas. Durante a leitura ótica dos formulários, o programa identificava erros devido a inconsistência. Esses erros poderiam ser referentes a dados preenchidos no momento da coleta pelo examinador, sendo esses exames excluídos. Se os erros identificados fossem no preenchimento no laboratório, ou por inconsistência no diagnóstico (por exemplo, mais de um diagnóstico, no mesmo formulário, fora o HPV), esse formulário retornava então para o citotécnico responsável para revisão e correção. Posteriormente, este banco de dados foi convertido para o SAS, para análise estatística.

Inicialmente estimaram-se as prevalências do total de exames alterados e de cada uma de suas categorias. Estimaram-se ainda as prevalências de cada alteração colpocitológica para cada categoria de variável independente estudada e, a seguir, as razões de prevalência (RP). A razão de prevalência, que é uma medida de efeito ainda relativamente pouco utilizada, estima melhor o risco relativo do que o *odds ratio* em estudos de prevalência, onde a prevalência do evento é alta. Sendo a amostra suficientemente grande, foi possível utilizar um nível de significância de 1%, o que permitiu gerar intervalos de confiança de 99%. Um possível crescimento ou decréscimo da prevalência de alterações, segundo faixas etárias, idade ao início da atividade sexual e tempo de atividade sexual, foi testado através do teste de tendência de Cochran-Armitage.

A associação da idade da mulher, idade ao início da atividade sexual e tempo de atividade sexual com a prevalência de exames alterados, segundo o diagnóstico (NIC 1, NIC 2 e NIC 3), foi explorada por modelos de regressão logística (HOSMER & LEMESHOW, 1989). Os modelos de regressão logística foram ajustados e as curvas geradas representadas em um gráfico e comparadas com os pontos que representam as prevalências empíricas. A proximidade entre estes pontos e as curvas geradas serviram como critério para julgar a adequação dos modelos ajustados (HOSMER & LEMESHOW, 1989).

Os parâmetros estimados através dos modelos logísticos serviram para indicar, convertidos em *odds ratio*, a magnitude da associação das variáveis independentes em questão com a prevalência de alterações, para cada grau da lesão (HOSMER & LEMESHOW, 1989).

Não foram construídos modelos para o carcinoma invasivo para faixas de tempo de atividade sexual e idade ao início da atividade sexual, pois o número dessas lesões era pequeno em cada uma das faixas.

Por fim, foram calculadas as médias de idade cronológica e do tempo de atividade sexual (período de latência) para cada diagnóstico e em função da idade ao início da atividade sexual. As médias foram comparadas utilizando análise de variância.

3.6. Aspectos Éticos

Este é um estudo com base em um banco de dados que contém informações rotineiramente obtidas a partir do formulário de requisição e resultado do exame colpocitológico, onde não consta o nome das mulheres. Este banco de dados destina-se ao acompanhamento e avaliação das ações de prevenção do câncer do colo uterino. Sendo assim, não houve contato dos investigadores com as mulheres. Foi respeitado o sigilo em relação às informações coletadas e em momento algum a mulher identificada. Respeitaram-se, portanto, os princípios de ética contidos na Declaração de Helsinque (DECLARATION DE HELSINKI, 1986).

O projeto de estudo foi previamente aprovado pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/UNICAMP.

4. Resultados

Para facilitar a compreensão dos resultados, estes são apresentados subdivididos em três grupos: estimativas de prevalência com seus respectivos gráficos ilustrativos; modelo de regressão logística; e tabelas de médias.

4.1. Estimativas de Prevalência

Foram diagnosticadas 905 lesões intra-epiteliais e 29 carcinomas invasivos, no total de 120.635 exames estudados. A prevalência das lesões diminuiu à medida que a gravidade das lesões aumentou. A prevalência de NIC 1 foi cerca de 2,5 vezes maior do que a de NIC 3 (TABELA 1).

TABELA 1

Prevalência de NIC e carcinoma invasivo em 120.635 exames colpocitológicos (por 100.000 exames)

Diagnósticos citológicos	NIC 1	NIC 2	NIC 3	Carcinoma invasivo
Casos	427	308	170	29
Prevalência	353	255	140	24

A prevalência de NIC 1 diminuiu à medida que a idade das mulheres aumentou. A razão de prevalência diminuiu, tomando como referência a categoria de mulheres mais jovens, até 19 anos, como mostrou o teste de tendência χ^2_{trend} menor que zero (TABELA 2).

TABELA 2

Prevalência de NIC 1 de acordo com a idade cronológica (por 100.000 exames)

Idade (anos)	Casos (n)	Total	Prevalência	RP	IC 99%
Até 19	86	8.977	958,0	1,00	—
20 a 24	113	17.295	653,3	0,68	(0,661 - 0,703)
25 a 29	63	18.147	347,1	0,36	(0,349 - 0,376)
30 a 34	61	17.326	352,0	0,36	(0,353 - 0,381)
35 a 39	50	17.377	287,7	0,30	(0,288 - 0,312)
40 a 44	22	14.100	156,0	0,16	(0,153 - 0,172)
45 a 49	22	10.459	210,3	0,21	(0,207 - 0,232)
50 a 54	4	6.309	063,4	0,06	(0,058 - 0,075)
55 a 59	4	4.145	096,5	0,10	(0,088 - 0,114)
60 ou mais	2	6.500	030,7	0,03	(0,026 - 0,038)
TOTAL	427	120.635	353,9		

$\chi^2_{\text{trend}} = -12,517, p < 0,01$

A prevalência de NIC 2 diminuiu à medida que a idade das mulheres aumentou. A razão de prevalência diminuiu, tomando como referência a categoria de mulheres mais jovens, até 19 anos, como mostrou o teste de tendência menor que zero (TABELA 3).

TABELA 3

Prevalência de NIC 2 de acordo com a idade cronológica (por 100.000 exames)

Idade (anos)	Casos (n)	Total	Prevalência	RP	IC 99%
até 19	46	8.977	512,4	1,00	—
20 a 24	67	17.295	387,3	0,75	(0,728 - 0,784)
25 a 29	65	18.147	358,1	0,69	(0,673 - 0,725)
30 a 34	50	17.326	288,5	0,56	(0,540 - 0,586)
35 a 39	34	17.377	195,6	0,38	(0,363 - 0,400)
40 a 44	17	14.100	120,5	0,23	(0,220 - 0,251)
45 a 49	17	10.459	162,5	0,31	(0,297 - 0,337)
50 a 54	9	6.309	142,6	0,27	(0,256 - 0,302)
55 a 59	3	4.145	072,3	0,14	(0,122 - 0,163)
60 ou mais	0	6.500	000,0	—	—
TOTAL	308	120.635	255,3		

$\chi^2_{\text{trend}} = - 8,813, p < 0,01$

A prevalência de NIC 3, ao contrário das lesões anteriores, aumentou à medida que a idade das mulheres aumentou. A razão de prevalência aumentou, tomando como referência a categoria de mulheres mais jovens, até 19 anos, como mostrou o teste de tendência maior que zero (TABELA 4).

TABELA 4

Prevalência de NIC 3 de acordo com a idade cronológica (por 100.000 exames)

Idade (anos)	Casos (n)	Total	Prevalência	RP	IC 99%
Até 19	3	8.977	033,4	1,00	—
20 a 24	18	17.295	104,0	3,11	(2,922 - 3,318)
25 a 29	26	18.147	143,2	4,28	(4,061 - 4,525)
30 a 34	25	17.326	144,2	4,31	(4,087 - 4,561)
35 a 39	29	17.377	166,8	4,99	(4,743 - 5,257)
40 a 44	18	14.100	127,6	3,82	(3,587 - 4,067)
45 a 49	21	10.459	200,7	6,00	(5,674 - 6,361)
50 a 54	16	6.309	253,6	7,58	(7,133 - 8,073)
55 a 59	6	4.145	144,7	4,33	(3,915 - 4,791)
60 ou mais	8	6.500	123,0	3,68	(3,367 - 4,027)
TOTAL	170	120.635	140,9		

$\chi^2_{\text{trend}} = 2,613, p < 0,01$

A prevalência de carcinoma invasivo aumentou à medida que a idade das mulheres aumentou. A razão de prevalência aumentou, tomando como referência as mulheres de 20 a 24 anos, como mostrou o teste de tendência maior que zero (TABELA 5).

TABELA 5

Prevalência de carcinoma invasor de acordo com a idade cronológica (por 100.000 exames)

Idade (anos)	Casos (n)	Total	Prevalência	RP	IC 99%
Até 19	0	8.977	-	-	-
20 a 24	1	17.295	5,7	1,00	(0,772 - 1,294)
25 a 29	1	18.147	5,5	0,95	(0,736 - 1,233)
30 a 34	2	17.326	11,5	1,99	(1,662 - 2,397)
35 a 39	0	17.377	-	-	-
40 a 44	6	14.100	42,5	7,35	(6,616 - 8,185)
45 a 49	5	10.459	47,8	8,26	(7,365 - 9,281)
50 a 54	4	6.309	63,4	10,96	(9,652 - 2,457)
55 a 59	3	4.145	72,3	12,51	(1,819 - 14,482)
60 ou mais	7	6.500	107,6	18,62	(16,922 - 20,499)
TOTAL	29	120.635	24,0		

$\chi^2_{\text{trend}} = 5,877, p < 0,01$

A FIGURA 1 representa graficamente as prevalências das lesões citológicas do colo uterino em relação à idade cronológica, já descritas nas TABELAS 2 a 5.

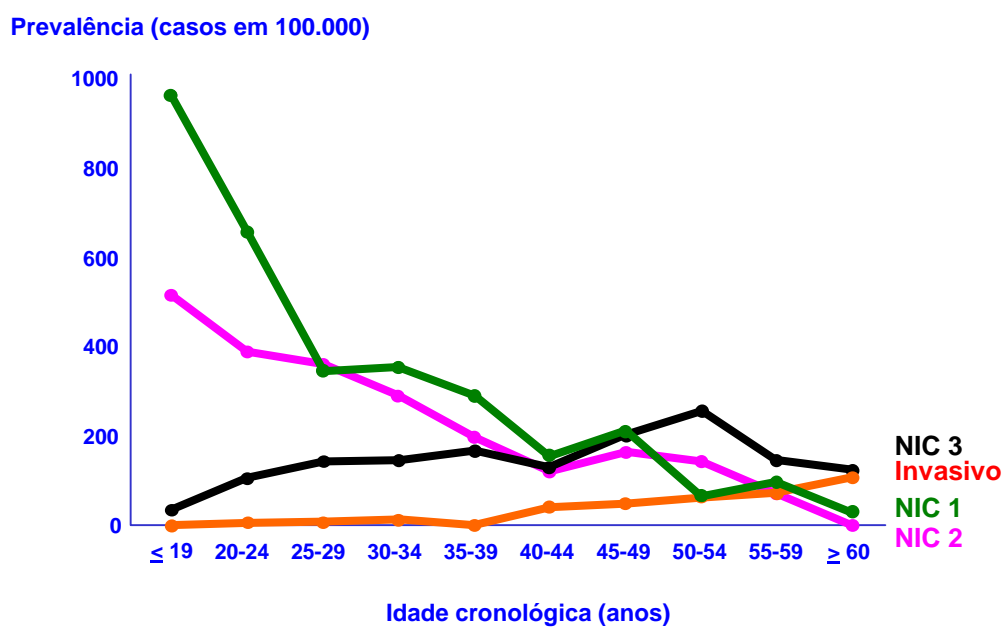


FIGURA 1. Prevalência das lesões citológicas do colo uterino em relação à idade cronológica.

Em relação à idade ao início da atividade sexual (IAS), a prevalência de NIC 1 diminuiu quanto mais tarde a mulher iniciou a atividade sexual. A razão de prevalência diminuiu, tomando como referência as mulheres que iniciaram atividade sexual entre 14 e 16 anos, como mostrou o teste de tendência menor que zero (TABELA 6).

TABELA 6

Prevalência de NIC 1 de acordo com a idade ao início da atividade sexual (por 100.000 exames)

IAS (anos)	Casos (n)	Total	Prevalência	RP	IC 99%
14 a 16	187	38.154	490,1	1,00	—
17 a 19	174	51.610	337,1	0,69	0,52 - 0,90
20 a 25	66	30.871	213,8	0,44	0,30 - 0,63
TOTAL	427	120.635	353,9		

$\chi^2_{\text{trend}} = -6,122, p < 0,01$

A prevalência de NIC 2 diminuiu quanto mais tarde a mulher iniciou a atividade sexual. A razão de prevalência diminuiu, tomando como referência as mulheres que iniciaram atividade sexual entre 14 e 16 anos, conforme mostrou o teste de tendência menor que zero (TABELA 7).

TABELA 7

Prevalência de NIC 2 de acordo com a idade ao início da atividade sexual (por 100.000 exames)

IAS (anos)	Casos (n)	Total	Prevalência	RP	IC 99%
14 a 16	147	38.154	385,3	1,00	—
17 a 19	117	51.610	226,7	0,59	0,43 - 0,81
20 a 25	44	30.871	142,5	0,37	0,24 - 0,58
TOTAL	308	120.635	255,3		

$\chi^2_{trend} = -6,387, p < 0,01$

A prevalência de NIC 3 diminuiu quanto mais tarde a mulher iniciou a atividade sexual. A razão de prevalência diminuiu, tomando como referência as mulheres que iniciaram atividade sexual entre 14 e 16 anos, conforme mostrou o teste de tendência menor que zero (TABELA 8).

TABELA 8

Prevalência de NIC 3 de acordo com a idade ao início da atividade sexual
(por 100.000 exames)

IAS (anos)	Casos (n)	Total	Prevalência	RP	IC 99%
14 a 16	69	38.154	180,8	1,00	—
17 a 19	79	51.610	153,0	0,85	0,59 - 1,21
20 a 25	22	30.871	71,2	0,39	0,22 - 0,71
TOTAL	170	120.635	140,9		

$\chi^2_{\text{trend}} = -3,739, p < 0,01$

Empiricamente observou-se uma queda da razão de prevalência do carcinoma invasivo, conforme aumentou a idade ao início da atividade sexual, embora essa queda não seja estatisticamente significativa, com $p=0,02$ (TABELA 9).

TABELA 9

Prevalência de carcinoma invasivo de acordo com idade ao início da atividade sexual, em anos (100.000 exames)

IAS (anos)	Casos (n)	Total	Prevalência	RP	IC 99%
14 a 16	14	38.154	36,6	1,00	
17 a 19	12	51.610	23,2	0,63	0,29 1,37
20 a 25	3	30.871	9,7	0,26	0,06 1,19
TOTAL	29	120.635	24,0		

$\chi^2_{\text{trend}} = -2,278$, $p = 0,02$

A FIGURA 2 representa graficamente as tendências da prevalência em relação à idade ao início da atividade sexual, já descritas nas TABELAS de 6 a 9.

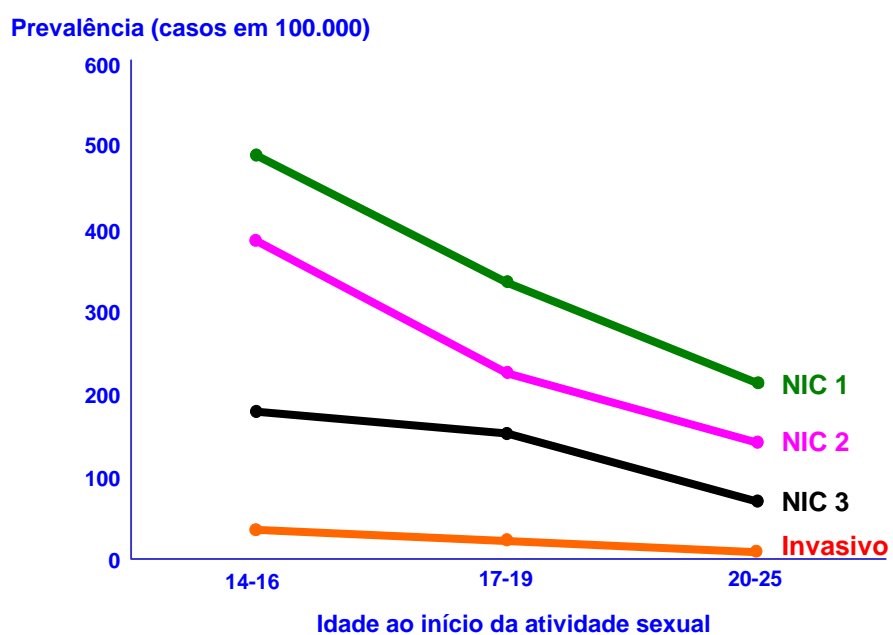


FIGURA 2. Prevalência das lesões em relação à idade ao início da atividade sexual.

Em relação ao tempo de atividade sexual (TAS), conforme este aumentou, a prevalência de NIC 1 diminuiu. A razão de prevalência diminuiu, tomando como referência as mulheres com até quatro anos de atividade sexual, como mostrou o teste de tendência menor que zero (TABELA 10).

TABELA 10

Prevalência de NIC 1 por tempo de atividade sexual (por 100.000 exames)

TAS (anos)	Casos (n)	Total	Prevalência	R P	IC 99%
Até 4	131	16.842	777	1,00	-
5 a 9	110	19.850	554	0,71	(0,69 - 0,72)
10 a 14	60	19.326	310	0,39	(0,38 - 0,41)
15 a 19	52	17.676	294	0,37	(0,36 - 0,39)
20 a 24	28	15.816	177	0,22	(0,21 - 0,23)
25 ou mais	46	31.125	147	0,19	(0,18 - 0,19)
TOTAL	427	120.635	353		

$\chi^2_{\text{trend}} = -12,023, p < 0,01$

A prevalência de NIC 2 diminuiu conforme aumentou o tempo de atividade sexual, de forma semelhante à de NIC 1. A razão de prevalência diminuiu, tomando como referência as mulheres com até quatro anos de atividade sexual, como mostrou o teste de tendência menor que zero (TABELA 11).

TABELA 11

Prevalência de NIC 2 por tempo de atividade sexual (por 100.000 exames)

TAS (anos)	Casos (n)	Total	Prevalência	R P	IC 99%
Até 4	76	16.842	452	1,00	-
5 a 9	71	19.850	375	0,79	(0,76-0,81)
10 a 14	53	19.326	274	0,60	(0,58-0,63)
15 a 19	49	17.676	277	0,61	(0,59-0,63)
20 a 24	24	15.816	151	0,33	(0,31-0,35)
25 ou mais	35	31.125	112	0,24	(0,23-0,26)
TOTAL	308	120.635	255		

$\chi^2_{trend} = -7,967, p < 0,01$

A prevalência de NIC 3 aumentou conforme aumentou o tempo de atividade sexual. A razão de prevalência aumentou, tomando como referência as mulheres com até quatro anos de atividade sexual, como mostrou o teste de tendência maior que zero (TABELA 12).

TABELA 12

Prevalência de NIC 3 por tempo de atividade sexual (por 100.000 exames)

TAS (anos)	Casos (n)	Total	Prevalência	R P	IC 99%
Até 4	5	16.842	0,29	-	
5 a 9	26	19.850	1,30	4,41	(3,90 - 4,98)
10 a 14	28	19.326	1,44	4,88	(4,31 - 5,51)
15 a 19	24	17.676	1,35	4,57	(4,04 - 5,17)
20 a 24	28	15.816	1,77	5,96	(5,27 - 6,73)
25 ou mais	59	31.125	1,89	6,38	(5,67 - 7,18)
TOTAL	170	120.635	1,40		

$\chi^2_{\text{trend}} = 4,111, p < 0,01$

A prevalência de carcinoma invasivo aumentou conforme aumentou o tempo de atividade sexual. A razão de prevalência aumentou, tomando como referência as mulheres com até quatro anos de atividade sexual, como mostrou o teste de tendência maior que zero (TABELA 13).

TABELA 13

Prevalência de carcinoma invasivo por tempo de atividade sexual (por 100.000 exames)

TAS (anos)	Casos (n)	Total	Prevalência	R P	IC 99%
Até 4	0	16.842	-	-	-
5 a 9	1	19.850	0,5	-	-
10 a 14	1	19.326	0,5	1,02	(0,71 - 1,48)
15 a 19	2	17.676	11	2,24	(1,63 - 3,08)
20 a 24	1	15.816	06	1,25	(0,87 - 1,80)
25 ou mais	24	31.125	77	15,38	(11,74 - 19,95)
TOTAL	29	120.635	24		

$\chi^2_{\text{trend}} = 5,588, p < 0,01$

A FIGURA 3 representa graficamente a prevalência das lesões em relação ao tempo de atividade sexual, já descritas nas TABELAS de 10 a 13.

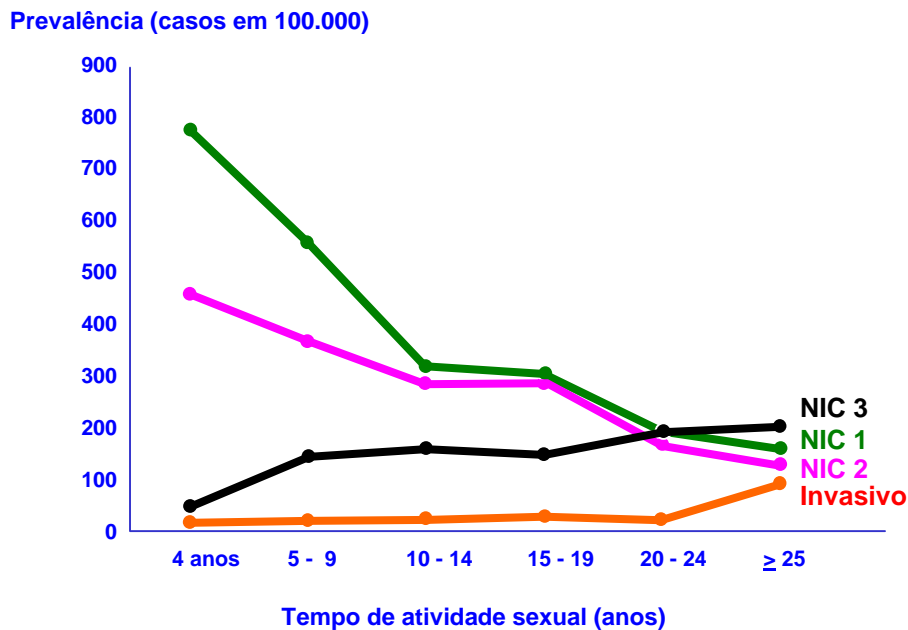


FIGURA 3. Prevalência das lesões em relação ao tempo de atividade sexual.

4.2. Modelos de Regressão Logística

Como anteriormente explicado, não foram construídos modelos de regressão logística para carcinoma invasivo.

A idade ao início da atividade sexual não está associada à prevalência de NIC 1, uma vez que não há diferença significativa entre as prevalências das

curvas ($p > 0,01$). A idade cronológica, por outro lado, permaneceu significativa no modelo ($p < 0,01$) (FIGURA 4 e TABELA 14).

TABELA 14

Odds ratio para NIC1 em relação à idade ao início da atividade sexual, controlado pela idade cronológica

IAS (anos)	Referência	<i>Odds ratio</i>	IC 99 %	<i>p</i> valor
14 a 16	17 a 19	1,12	(0,84 - 1,47)	0,31
14 a 16	20 a 25	1,33	(0,90 - 1,96)	0,06
17 a 19	20 a 25	1,18	(0,81 - 1,73)	0,23

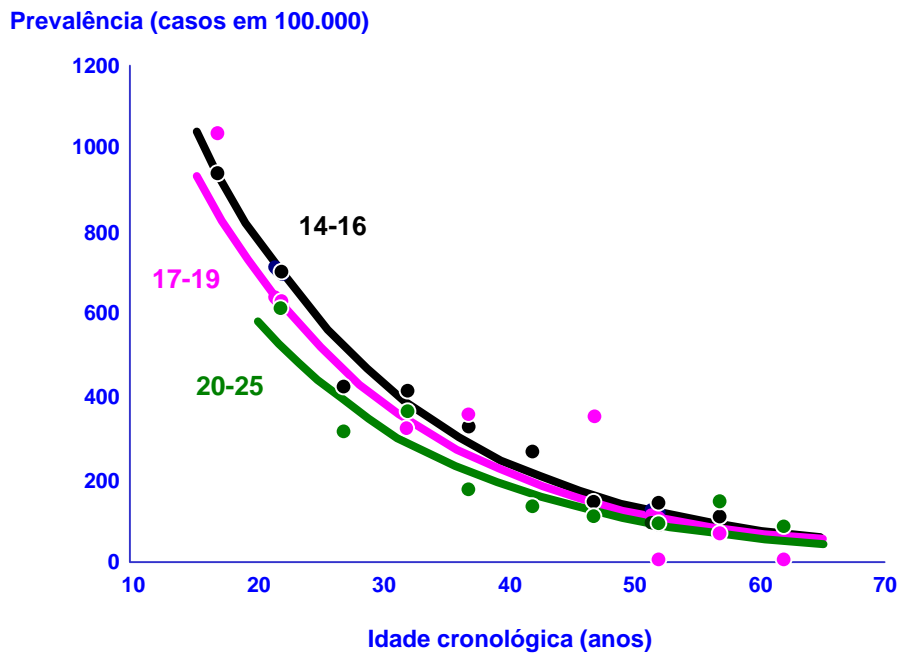


FIGURA 4. Prevalência de NIC 1 em relação à idade ao início da atividade sexual e idade cronológica.

Em relação à NIC 2, o *odds ratio* das mulheres que iniciaram atividade sexual entre 14 e 16 anos de idade, em relação às que iniciaram entre 17 e 19 anos, foi de 1,41 ($p < 0,01$) e em relação às que iniciaram entre 20 e 25 anos, foi de 1,85 ($p < 0,01$) para aquelas que iniciaram entre 17 e 19 anos, em relação às que iniciaram entre 20 e 25 anos, o *odds ratio* foi de 1,31, porém o IC contém a unidade ($p = 0,14$). A idade cronológica permaneceu significativa no modelo ($p < 0,01$) (FIGURA 5 e TABELA 15).

TABELA 15

Odds ratio para NIC 2 em relação à idade ao início da atividade sexual, controlado pela idade cronológica

IAS (anos)	Referência	<i>Odds ratio</i>	IC 99 %	<i>p</i> valor
14 a 16	17 a 19	1,41	(1,02 - 1,96)	< 0,01
14 a 16	20 a 25	1,85	(1,16 - 2,94)	< 0,01
17 a 19	20 a 25	1,31	(0,82 - 2,07)	0,14

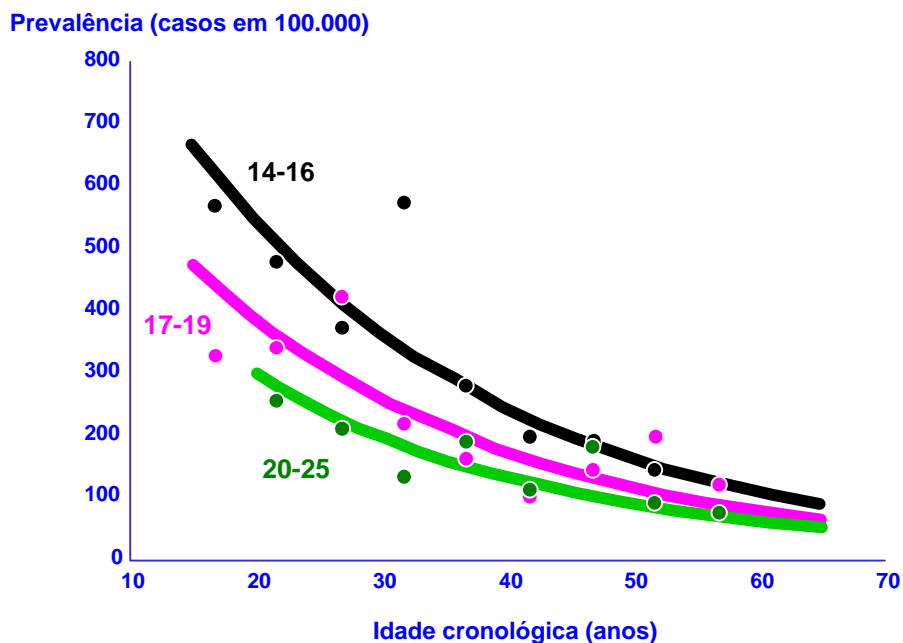


FIGURA 5. Prevalência de NIC 2 em relação à idade ao início da atividade sexual e idade cronológica.

Para NIC 3, o *odds ratio* das mulheres que iniciaram atividade sexual entre 14 e 16 anos, em relação àquelas que iniciaram entre 20 e 25 anos, foi de 3,30 ($p < 0,01$) e daquelas que iniciaram entre 17 a 19, em relação àquelas que iniciaram entre 20 e 25, foi de 2,42 ($p < 0,01$). O *odds ratio* das que iniciaram

entre 14 e 16 anos, em relação às que iniciaram entre 17 e 19 anos, foi de 1,37, porém o IC contém a unidade ($p=0,06$) (TABELA 16 e FIGURA 6).

TABELA 16

Odds ratio para NIC 3 em relação à idade ao início da atividade sexual controlado pela idade cronológica

IAS (anos)	Referência	Odds ratio	IC 99 %	p valor
14 a 16	17 a 19	1,37	(0,89 - 2,11)	0,06
14 a 16	20 a 25	3,30	(1,74 - 6,29)	< 0,01
17 a 19	20 a 25	2,42	(1,30 - 4,51)	< 0,01

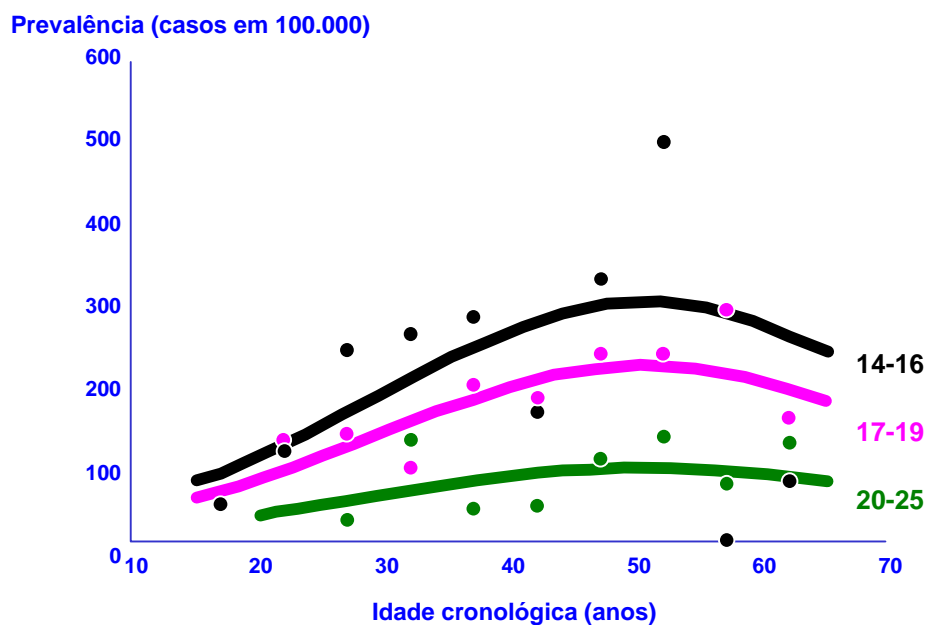


FIGURA 6. Prevalência de NIC 3 em relação à idade ao início da atividade sexual e idade cronológica.

Para NIC 1, o *odds ratio* das mulheres que iniciaram atividade sexual entre 14 e 16 anos em relação às que iniciaram de 17 a 19, foi de 1,31 ($p=0,01$), porém o IC contém a unidade; em relação às que iniciaram entre 20 a 25, foi de 1,95 ($p<0,01$). Para aquelas que iniciaram entre 17 e 19 anos, em relação às que iniciaram entre 20 e 25, o *odds ratio* foi de 1,49. O tempo de atividade sexual permaneceu significativo no modelo ($p<0,01$), havendo evidências de que a prevalência de NIC 1 decresce conforme cresce o tempo de atividade sexual (FIGURA 7 e TABELA 17).

TABELA 17

Odds ratio para NIC 1 em relação à idade ao início da atividade sexual, controlado pelo tempo de atividade sexual

IAS (anos)	Referência	<i>Odds ratio</i>	IC 99 %	<i>p</i> valor
14 a 16	17 a 19	1,31	(1,00- 1,72)	0,01
14 a 16	20 a 25	1,95	(1,35 - 2,83)	< 0,01
17 a 19	20 a 25	1,49	(1,03 - 2,17)	< 0,01

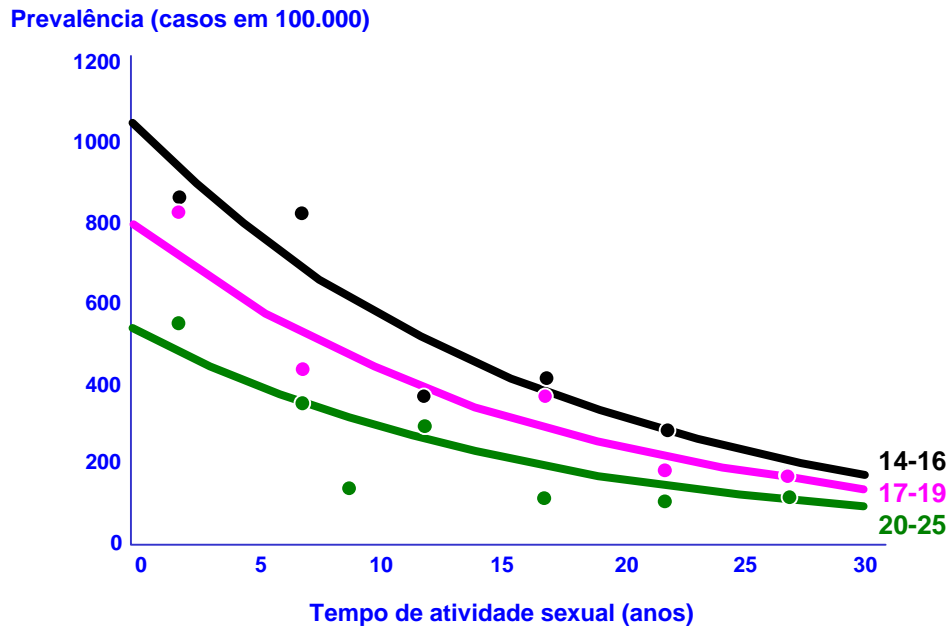


FIGURA 7. Prevalência de NIC 1 em relação ao início da atividade sexual e tempo de atividade sexual.

Para NIC 2, o *odds ratio* das mulheres que iniciaram atividade sexual entre 14 e 16 anos, em relação às que iniciaram entre 17 e 19 foi de 1,58 ($p < 0,01$) e em relação às que iniciaram entre 20 a 25 anos foi de 2,41 ($p < 0,01$). Para aquelas que iniciaram entre 17 e 19 anos, em relação às que iniciaram entre 20 e 25 anos, o *odds ratio* foi de 1,53, porém o IC contém a unidade ($p = 0,02$). O tempo de atividade sexual permaneceu significativo no modelo

($p < 0,01$), havendo evidências de que a prevalência de NIC 2 decresce conforme cresce o tempo de atividade sexual (TABELA 18 e FIGURA 8).

TABELA 18

Odds ratio para NIC 2 em relação à idade ao início da atividade sexual, controlado pelo tempo de atividade sexual

IAS (anos)	Referência	Odds ratio	IC 99 %	p valor
14 a 16	17 a 19	1,58	(1,15 - 2,17)	< 0,01
14 a 16	20 a 25	2,41	(1,55 - 3,77)	< 0,01
17 a 19	20 a 25	1,53	(0,97 - 2,41)	0,02

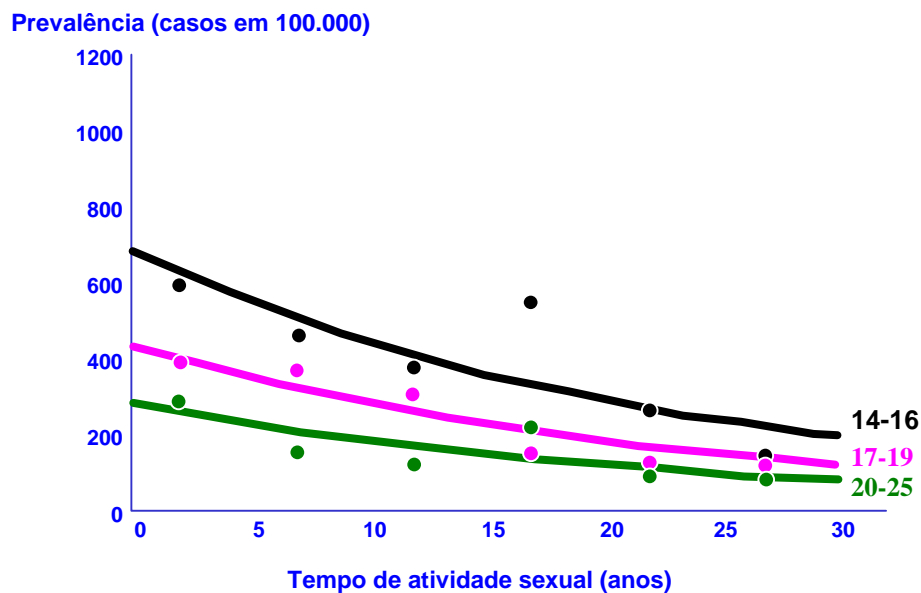


FIGURA 8. Prevalência de NIC 2 em relação à idade ao início da atividade sexual e tempo de atividade sexual.

Para NIC 3, o *odds ratio* das mulheres que iniciaram atividade sexual entre 14 e 16 anos, em relação às que iniciaram entre 20 e 25 anos, foi de 2,81 ($p < 0,01$), e em relação à que iniciaram entre 17 e 19 anos foi de 1,26, porém o IC contém a unidade ($p = 0,16$). Das que iniciaram entre 17 e 19, em relação às que iniciaram entre 20 e 25 anos, foi de 2,22 ($p < 0,01$). O tempo de atividade sexual permaneceu significativo no modelo (termo linear $p < 0,01$; termo quadrático $p < 0,01$), havendo evidências de que a prevalência de NIC 3 cresce conforme cresce o tempo de atividade sexual (TABELA 19 e FIGURA 9).

TABELA 19

Odds ratio para NIC 3 em relação à idade ao início da atividade sexual e tempo de atividade sexual

IAS (anos)	Referência	<i>Odds ratio</i>	IC 99 %	<i>p</i> valor
14 a 16	17 a 19	1,26	(0,83 - 1,94)	0,16
14 a 16	20 a 25	2,81	(1,49 - 5,29)	< 0,01
17 a 19	20 a 25	2,22	(1,19 - 4,13)	< 0,01

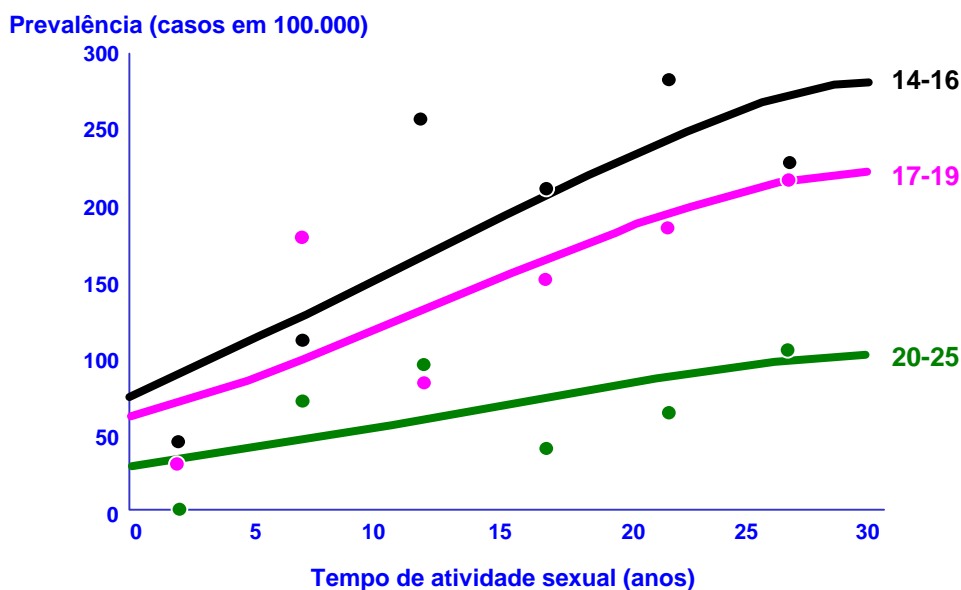


FIGURA 9. Prevalência de NIC 3 em relação à idade ao início da atividade sexual e tempo de atividade sexual.

4.3. Estimativas de Médias

A idade média ao diagnóstico aumentou significativamente à medida que aumentou a idade ao início da atividade sexual, para todas as lesões ($p < 0,01$) (TABELA 20).

TABELA 20

Idades Médias ao Diagnóstico (\pm DP) segundo categorias de lesão e idade ao início da atividade sexual

	Idade do início da atividade sexual			p valor
	Até 16 anos	17 a 19	20 a 25	
NIC 1	24,7 ? 8,59	29,1 ? 8,97	34,5 ? 10,35	< 0,01
NIC 2	26,5 ? 8,37	30,4 ? 9,56	35,9 ? 9,27	< 0,01
NIC 3	34,7 ? 10,62	39,6 ? 12,82	43,5 ? 11,52	< 0,01
Ca invasivo	48,4 ? 15,59	50,5 ? 11,72	71,7 ? 2,80	< 0,01

O tempo de atividade sexual não variou significativamente para as diferentes lesões, de acordo com a idade ao início da atividade sexual, ou seja, independente da idade que a mulher iniciou a atividade sexual, o tempo até a lesão se desenvolver será o mesmo (TABELA 21).

TABELA 21

Tempo de atividade sexual (\pm DP) segundo categorias de lesão e idade ao início da atividade sexual

	Idade do início da atividade sexual			p valor
	14 a 16	17 a 19	20 a 25	
NIC 1	9,5 ? 8,47	11,3 ? 8,90	12,7 ? 10,51	0,03
NIC 2	11,2 ? 8,32	12,4 ? 9,54	14,47 ? 9,43	0,11
NIC 3	19,3 ? 10,46	21,7 ? 12,90	22,45 ? 11,90	0,38
Ca invasivo	32,7 ? 15,41	32,0 ? 11,59	50,60 ? 1,52	0,10

5. Discussão

A prevalência das lesões intra-epiteliais e invasivas do câncer do colo uterino, em conjunto, foi de 774 em 100.000 mulheres. A prevalência de NIC 1 foi de 353, de NIC 2 foi de 255, de NIC 3 foi de 140 e de carcinoma invasivo de 24 por 100.000 mulheres. A prevalência de NIC1 e 2 foi maior entre as mulheres mais jovens e caiu à medida que a idade aumentou, conforme mostrou a razão de prevalência decrescente. A prevalência de NIC 3 e carcinoma invasivo, por outro lado, foi menor entre as mulheres mais novas e cresceu com o aumento da idade, conforme mostrou a razão de prevalência crescente.

Outros estudos em população brasileira encontraram prevalências maiores do que a encontrada no presente estudo, tendo como base o diagnóstico citológico. Dados do Estado de São Paulo, referentes a 1988, mostraram uma prevalência de NIC 1 de 860 em 100.000, de NIC 2 de 270 em 100.000, de NIC 3 de 160 em 100.000 e de carcinoma invasivo de 70 em 100.000 exames (GOES, 1988). Este banco de dados registrou 120.604 mulheres, porém foram registrados 170.754 exames; portanto, provavelmente existiram exames repetidos de uma mesma mulher. Além disso, não há

informações se os exames de ambulatórios de patologia cervical foram excluídos, pois causariam vieses nos cálculos das prevalências devido à concentração de mulheres com exames colpocitológicos alterados .

Também no Estado de São Paulo, um estudo comparativo mostrou prevalência de 640 NIC e carcinoma invasivo por 100.000 exames em 1987, entre as mulheres de até 21 anos, e de 2.430 em 100.000 em 1995. Entre as mulheres acima de 21 anos, a prevalência foi de 300 em 100.000 no ano de 1987 e de 1.180 em 100.000 em 1995. Das alterações citológicas, as lesões de baixo grau corresponderam a 92,3% das alterações entre as mulheres abaixo de 21 anos e 69,8% entre as mais velhas (UTAGAWA et al.,1998). Isso mostra que as lesões de baixo grau, ou NIC 1 e lesões compatíveis com infecção por HPV, são mais prevalentes entre as mulheres mais jovens. Porém, neste estudo os dados foram obtidos a partir do banco de dados existente no laboratório e também não há nenhuma referência em relação às características das mulheres incluídas no estudo, que provavelmente continha também exames de ambulatórios de patologia cervical. Além disso, não há informações se o diagnóstico de ASCUS foi incluído, ou não, no estudo em 1995. O grande aumento da prevalência em 1995 pode ser explicado por aprimoramento técnico dos procedimentos e alteração dos critérios diagnósticos das lesões.

Em estudo realizado em 1996, também com a população de Campinas e região e exames realizados no laboratório de Citopatologia do CAISM-UNICAMP, encontrou-se prevalência de 940 exames alterados por 100.000 mulheres (ZEFERINO et al.,1999). Foram excluídos os exames provenientes de

ambulatórios especializados em patologia cervical. Cabe ressaltar que neste estudo foram consideradas todas as alterações colpocitológicas, incluindo HPV, ASCUS, AGUS e adenocarcinoma.

Outros estudos, referentes a alterações citológicas encontradas em programas de rastreamento em diferentes países, também mostraram uma grande variação na prevalência de lesões do colo uterino.

Em dois estudos realizados na Holanda, as taxas de exames alterados foram de 540 em 100.000 (ELIAS et al.,1983) e de 800 em 100.000 exames (GRAAF, VOOUS, ZIELHUIS, 1988). Outros estudos realizados na Tailândia apontaram uma prevalência de alterações de 1.250 em 100.000 (CHOU & CHEN, 1989) e no Chile uma prevalência de 1.430 em 100.000 exames (DABANCES, 1989).

Em estudo sobre prevalência de alterações colpocitológicas em população saudável, os dados referentes ao programa de controle do câncer do colo uterino da província de Columbia Britânica, Canadá, apontaram, entre as 490.985 colpocitologias realizadas no ano de 1988, 9.200 em 100.000 exames, com alterações celulares escamosas (BENEDET, ANDERSON, MATISTIC, 1992). O estudo canadense, entretanto, incluiu dados de todas as mulheres que colheram exame naquele ano e não há informações sobre a exclusão dos exames de ambulatórios de patologia cervical. Das mulheres estudadas, 89% já tinham um controle anterior. Além disso, os diagnósticos de atipias benignas (75% das alterações celulares), HPV, ASCUS e AGUS foram incluídos no estudo como alterações no exame.

Entretanto, há restrições que devem ser consideradas ao se comparar estudos de prevalência em diferentes países, devido à variabilidade de colheita e da qualidade do material examinado, acurácia do diagnóstico citológico e diferença nos critérios diagnósticos. Também, as diferenças epidemiológicas das populações, como a prevalência do HPV e seus tipos, são restrições a se considerar, pois não há dúvidas que este vírus está associado à carcinogênese do colo uterino (WALBOOMER et al., 1999).

As evidências apontam que a infecção dos tipos de HPV que acometem o trato genital feminino é adquirida após o início da atividade sexual, não existindo indicações de que a transmissão do vírus ocorra de outra forma (KOCH et al., 1997). Com o início da atividade sexual, a mulher pode adquirir a infecção pelo HPV possivelmente na dependência do tipo de HPV, da carga viral e da resposta imune. Segundo SYRJÄNEN & SYRJÄNEN (1999), o vírus procura as células basais do epitélio escamoso como porta de entrada para o organismo infectado. Sabe-se que ele dificilmente penetra através de um epitélio escamoso intacto, necessitando da presença de microferidas ou escoriações, ou ainda de epitélio escamoso imaturo, para poder entrar. O colo uterino possui uma zona de transformação fisiológica complexa, que pode ter micro-erosões, o que a torna uma porta de entrada para o HPV. De acordo com o conhecimento atual, a imunidade humoral é responsável pela inativação das partículas do HPV e pode até impedir a transmissão e disseminação viral, enquanto a imunidade celular é responsável pela destruição das células infectadas e pela

regressão das lesões HPV-induzidas (WU, 1994; MALEJCZYK, MALEJCZYK, JABLONSKA, 1997).

Existem tipos de HPV que provocam alterações morfológicas nas células, alterações estas que não evoluem para carcinoma invasivo. As NIC 1 e NIC 2 estão mais associadas aos tipos de HPV de baixo risco, como 6, 11, 44, enquanto as NIC 3 e carcinoma invasivo estão mais associados aos tipos de HPV de alto risco, como 16, 18, 31, 33 e 58 (IARC, 1995).

Os presentes resultados foram concordantes com estudos que também demonstraram que a prevalência de NIC 1 e NIC 2 é maior entre as mulheres mais jovens e tende a cair conforme a idade das mulheres aumenta (SHAHLA, HSIEH, GUNN, 1984; SCHNEIDER & KOUTSKY, 1992; KIVIAT, 1996). A prevalência é maior, provavelmente porque as mulheres mais jovens ainda não adquiriram imunidade específica para o HPV (BURK et al., 1996). A queda da prevalência à medida que a idade aumenta pode ser devido à regressão espontânea, progressão para formas mais graves e tratamento das lesões diagnosticadas.

A NIC 1 é uma forma transitória e autolimitada de alteração colpocitológica e espera-se uma regressão espontânea de cerca de dois terços das lesões, sendo provavelmente o fator mais importante responsável pela queda na prevalência. A regressão é devida à resposta imune celular (SYRJÄNEN & SYRJÄNEN, 1999). A NIC 2 comporta-se de forma semelhante, apresentando um índice de regressão espontânea de cerca de 50% (ÖSTÖR, 1993).

Por outro lado, um percentual muito baixo dessas lesões evolui para uma forma mais grave e, portanto, teria um efeito limitado na queda da prevalência (NASIELL, NASIELL, VACLAVINKOVA, 1983; NASIELL, ROGER, NASIELL, 1986; ÖSTÖR, 1993; SYRJÄNEN, 1996).

O estudo prospectivo de Kuopio (SYRJÄNEN, 1996) mostrou que as taxas de regressão das NIC aumentaram com o tempo de seguimento e, por outro lado, as taxas de progressão observadas mantiveram-se inalteradas, ao redor de 14%, após 25 meses de seguimento. Este estudo apontou que aquelas lesões que progridem, o fazem quase que invariavelmente durante os dois primeiros anos.

A prevalência de NIC 3, ao contrário de NIC 1 e NIC 2, aumentou com a idade das mulheres, até a faixa etária de 50-54 anos, decrescendo após essa faixa. Essa maior prevalência de NIC 3 entre mulheres mais velhas é própria de sua história natural e seria uma manifestação da infecção pelo HPV de alto risco (CAMPION, McCANCE, CUZICK, 1986; CUZICK, TERRY, HO, 1992; FRANCO, 1992; KOUTSKY, HOLMES, CRITCHLOW, 1992). A queda na prevalência de NIC 3 a partir de 50-54 anos também é devida à regressão, progressão e tratamento destas lesões.

A resposta imune da mulher estaria associada à regressão espontânea, estimada em 32% segundo estudo de metanálise de ÖSTÖR (1993) e em 11,6% segundo estudo de coorte de SYRJÄNEN (1999). A NIC 3 é, entre as lesões intra-epiteliais, a que tem maior possibilidade de evoluir para carcinoma invasivo, o

que é um fato importante a ser considerado para se dar maior efetividade aos programas de rastreamento. De acordo com o estudo de ÖSTÖR (1993), mais de 12% das lesões não tratadas progrediriam para carcinoma invasivo. O tratamento das NIC 3 colabora com a queda na prevalência e a intensidade deste efeito está na dependência da efetividade das ações de rastreamento.

Outros estudos mostraram que o pico na prevalência de NIC 3 acontece entre 35 e 40 anos, com queda acentuada após esta faixa etária, ou seja, num grupo etário mais jovem do que o do presente estudo (PARKIN,1997).

Esses estudos são referentes a países como Suécia (GUSTFSSON & ADAMI, 1989), Canadá (FIDLER, BOYES, WORTH,1967; BOYES, 1982), Estados Unidos (BIBBO, KEEBLER, WIED,1971; SADEGHI, SADEGHI, ROBBY,1988) e Grã-Bretanha (PARKIN et al., 1982), locais onde os programas de controle do câncer do colo uterino já foram implementados de forma mais sistemática. Portanto, a ocorrência do pico da prevalência de NIC 3 em mulheres mais jovens e a queda mais acentuada após, devem ser em função da detecção e tratamento mais precoce da lesão, através do programa de controle.

A prevalência do carcinoma invasivo aumenta a partir dos 50-54 anos. Esse aumento crescente é devido às lesões precursoras que não foram devidamente diagnosticadas e tratadas e evoluíram para lesões invasivas. Não se pode deixar de considerar a proteção dos programas de rastreamento, pois no presente estudo, 70% das mulheres com diagnóstico de carcinoma invasivo estavam realizando o exame colpocitológico pela primeira vez.

Observa-se claramente que a prevalência (por 100.000 exames) de NIC 2, em função da idade cronológica das mulheres, comporta-se de maneira semelhante à NIC 1 e não à NIC 3. Sabe-se também que as idades médias da mulher ao diagnóstico de NIC 1 e NIC 2 são muito próximas (WRIGHT & RIOPELLE, 1984; SADEGHI et al., 1988; ZEFERINO et al., 1999). No atual estudo encontrou-se uma idade média para NIC 1 de 28,0 anos e para NIC 2 de 29,3 anos. Essa característica da prevalência de NIC 2 seria mascarada se fosse utilizada a classificação de Bethesda, pois estariam sendo consideradas a NIC 2 e a NIC 3 como lesões escamosas de alto grau. Portanto, os resultados suportam a impressão de que a prevalência dessas lesões comporta-se de forma distinta. Um estudo realizado numa população rural da Costa Rica, que utilizou a classificação de Bethesda, descreveu que a prevalência de lesões de alto grau teve dois picos: o primeiro, em mulheres ao redor de 30 anos e o segundo aos 65 anos. Entendemos que o primeiro pico se deve principalmente à NIC 2 e o segundo à NIC 3, se for utilizada a classificação de RICHART (1967) (HERRERO et al., 1990).

A prevalência das neoplasias intra-epiteliais e carcinoma invasivo em função do tempo de atividade sexual apresentou características semelhantes à prevalência em função da idade cronológica. Esta semelhança é explicável, pois o tempo de atividade sexual deriva-se da idade cronológica.

Em relação ao tempo de atividade sexual, observou-se que NIC 1 e NIC 2 são mais prevalentes entre as mulheres com menos tempo de atividade sexual. O contrário acontece com NIC 3 e carcinoma invasivo, que são mais

prevalentes quanto maior o tempo de atividade sexual. O carcinoma invasivo aparece principalmente após 25 anos de atividade sexual.

Ainda de acordo com os atuais resultados, a prevalência de todas as lesões é maior entre aquelas mulheres que iniciaram a atividade sexual mais precocemente. As análises deste estudo, que incluíram a idade ao início da atividade sexual e que dão base para esta afirmação, são a tendência decrescente da razão de prevalência e os *odds ratio* estimados nos modelos de regressão logística para as curvas de prevalência.

A maior prevalência entre as mulheres que iniciaram atividade sexual mais precocemente pode ser explicada por dois fatores. O primeiro, a imaturidade do epitélio cervical, própria da idade. Nessas mulheres, o epitélio cervical ainda apresenta a metaplasia própria da idade, levando a uma maior susceptibilidade para incorporação e ação dos agentes carcinogênicos e à facilitação da mutagênese celular conseqüente ao intenso processo metaplásico na adolescência (GOTTARDI et al., 1984; MOSICISKY et al., 1989).

O segundo fato é que essas mulheres usualmente têm um maior número de parceiros sexuais, o que, sabidamente, é um fator de risco importante para o câncer do colo uterino. Todavia, neste estudo, o número de parceiros não foi controlado, porém há evidências de que o início mais precoce da atividade sexual e o número de parceiros sexuais são variáveis associadas (HARRIS et al., 1980; LA VECCHIA et al., 1986; BROCK et al., 1989; JONES et al., 1990).

A prevalência das neoplasias intra-epiteliais e até do carcinoma invasivo está aumentando entre as mulheres mais jovens. Em estudo realizado na Islândia, SIGURDSSON (1999) apontou que em 1995 a prevalência das lesões pré-invasivas diminuiu significativamente em relação à década de 80, porém a taxa de lesões de moderado e alto graus, tanto citológicas como histológicas, aumentou entre as mulheres de até 20 anos.

Na Nova Zelândia, estudo realizado com dados do Registro Nacional de Rastreamento do Câncer de Colo, entre 1993 e 1996, apontou um aumento inesperado de lesões de alto grau entre mulheres de 20 a 34 anos, o que não é explicado adequadamente no estudo, segundo os próprios autores (COPPELL, PAUL, COX, 2000).

Na Alemanha, em Berlim, observou-se que a prevalência de NIC 3 aumentou entre as adolescentes, sendo que a explicação encontrada pelos autores foi o fato das mulheres estarem iniciando atividade sexual mais precocemente (BLOHMER et al., 1999). Na Austrália, MITCHELL & MEDLEY (1990) observaram uma queda na faixa etária de maior prevalência de NIC, de mulheres entre 40-49 anos em 1970-1973, para mulheres entre 25-29 anos em 1982-1988. Realmente, uma possível explicação para o aumento da prevalência em faixas etárias mais jovens é a de que as mulheres estão iniciando atividade sexual mais precocemente, porém são raros os estudos epidemiológicos que comprovam esse fato. Investigações de ZELNIK & KANTNER (1980) mostraram que, em regiões metropolitanas dos Estados Unidos, 30%, 43% e 50% das

adolescentes de 15 a 19 anos eram sexualmente ativas nos anos de 1971, 1976 e 1979, respectivamente.

Em resumo, as análises de prevalência apontaram para um maior risco de desenvolver NIC entre aquelas mulheres que iniciaram atividade sexual mais precocemente. Entretanto, é importante destacar que a neoplasia do colo uterino não evolui mais rapidamente nas mulheres que iniciaram atividade sexual mais precocemente, ou seja, o tempo de latência para diagnosticar uma NIC não parece estar associado à idade ao início da atividade sexual. Para um programa de rastreamento, isto significa que mulheres com a mesma idade cronológica têm riscos distintos para desenvolver as NIC e o carcinoma invasivo, dependendo da idade ao início da atividade sexual, pois têm tempos distintos de atividade sexual.

Os resultados do presente estudo foram semelhantes aos de WRIGHT & RIOPELLE (1984) que analisando apenas pacientes com NIC, observaram que a idade ao diagnóstico aumentou significativamente com o aumento da idade ao início da atividade sexual para os três graus de NIC, enquanto que o período de latência, entendido como tempo de atividade sexual, não variou com a idade ao início da atividade sexual.

Em estudo semelhante, incluindo além de lesões intra-epiteliais, também carcinoma invasivo, Estádios clínicos de I a IV, ZEFERINO (1994) observou que o tempo de atividade sexual está mais associado com o diagnóstico das fases evolutivas da neoplasia do colo uterino do que a idade,

enquanto a idade ao início da atividade sexual e o número de parceiros sexuais não estão diretamente associados com o diagnóstico.

LA VECCHIA et al. (1986) observaram forte associação positiva do tempo de atividade sexual com o risco de desenvolver esta neoplasia, principalmente quando os resultados foram controlados pela idade da mulher e pelo número de parceiros sexuais. Por sua vez, HERRERO et al. (1990) encontraram que o efeito de risco do período de latência não estava associado com a idade ao início da atividade sexual e nem com a idade ao diagnóstico.

Vários países têm reduzido a idade para início do rastreamento (SIGURDSSON, 1993). Até o final da década de 80, na Islândia, Suécia e Dinamarca, a idade para iniciar o rastreamento era respectivamente de 25, 30 e 30 anos. Após esse período, as idades passaram a ser de 20,20 e 23 anos, respectivamente.

Todavia, com base nos resultados do presente estudo, as mulheres com início mais tardio da atividade sexual poderão desenvolver lesões neoplásicas em idade mais avançada, além de terem menor risco e, portanto, não se beneficiariam iniciando mais precocemente o rastreamento do câncer do colo uterino, além do que elevariam os custos do programa de controle.

A adoção da idade ao início da atividade sexual como parâmetro para início do controle do câncer de colo uterino permite corrigir essa distorção provocada pela adoção apenas da idade cronológica. Por outro lado, não se justificaria iniciar o rastreamento tão logo as mulheres iniciem atividade sexual,

pois as lesões com maior potencial evolutivo, como NIC 3, apresentam período de latência relativamente longo, independentemente da idade ao início da atividade sexual.

Portanto, o tempo de atividade sexual é um parâmetro que pode servir de subsídio para definir quando as mulheres devem iniciar o rastreamento, porque considera a variabilidade da idade ao início da atividade sexual e o tempo necessário para o desenvolvimento das lesões diagnosticáveis através do rastreamento e cujo tratamento teria impacto efetivo na diminuição da incidência e mortalidade do carcinoma invasivo.

Com base nos resultados do presente estudo, é possível dizer que o tempo de atividade sexual seria uma forma de “controlar” essa variação na prevalência entre as mulheres mais jovens. Utilizar o tempo de atividade sexual como um parâmetro para iniciar os programas de rastreamento seria uma forma de homogenizar a população feminina de risco.

Deve-se lembrar que este é um estudo baseado em resultados citológicos, os quais necessitariam de confirmação histológica dos diagnósticos, que constitui o padrão ouro nestes casos. Além disso, este foi um estudo de prevalência e por melhor desenhado e executado que possa ter sido, é ainda limitado quanto à sua capacidade analítica. É, por excelência, gerador de hipóteses e confirmador de impressões iniciais. Não pode ser considerado como gerador de evidências definitivas, porque não tem o lapso de tempo embutido em seu desenho. Estes resultados mereceriam, portanto, uma confirmação de coorte.

6. Conclusões

1. As prevalências das lesões estudadas, em 100.000 mulheres, foram: 353 de NIC 1; 255 de NIC 2; 140 de NIC 3; e 24 de carcinoma invasivo.
2. As razões de prevalência em relação à idade das mulheres foram decrescentes para NIC 1 e NIC 2, e crescentes para NIC 3 e carcinoma invasivo. Em relação à idade ao início da atividade sexual, foram decrescentes para NIC 1, NIC 2, NIC 3 e carcinoma invasivo. Em relação ao tempo de atividade sexual, foram decrescentes para NIC 1 e NIC 2 e crescentes para NIC 3 e carcinoma invasivo.
3. O tempo médio de atividade sexual não aumentou significativamente para nenhuma lesão, com o aumento da idade ao início da atividade sexual. A idade média ao diagnóstico aumentou significativamente para todas as lesões, com o aumento da idade ao início da atividade sexual.

4. Em relação à NIC 1, não houve diferença de risco em função da idade ao início da atividade sexual. Em relação à NIC 2, as mulheres que iniciaram atividade sexual mais precocemente na adolescência (14-16 anos) tiveram maior risco de desenvolver a lesão, quando comparadas com aquelas mulheres que iniciaram mais tardiamente. Em relação à NIC 3, houve aumento do risco entre as mulheres que iniciaram atividade sexual na adolescência (até 19 anos), quando comparadas com aquelas que iniciaram após este período.

5. Com base nos resultados deste estudo, pode-se concluir que o tempo de atividade sexual pode ser utilizado como forma de indicar quando a mulher deve iniciar o rastreamento do câncer do colo uterino, pois representa uma maneira de selecionar de forma mais homogênea a população de risco para a neoplasia.

7. Summary

The prevalence of cytological lesions among 120635 routine Pap tests from women in the region of Campinas was estimated. The role of sexual interval as a parameter to indicate when the women should begin screening for cervical cancer was discussed. The prevalence (in 100.000 women) was: 353 of CIN 1; 255 of CIN 2; 140 of CIN 3; 24 of invasive squamous carcinoma. The prevalence ratio according to sexual interval decreased for CIN 1 and CIN 2, but increased for CIN 3 and invasive carcinoma. According to the age at first sexual intercourse, the prevalence ratio decreased for all lesions. As the age at first sexual intercourse increased, the mean age at diagnosis also increased, although the sexual interval, or the latency period, not. So, the sexual interval selects, in more homogeneous groups, the women, according to their risk for cervical cancer. Therefore, it could be used as a parameter to indicate when women should begin cervical cancer screening.

8. Referências Bibliográficas

- ANDERSSON-ELLSTROM,A; DILLNER J.; HAGMAR,B.; SCHILLER J.; SAPP M.; FORSSMAN, L.; MILSOM, I. - Comparison of development of serum antibodies to HPV 16 and HPV 33 and acquisition of cervical HPV DNA among sexually experienced and virginal young girls. A longitudinal cohort study. **Sex. Transm. Dis.**, **23**:234-8, 1996.
- BENEDET, J.L.; ANDERSON, G.H.; MATISIC, J.P. - A comprehensive program for cervical cancer detection and management. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **166**:1254-9, 1992.
- BIBBO, M.; KEEBLER, C.M.; WIED, G.L. - Prevalence and incidence rate of cervical atypia. A computerized file analysis of 148735 patients. **J. Reprod. Med.**, **6**:184-8, 1971.
- BLOCK, B. & BRANHAM, R.A. - Eforts to improve the follow-up of patients with abnormal Papanicolaou test results. **J. Am. Board. Fam. Pract.**, **11**:1-11, 1998
- BLOHMER, J.U. ; SCHMALISCH, G. ; KLETTE, I. ; GRINEISEN, Y. ; KOHLS, A.; GUSKI, H. ; LICHTENEGGER, W. - Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in young women in the Mitte district, Berlin, Germany. **Acta Cytol.**, **43**:195-200, 1999.

- BORNSTEIN, J. ; RAHAT, M.A. ; ABRAMOVICI, H. - Etiology of cervical cancer: current concepts. **Obst. Gynecol. Survey**, **2**: 146-54, 1995.
- BOSCH, F.X.; MANOS, M.M.; MUÑOZ, N.; SHERMAN, M.; JANSEN, ^aM.; PETO, J.; SCHIFFMAN, M.H.; MORENO, V.; KURMAN, R.; SHAH, K.V. – Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. **J. Nat. Cancer Inst.**, **87**:796-802, 1995.
- BOYES, D.A. - A cohort study of cervical cancer screening in British Columbia. **Clin. Invest. Med.**, **5**:1-29, 1982.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1999**. Rio de Janeiro. INCA, 1999, 24p
- BROCK, K.E.; BERRY, G.; BRINTON, L.A. ; KERR, C.; MACLENNAN, R.; MOCK, P.A.; SHEARMAN, R.P. - Sexual, reproductive and contraceptive risk factor for carcinoma in situ of the uterine cervix in Sydney. **Med. J. Aust.**, **150**:125-30, 1989.
- BURK, R.D.; KELLY, P.; FELDMAN, J.; BROMBERG, J.; VERMUND, S.H.; DEHOVITZ, J.A.; LANDESMAN, S.H. - Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. **Sex. Transm. Dis.**, **23**:333-41, 1996.
- CAMPION, M. J.; McCANCE, D.J.; CUZICK, J. - Progressive potential of mild cervical atypia: prospective cytological, colposcopic, and virological study. **Lancet**, **2**:237-40, 1986.
- CHOU, P. & CHEN, A.V. - Mass screening for cervical cancer in Taiwan from 1974 to 1984. **Cancer**, **64**:962-8, 1989.

- COPPELL, K.; PAUL,C.; COX,B. - An evaluation of the National cervical screening programme Otago site. **N. Z. Med. J.**, **25**:48-51, 2000.
- CUZICK,J.; De STAVOLA B.;McCANCE D.;HO T.H.; TAN G.; CHENG H.; CHEW S.Y. SALMON Y.M. - A case control study of cervix cancer in Singapore. **Br. J. Cancer**, **60**, 238-43, 1989.
- CUZICK, J.; TERRY, G.; HO, L. - Human papillomavirus type 16 DNA in cervical smears as a predictor of high grade cervical intraepithelial neoplasia. **Lancet**, **339**:959-60, 1992.
- DABANCES, A. - Tasas estandarizadas de patologia cervical preclinica obtenida por el programa de control precoz de cancer cervico-uterino, en la area metropolitana de Santiago. **Rev. Chil. Obstet. Ginecol.**, **54**:217-24, 1989.
- DAY, N.E. – Effect of cervical cancer screening in Scandinavia. **Obstet. Gynecol**, **63**:714-8, 1984.
- DECLARATION DE HELSINKI.- **Recomendaciones para guiar los medicos en la investigacion biomedica en seres humanos**. Normas y documentos. Etica medica. Colegio medico de Chile. Santiago de Chile. Edit. Antártica S. A, 1986.
- DUFFY, S.W.; ROHAN, T.E.;McLAUGHLIN,J.R. – Design and analysis considerations in a cohort study involving repeated measurement of both exposure and outcome: the association between genital papillomavirus infection and risk of cervical intraepithelial neoplasia. **Stat. Med.**, **13**:379-90,1994.

ELIAS, A.; LINTHORST, G.; BEKKER, B.; VOOIJS, P.G. – The significance of Endocervical Cells in Diagnosis of Cervical Epithelial Changes. **Acta Oncologica**, **27**:225-29, 1983.

ELOVAINIO, L.; NIEMINEN, P.; MILLER, A B.- **Impact of cancer screening on women`s health.**, **58**, 137-147, 1997.

ELUF-NETO, J; BOOTH,M.; BOSCH, F.X.; MEIJER, C.J.; WALBOOMERS, J. - Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. **Br J Cancer**, **69** (1): 114-9, 1994.

FIDLER, H.K.; BOYES, D.A.; WORTH, A.J. – Cervix cancer detection in Bristish Columbia. **J Obstet Gynecol**, **122**:127-36, 1967.

FLETCHER,R.H.; FLETCHER,S.W.; WAGNER,E.H. - Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais. 3^a edição, Ed Artes Médicas, Porto Alegre, 1996.

FRANCO, E. - Prognostic value of human papillomavirus in the survival of cervical cancer patients: an overview of the evidence. **Cancer Epidemiol. Biol. Prev.**, **1**:499-504, 1992.

FOX, C.H. - Biologic behavior of dysplasia and carcinoma *in situ*. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **99**:57-64, 1967.

GOES JR, J.S. - Banco de Dados para a prevenção e detecção do Câncer: Uma análise sobre nova base no estado de São Paulo. **Coleção Informática PRODESP**, 1988.

GOMPEL, C. & KOSS, L. G. - **Citologia ginecológica e suas bases anatomoclínicas**. São Paulo, Editora Manole Ltda, 1997.

- GOTTARDI, G.; GRITTI, P. ; MARZI, M.M. ; SIDERI, M. - Colposcopic findings in virgin and sexually active teenagers. **Obstet. Gynecol.**, **63**:613-5, 1984.
- GRAAF, Y.V.D.; VOOUS, P.G.; ZIELHUIS, G.A. – Population Screening for Cervical Cancer in the Region Nijmegen: The Netherlands 1976-1985. **Gynecologic Oncology**, **30**:388-97, 1988.
- GUSTAFSSON, L. & ADAMI, H.O. - Cytology screening for the uterine cervix in Sweden evaluated by identification and stimulation. **Br. J. Cancer**, **61**:903-8, 1989.
- HARRIS, R.W.C.; BRINTON, L.A.; COWDELL, R.H.; SKEGG, D.C.G.; SMITH, P.G.; VESSEY, M.P.; DOLL R. - Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri. **Br. J. Cancer**, **42**: 359- 69, 1980.
- HERRERO, R. ; BRINTON, L.A. ; REEVES, W.C. ; BRENES, M.M. ; TENORIO, F. ; BRITTON, R.C. ; GAITAN, E. ; GARCIA, M. ; RAWLS, W.E. - Sexual behavior, venereal diseases, hygiene practices, and invasive cervical cancer high- risk population. **Cancer**, **65**:380-86, 1990.
- HOSMER, D. W. & LEMESHOW, S. **Applied Logistic Regression**, New York, John Wiley & Sons, 1989. 307p.
- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 64. Papillomavirus. **IARC**, Lyon, 1995. p.1-409.
- JONES, C.J.; BRINTON, L.A.; HAMMAN, R.F.; STOLLEY, P.D.; LEHMAN, H.F.; LEVINE, R.S.; MALLIN, K. - Risk factors for in situ cervical cancer: results from a case- control study. **Cancer Res.**, **50**:3657-62, 1990.
- KIVIAT, N. - Natural history of cervical neoplasia: overview and update. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **175**:1099-104, 1996.

- KJELLGREN, O. - Mass screening in Sweden for cancer of the uterine cervix: Effect on incidence and mortality. **Gynecol Obstet Invest** **22**:57-63, 1986.
- KOCH, A.; HANSEN, S.V.; NIELSEN, N.M.; PALEFSKY, J.; MELBYE, M. - HPV detection in children prior to sexual debut. **Int. J. Cancer**, **5**:621-4, 1997.
- KOSS, L.G. - Some histological aspects of behavior of epidermoid carcinoma in situ and related lesions of the uterine cervix. **Cancer**, **16**:1160-211, 1963.
- KOUTSKY, L. A.; HOLMES, K. K.; CRITCHLOW, C. W. - A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. **New Engl. J. Med.**, **327**:1272-8, 1992.
- LAARA, E.; DAY, N.E.; HAKAMA, M. - Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: Association with organized screening programs. **Lancet**, **1**:1247-9, 1987.
- LA VECCHIA, C.; FRANCESCHI, S.; DECARLI, A.; FASOLI, M.; GENTILE, A.; PARAZZINI, F.; REGALLO, M. - Sexual factors, venereal diseases, and the risk of intraepithelial and invasive cervical neoplasia. **Cancer**, **58**:935-41, 1986.
- MALEJCZYK, J.; MALEJCZYK, S.; JABLONSKA, S. - Cellular immunity in cutaneous and genital HPV infections. **Clin. Dermatol.**, **15**:261-74, 1997.
- MILLER, B.A - Cervical cancer screening programmes: managerial guidelines. **WHO**, 1992.
- MILLER, B.A.; RIES, L.A.G.; HANKEY, B.F.; KOSARY, C.L.; HARRIS, A.; DEVESA, S.S.; EDWARDS, B.K.; SEER - Cancer Statistics Review: 1973-1990. Bethesda, MD: **National Cancer Institute; NIH publication** 93-2789, 1993.

- MITCHELL, H. & MEDLEY, G. - Age and time trends in the prevalence of cervical intraepithelial neoplasia on Papanicolaou smear tests, 1970-1988. **Med. J. Aust., 152**:252-5, 1990.
- MORROW, C.P. & COZEN, W. - Perspective on cervical cancer: Why prevent?. **J. Cell. Biochem., 23**(Supp.):61-70, 1995
- MOSCICKI, A.B.; WINKLER, B.; IRWIN, C.E.; SCHACHTER, J. - Differences in biologic maturation, sexual behavior and sexually transmitted disease between adolescents with and without cervical intraepithelial neoplasia. **J. Pediatr., 115**:487-93, 1989.
- MUNOZ, N.; KATO, I.; BOSCH, F.X.; ELUF-NETO, J.; De SANJOSE, S.; ASCUNCE, N.; IZARZUGAZA, I.; VILADIU P.; GONZALEZ, L.C.; TAFUR, L.; WALBOOMERS, J.M.; SHAH, K.V.- Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women. **Sex. Transm. Dis., 23**:504-10, 1996.
- NASIELL, K.; NASIELL, M.; VACLAVINKOVA, V. - Behavior of moderate cervical dysplasia during long-term follow-up. **Obstet. Gynecol., 61**:609-14, 1983.
- NASIELL, K.; ROGER, V.; NASIELL, M. – Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. **Obstet. Gynecol., 67**:665-9, 1986.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP. - The 1988 Bethesda System for reporting cervical / vaginal cytologic diagnoses. **Acta Cytol., 33**:567-74, 1989.
- ÖSTÖR, A.G. - Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. **Int. J. Gynecol. Pathol., 12**:186-92, 1993.
- PAPANICOLAOU, G. N. & TRAUT, H. E. -Diagnosis of uterine cancer by vaginal smears. **The Commonwealth Fund**, New York, 1941.

- PARKER, S.L.; TONG, T.; BOLDEN, S. - Cancer statistics, 1997. **CA Cancer J. Clin.**, **47**:5-27, 1997.
- PARKIN, D.M.; HODGSON, P.; CLAYDEN, A.D. – Incidence and prevalence of preclinical carcinoma of cervix in a British population. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, **89**: 564-70, 1982.
- PARKIN, D. M.; MUIR, C. S.; WHELAN, S.L. (eds) - **Cancer in five continents**, vol 2. **IARC Scientific Publications 120**, Lyon, France, 1992.
- PARKIN, D.M.; PISANI, P.; FERLAY, J. - Estimates of the world-wide incidence of eighteen major cancers in 1985. **Int. J Cancer**, **54**:594-606, 1993.
- PARKIN, D.M.- The epidemiological basis for evaluating screening policies. In: FRANCO, E. & MONSONEGO, J. – **New developments in cervical cancer screening and prevention**. Cambridge, Blackwell Science, 1997. p.51-69.
- PETERS, R.K.; THOMAS, D.; HAGAN, D.G. - Risk factors for invasive cervical cancer among latinas and non-latinas in Los Angeles county. **J. Nat. Cancer. Inst**, **77**:1063-7, 1986.
- REEVES, W.C.; BRINTON, L.A, BRENES, M.M.; QUIROZ, E.; RAWLS, W.E.; De BRITTON, R.C. - Case control study of cervical cancer in Herrera province, Republic of Panama. **Int. J. Cancer**:**36**:55-60, 1985.
- RICHART, R.M. - Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. **Clin. Obstet. Gynecol.**, **10**:748-85, 1967.
- RICHART, R.M. - Cervical intraepithelial neoplasia. **Pathol. Ann.** **8**:301-28, 1973.
- RICHART, R.M. - Screening. The next century - **Cancer**, **76**:1919-27, 1995.

- ROTHMAN, K.J. & GREENLAND, S. – **Modern epidemiology**. 2ed., Lippincott-Raven Publ., Philadelphia, 1998. 738p.
- SADEGHI, S.B. ; SADEGHI, F.A. ; ROBBOY, S.J.- Prevalence of dysplasia and cancer of the cervix in a nationwide, planned parenthood population. **Cancer**, **61**:2359-61, 1988.
- SCHIFFMAN, M.H. & BRINTON, L.A - The epidemiology of cervical carcinogenesis. **Cancer**, **75**(Supp):1888-901, 1995.
- SCHNEIDER, A. & KOUTSKY, L.A. - Natural history and epidemiological features of genital HPV infection. **The epidemiology of cervical cancer and Human papillomavirus. International agency for research on cancer**, 1992.
- SHAHLA, B.S.; HSIEH, E.W.; GUNN, S.W. - Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in sexually active teenagers and young adults- Results of data analysis of mass Papanicolaou screening of 796,337 women in the United States in 1981. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **148**:726-9, 1984.
- SIGURDSSON, K. - Effect of organized screening on the risk of cervical cancer. Evaluation of screening activity in Iceland, 1964-1991. **Int. J. Cancer**, **54**: 563-70, 1993.
- SIGURDSSON, K. - Trends in cervical intraepithelial neoplasia in Iceland through 1995: evaluation of targeted age groups and screening intervals. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, **78**:486-92, 1999.
- SYRJÄNEN, K. - Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated HPV. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, **65**:45-53, 1996.

- SYRJÄNEN, K. - Biological behaviour of cervical intraepithelial neoplasia. In: FRANCO, E. & MONSONEGO, J. - **New developments in cervical cancer screening and prevention**. London: Blackwell Science, 1997. p.93-108.
- SYRJÄNEN, K. & SYRJANEN, S. - **Papillomavirus infections in human pathology**. Toronto, Wiley & Sons, 1999. 615p.
- UTAGAWA, M.L.; PEREIRA, S.M.M.; CAVALIERE, M.J.; MAEDA, M.Y.S.; SHIH, L.W.S.; SHIRATA, N.K. – Cervical intraepitelial neoplasia in adolescents: study of cytological findings between 1987 and 1995 in São Paulo State-Brazil.
- WALBOOMERS, J.M.; JACOBS, M.V.; MANOS M.M.; BOSCH, F.X.; KUMMER, J.A.; SHAH, K.V.; SNIJDERS, P.J.; PETO, J.; MEIJER, C.J.; MUNOZ, J. - Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cancer worldwide. **J. Pathol., 189**:12-9, 1999.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Cytological screening in the control of cervical cancer: technical guidelines**. Geneva, WHO, 1988, p.52.
- WRIGHT, V.C. & RIOPELLE, M.A. - Age at beginning of coitus versus chronologic age as a basis for Papanicolaou smear screening: An analysis of 747 cases of preinvasive disease. **Am. J. Obstet. Gynecol., 149**: 824-30, 1984.
- WU, T.C. - Immunology of the human papilloma virus in relation to cancer. **Curr. Opin. Immunol., 6**:746-54, 1994
- ZEFERINO, L.C. - **Influência da idade ao início da atividade sexual e do número de parceiros sexuais da mulher na história natural da neoplasia do colo uterino**. Campinas 1994. [Tese – Doutorado - Faculdade de Ciências Médicas Universidade Estadual de Campinas].

ZEFERINO, L.C.;BEDONE, A.J.; FAÚNDES, A.;OYAKAWA,N. - Duração da neoplasia intra-epitelial e do carcinoma invasor do colo uterino: estudo epidemiológico. **Rev. bras Ginecol. Obstet.**, **20**:565-9, 1998.

ZEFERINO, L.C. ; PANETTA, K. ; COSTA, A.M. ; D'OTTAVIANO-MORELLI, M.G.L.O. ; PINOTTI, J.A. - Programa de detecção do câncer de colo uterino de Campinas e região: 1968- 1996. **Rev. Bras. Cancerol.**, **45**:25-33,1999.

ZELNIK, M. & KANTNER, J.F. - Sexual activity, contraceptive use and pregnancy among metropolitam - area teenagers, 1971- 1979. **Fam. Plann. Perspect.**, **12**:230-8, 1980.

9. Bibliografias de Normatizações

1. HERANI, M.L.G. – Normas para apresentação de dissertações e teses. BIREME, São Paulo, 1991. 45p.
2. Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – OF. CIR/PRP/06/95 – Normas ABNT. 1995.8p.

10. Anexos

ANEXO 1

Exames de Papanicolaou enviados para o Laboratório de Citopatologia CAISM-UNICAMP

Municípios com as respectivas percentagens no total de exames realizados

(%) MUNICÍPIO	(%) MUNICÍPIO	(%) MUNICÍPIO
(1,30) Aguai	(0,24) Holambra	(2,90) Paulínia
(0,07) Águas da Prata	(3,10) Hortolândia	(0,86) Pedreira
(0,70) Águas de Lindóia	(4,43) Indaial	(0,23) Pinhalzinho
(4,43) Americana	(1,54) Itapira	(0,70) Piracaia
(1,75) Amparo	(0,08) Itobi	(1,00) Pirassununga
(1,65) Araras	(1,09) Itupeva	(0,42) Santa Bárbara D'Oeste
(0,83) Artur Nogueira	(0,59) Jarinu	(0,09) Santa Cruz da Conceição
(2,49) Atibaia	(0,45) Joanópolis	(0,28) Santa Cruz das Palmeiras
(0,61) Bom Jesus dos Perdões	(2,43) Leme	(0,68) Santo Antonio de Posse
(0,75) Cabreúva	(0,12) Limeira	(0,24) Santo Antônio do Jardim
(0,57) Caconde	(0,25) Lindóia	(0,08) São João da Boa Vista
(28,6) Campinas	(0,62) Louveira	(1,58) São José do Rio Pardo
(0,61) Casa Branca	(1,94) Mococa	(0,56) Serra Negra
(0,97) Conchal	(4,09) Mogi Guaçu	(1,12) Socorro
(0,35) Cordeirópolis	(2,66) Mogi Mirim	(5,03) Sumaré
(0,80) Cosmópolis	(0,28) Monte Alegre do Sul	(0,31) Tambaú
(0,01) Divinolândia	(1,05) Monte Mor	(0,38) Tapiratiba
(0,59) Elias Fausto	(0,70) Morungaba	(2,37) Valinhos
(0,23) Engenheiro Coelho	(0,27) Nazaré Paulista	(1,00) Vinhedo
(1,38) Espírito Santo do Pinhal	(1,34) Nova Odessa	

ANEXO 2

Cobertura (%) e frequência (por mil) de exames alterados do PCCCU em 1996

Município	Exames realizados	Exames alterados (por 1000 exames)	População Alvo	Cobertura (%)
Aguai	2121	4,7	7505	28,0
Águas da Prata	463	10,8	2211	20,9
Águas de Lindóia	568	7,0	4026	14,1
Americana	8299	6,4	53211	15,6
Amparo	2666	10,8	16891	15,8
Andradas	1222	6,5	8612	14,0
Araras	1933	7,2	27308	7,0
Artur Nogueira	1146	7,8	5972	19,1
Caconde	532	3,7	5091	10,4
Campinas	42992	8,6	296470	14,6
Casa Branca	783	3,8	7712	10,1
Conchal	554	3,6	5669	9,7
Cordeirópolis	448	-	2748	16,3
Cosmópolis	2846	6,6	11542	7,5
Divinolândia	425	7,0	3567	11,9
Elias Fausto	503	7,8	3370	15,0
Engenheiro Coelho	638	9,3	2012	32,0
Esp. Santo Pinhal	1851	3,7	12268	15,1
Holambra	812	6,1	1710	47,0
Hortolândia	5550	7,3	26512	21,0
Indaiatuba	4491	12	33154	13,5
Itapira	2829	7,7	18898	15,0
Itobi	227	8,8	1993	11,4
Leme	2073	2,4	21426	9,7
Lindóia	88	4,6	1399	6,3
Mococa	3186	6,3	18411	17,3
Mogi Guaçu	7074	7,2	32151	22,0
Mogi Mirim	3999	6,9	21673	18,5
Monte. Alegre do Sul	325	3,1	1760	18,4
Monte Mor	1496	4,6	7457	19,9
Nova Odessa	1933	3,1	12149	15,9
Paulínia	5916	12,4	11456	51,6
Pedreira	1960	14,7	9316	21,0
Pirassununga	1139	9,5	19041	5,9
Santa Bárbara D'Oeste	4710	8,7	47164	9,9
Santa Cruz Conceição	229	13	920	24,8
Santo Antônio Jardim	369	2,7	1714	21,0
São João da Boa Vista	4380	6,8	23661	8,5
São José do R. Pardo	3438	8,1	14471	13,7
São Sebastião da Gramma	537	9,3	3532	15,2
Serra Negra	778	6,4	7397	10,5
Socorro	1262	8,7	10.479	12,0
Tambaú	735	16,3	6179	11,8
Tapiratiba	567	19,4	3556	15,9
Valinhos	4447	6,7	23081	19,2
Vargem Grande do Sul	1037	5,7	10288	10,0
Vinhedo	1338	10,5	11121	12,0

ANEXO 3

TABELA 1

Prevalência das lesões no grupo excluído (em 100.000 exames)

	Exames alterados	Prev	Total de exames
ASCUS	62	300	19682
NIC 1	79	400	19682
NIC 2	45	200	19682
NIC 3	27	100	19682
HPV exc	7	35	19682
HPV	92	500	19682
Ca invasor	00	0,0	19682

ANEXO 4

FORMULÁRIO DE REQUISIÇÃO E RESULTADO DE EXAME