

LUIZ CARLOS ZEFERINO *r/228/A.c*

*Comun. 2000
BIB005 9068 = >
L 188576/1000*

INFLUÊNCIA DA IDADE AO INÍCIO DA
ATIVIDADE SEXUAL E DO NÚMERO DE
PARCEIROS SEXUAIS DA MULHER NA
HISTÓRIA NATURAL DA
NEOPLASIA DO COLO UTERINO

TESE APRESENTADA A FACULDADE DE
CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE CAMPINAS PARA OBTENÇÃO DO
TÍTULO DE DOUTOR EM TOCOGINECOLOGIA

Orientador: PROF. DR. ALOISIO JOSÉ *BEDONE*
Co-orientador: PROF. DR. ANIBAL *FAUNDES*

CAMPINAS
1994

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	T/Unicamp
	g 28i
V. E.	
T. SMO	BC/18130
PROC.	433/95
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PRECIO	R\$ 11,00
DATA	03/02/95
N.º CDD	

CM-00065422-1

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA CENTRAL - UNICAMP

Z28i

Zeferino, Luiz Carlos

A influência da idade ao início da atividade sexual e do número de parceiros sexuais da mulher na história natural da neoplasia do colo uterino / Luiz Carlos Zeferino. -- Campinas, SP : [s.n], 1994.

Orientadores : Aloísio José Bedone, Aníbal Faúndes.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Colo uterino - Câncer. 2. Epidemiologia. 3. História natural das doenças. I. Bedone, Aloísio José. II. Faúndes, Aníbal. III. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Médicas, para obtenção do Título de Doutor em Medicina área de Tocoginecologia, pelo médico Luiz Carlos Zeferino.

Campinas, 25 de novembro de 1994.

Prof.Dr.Aloísio José Bedone



ORIENTADOR

Dedico este trabalho ...

Aos meus filhos, FERNANDO e MARINA, porque são meus filhos e são os filhos mais maravilhosos do mundo.

A ANGÉLICA, minha querida e muito querida esposa.

Aos meus pais, IZOLINA e URSULINO, porque são meus pais e eu os admiro muito.

A você, MÁRCIA, porque é minha irmã e eu gosto de você.

AGRADECIMENTOS

Ao PROF. DR. JOSÉ ARISTODEMO PINOTTI, por todas as oportunidades que me proporcionou, entre elas a de estar na Universidade e de trabalhar com programas de prevenção do câncer do colo uterino.

À DRA. NADIR OYAKAWA, cara amiga e colega de trabalho. Valiosa a sua colaboração, sem a qual a realização deste trabalho teria se tornado muito mais difícil.

Ao PROF. DR. ALOÍSIO JOSÉ BEDONE, caro orientador que, pela sua amizade e forma de ser, proporcionou-me chegar ao fim sentindo-me tranqüilo e seguro.

Ao PROF. DR. ANÍBAL FAUNDES, pois o seu incentivo, apoio e orientação muito contribuíram para concluir este trabalho e aprimorar a forma de apresentar esta tese. O conhecimento que me transmitiu sempre me será útil.

Aos estatísticos MARIA HELENA DE SOUZA e SÉRGIO VERA SCHNEIDER.

Aos profissionais do Serviço de Processamento de Dados, em especial ao REINALDO CÚRCIO e LUÍS AUGUSTO.

A LOURDES APARECIDA MARQUES, médica e pesquisadora do Hospital "A. C. Camargo", responsável pela viabilização das primeiras análises dos dados.

A todos os docentes e residentes do Departamento de Tocoginecologia da FCM-UNICAMP que neste período atuaram no Ambulatório de Oncologia Ginecológica.

As funcionárias da Secretaria do Ambulatório de Oncologia Ginecológica, em especial à ÂNGELA.

A equipe de enfermagem, assistentes sociais e psicólogas que atuaram durante este período no Ambulatório de Oncologia Ginecológica.

A LÚCIA, SANDRA, CLARICE e CARLOS DIAS pelo que realizaram, de forma direta e indireta, tornando mais fácil a conclusão deste trabalho.

Aos profissionais da ASTEC do CAISM, por todo o trabalho que realizaram, em especial SUELI, ISABEL, NÉDER, ROSÁRIO e FERNANDA.

As mulheres que anonimamente possibilitaram este trabalho - meu maior respeito.

A todas as pessoas que de alguma forma participaram, com sugestões, críticas ou palavras de incentivos.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

RESUMO

	Pág.
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Epidemiologia da Neoplasia do Colo Uterino	4
1.2. Papiloma Vírus Humano	11
1.3. Prevenção do Câncer do Colo Uterino	15
2. OBJETIVOS	23
2.1. Objetivo Geral	24
2.2. Objetivos Específicos	24
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	26
3.1. Casuística	28
3.2. Metodologia e Processamento dos Dados	31
3.3. Variáveis Estudadas	33
3.4. Plano de Análise	41
3.5. Análise Estatística	43
3.6. Aspectos Éticos	45
4. RESULTADOS	46
4.1. Associação com as Fases Evolutivas da Neoplasia do Colo Uterino	47
4.1.1. Idade	47

4.1.2. Idade ao Início da Atividade Sexual	53
4.1.3. Tempo de Atividade Sexual	55
4.1.4. Número de Parceiros Sexuais	61
4.1.5. Análise Multivariada	62
4.2. Associação da Idade ao Início da Atividade Sexual e do Número de Parceiros Sexuais com a Idade e o Tempo de Atividade Sexual	63
4.2.1. Idade ao Início da Atividade Sexual	63
4.2.2. Número de Parceiros Sexuais	71
5. DISCUSSÃO	75
5.1. Teoria da Carcinogênese por Múltiplos Estágios	78
5.2. Prevenção do Câncer do Colo Uterino	86
5.3. Infecção por Papiloma Vírus Humano	94
5.4. Duração das Fases Evolutivas da Neoplasia do Colo Uterino	95
5.5. Análise das Classificações das Lesões Intra-Epiteliais .	98
5.6. Considerações Finais	102
6. CONCLUSÕES	104
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	107
8. ANEXOS	119

ABSTRACT

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AD	Ano do diagnóstico
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CIS	Carcinoma "in situ"
DA	Displasia acentuada
DL	Displasia leve
DM	Displasia moderada
DNA	Ácido desoxirribonuclêico
EIA ou E-IA	Carcinoma invasor estágio clínico E-Ia
EIB ou E-IB	Carcinoma invasor estágio clínico E-Ib
EI ou E-I	Carcinoma invasor estágio clínico E-Ia e E-Ib juntos
EII ou E-II	Carcinoma invasor estágio clínico E-II
EIII/IV ou E-III/IV	Carcinoma invasor estágio clínico E-III e E-IV juntos
EP	Erro padrão
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia / International Federation of Gynecology and Obstetrics
HPV	Papilomavírus Humano
IARC	International Agency for Research on Cancer
IAS	Idade ao início da atividade sexual
ID	Idade ao diagnóstico

N	Número de casos
NIC	Neoplasia intra-epitelial cervical
NIC I	Neoplasia intra-epitelial cervical grau I
NIC II	Neoplasia intra-epitelial cervical grau II
NIC III	Neoplasia intra-epitelial cervical grau III
NP	Número de parceiros sexuais
NS	Estatisticamente não-significativo
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Valor de significância estatística
SES-SP	Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo
SPSS/PC	Statistical Package for Social Sciences para Personal Computers
TAS	Tempo de atividade sexual
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
WHO	World Health Organization
%	Porcentagem Por cento
χ^2	Qui-quadrado

RESUMO

O uso da idade como parâmetro exclusivo para estabelecer quando as mulheres deveriam iniciar os controles para a prevenção do câncer do colo uterino é questionado. Com o objetivo de analisar esta questão, realizou-se um estudo observacional-transversal com 1326 mulheres com infecção por Papilomavírus Humano (HPV) e 2471 com neoplasia do colo uterino, de displasia leve a carcinoma invasor E-III/IV. A associação da idade, idade da primeira relação sexual, tempo de atividade sexual ao diagnóstico e número de parceiros sexuais da mulher com a história natural desta neoplasia foi analisada. Os resultados mostraram que o diagnóstico das fases evolutivas da neoplasia do colo uterino associaram-se mais com o tempo de atividade sexual ao diagnóstico do que a idade, e não se associaram com a idade da primeira relação sexual e nem com o número de parceiros sexuais. À medida que a idade da primeira relação sexual aumentou, a partir do período mais inicial da adolescência, a idade ao diagnóstico aumentou para todas as fases evolutivas. O período de latência, considerado como o tempo de atividade sexual ao diagnóstico, não alterou em função da idade da primeira relação sexual para a infecção por HPV, as neoplasias intra-epiteliais e o carcinoma invasor E-I. A idade ao diagnóstico e o período de latência não se associaram com o número de parceiros sexuais. A conclusão foi que a idade da primeira relação sexual é um marco epidemiológico da carcinogênese do epitélio cervical e o tempo de atividade sexual pode ser utilizado como um parâmetro para

definir quando as mulheres deveriam iniciar os controles para a prevenção do câncer do colo uterino. As evidências mostram que o tempo de atividade sexual permite selecionar uma população de mulheres mais homogênea em termos de risco para esta neoplasia do que o uso apenas da idade. Conseqüentemente, o uso do tempo de atividade sexual permitiria aumentar a taxa de detecção sem aumentar os custos.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Poucas neoplasias têm sido objetos de um processo de análises e estudos tão dinâmico e intenso como o carcinoma do colo uterino. O volume de informações acumulado sobre esta enfermidade já é grande, e a cada novo conhecimento adquirido está associada a perspectiva de que há muito mais por saber.

Um marco importante do conhecimento do carcinoma do colo uterino foram os estudos de PAPANICOLAOU & TRAUT (1943), que demonstraram, em esfregaços citológicos vaginais, a presença de células atípicas, sem características evidentes de malignidade, mas que julgaram ser modificações malignas incipientes. A partir daí teve início o diagnóstico e o estudo das formas iniciais da neoplasia do colo uterino, uma vez que, até aquele momento, praticamente só se diagnosticava o carcinoma invasor clinicamente manifesto.

Desde então, outros autores passaram a estudar e a descrever as formas iniciais da neoplasia do colo uterino. BRIGGS (1979) fez uma revisão das diferentes designações que receberam as formas não-invasoras da neoplasia do colo uterino, tais como: epitélio atípico; hiperatividade das células basais; hiperplasia;

anaplasia; metaplasia pré-cancerosa; metaplasia com atipicalidade; discariose; hiperplasia epitelial atípica.

O termo "displasia" foi introduzido por REAGAN, SIEDEMANN, SARACUSA (1953), tendo sido adequadamente definido em 1961, no "I International Congress of Exfoliative Cytology" (WIED, 1962). RICHART (1967b) propôs a denominação de "Neoplasia Intra-Epitelial Cervical" (NIC) para a fase pré-invasora da neoplasia do colo uterino, subdividindo-a em três graus.

Mais recentemente, num "workshop" financiado pelo "National Cancer Institute" - Estados Unidos, definiu-se o Sistema de Bethesda, que propõe apenas duas denominações para as lesões intra-epiteliais a seguir: "lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau", que inclui as alterações celulares associadas com o Papiloma Vírus Humano e a displasia leve (NIC I); "lesão intra-epitelial escamosa de alto grau", que inclui a displasia moderada (NIC II), a displasia acentuada e o carcinoma "in situ" (NIC III) (NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP, 1989).

O conhecimento clínico e epidemiológico acumulado aponta que a fase intra-epitelial é uma etapa de grande importância na história natural do carcinoma epidermóide do colo uterino, já que representa o processo inicial das transformações malignas do epitélio. Precedendo a fase intra-epitelial, há vários fatores epidemiológicos e patogênicos hoje melhor conhecidos. Sucedendo

esta fase, há o carcinoma epidermóide invasor do colo uterino, que está associado a altos índices de morbidade e mortalidade.

1.1. Epidemiologia da Neoplasia do Colo Uterino

O carcinoma do colo uterino é uma doença importante do ponto de vista de saúde pública, pois as taxas de incidência e mortalidade são normalmente altas em regiões ou países menos desenvolvidos, além de ser uma causa de óbito evitável (WHO, 1982).

No Brasil, de acordo com estatísticas de mortalidade do Ministério da Saúde de 1987, dentre as neoplasias malignas e considerando apenas a população feminina, o carcinoma do colo uterino foi a primeira causa de óbito na região Norte e a segunda causa nas regiões Nordeste e Centro-Oeste. Nas regiões Sul e Sudeste, o carcinoma do colo uterino foi a quarta causa, ficando atrás das neoplasias malignas da mama, estômago e pulmão (BRASIL-MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1992).

A medida que países ou regiões foram desenvolvendo e/ou organizando seus sistemas de saúde, que quase sempre continham ações de prevenção do câncer do colo uterino, observou-se que as taxas de incidência e mortalidade por essa causa foram decrescendo.

Na província de Colúmbia Britânica do Canadá, em 1949, iniciou-se um programa para detectar carcinoma pré-invasor do colo uterino no contexto de um sistema de saúde em contínuo aprimoramento. Como resultado, entre 1955 e 1985, a incidência do carcinoma epidermóide clinicamente invasor reduziu em 78% e a mortalidade em 72% (ANDERSON et al., 1988).

Inúmeros estudos epidemiológicos têm mostrado considerável associação entre o risco para o carcinoma do colo uterino e a atividade sexual. As evidências indicam que esta neoplasia ocorre quase que exclusivamente em mulheres que têm ou tiveram atividade sexual, ainda que seja difícil fazer um estudo conclusivo sobre este aspecto (SKRABANEK, 1988; GRIFFITHS, 1991). Alguns estudos caso-controle encontraram mulheres virgens entre os controles e nenhuma entre os casos (ROTKIN, 1967; HERRERO et al., 1990).

É notório que a maioria dos fatores de risco identificados está relacionada direta ou indiretamente com a atividade sexual, dos quais destacam-se: idade ao início da atividade sexual; número de parceiros sexuais da mulher e do homem; tipo e tempo de uso de vários métodos anticoncepcionais; idade do primeiro parto; número de partos; história de doenças venéreas (ROTKIN, 1967; ROTKIN & CAMERON, 1968; GRAHAM & SCHOTZ, 1979; HARRIS et al., 1980; CABEZAS, RODES, VALDES 1985; CLARKE et al., 1985; FUJIMOTO et al., 1985; LA VECCHIA et al., 1986; ZUNZUNEGUI,

1986; BRINTON et al., 1989; BROCK et al., 1989; CUZICK et al., 1989; DONNAN et al., 1989; KJAER et al., 1989; PARAZZINI et al., 1989; SLATTERY et al., 1989; CUZICK et al., 1990; HERRERO et al., 1990; JONES et al., 1990; KJAER et al., 1992; PARAZZINI et al., 1992). Vários destes autores chegaram a postular que o carcinoma epidermóide do colo uterino seria uma doença sexualmente transmissível.

Um aspecto muito estudado da atividade sexual é a idade de seu início. Diversos autores mostraram que o início mais precoce da atividade sexual está correlacionado com maior número de parceiros e que ambas variáveis atuam como fator de risco independente, ainda que em alguns destes estudos a idade ao início da atividade sexual tenha tido uma influência menos expressiva (CLARKE et al., 1986; LA VECCHIA et al., 1986; BRINTON et al., 1987; BROCK et al., 1989; CUZICK et al., 1989; DONNAN et al., 1989; PARAZZINI et al., 1989; HERRERO et al., 1990).

Alguns autores, para explicar por que o início mais precoce da atividade sexual poderia atuar como fator de risco independente, adotam a possibilidade de que a imaturidade biológica do epitélio do colo uterino, associada ao prolongado processo metaplásico que ocorre nas adolescentes sexualmente ativas, aumentaria a suscetibilidade das células em maturação à incorporação e ação de agentes carcinogênicos veiculados pela relação sexual (ROTKIN & CAMERON, 1968; GOTTARDI et al., 1984;

MOSCICKI et al., 1989). Como conseqüência à incorporação, poderia ocorrer ou ser favorecida a ocorrência da mutagênese celular. Uma de suas expressões citológicas e histológicas poderia ser uma neoplasia intra-epitelial (SINGER, 1975).

Dá-se muita importância à metaplasia do epitélio do colo uterino porque a maioria das lesões neoplásicas intra-epiteliais localizam-se na zona de transformação (BURGHARDT & ÖSTÖR, 1983). O processo metaplásico que dá origem à zona de transformação não está ainda bem entendido. Acredita-se que o epitélio metaplásico seja formado pela proliferação e gradual transformação das chamadas células subcolunares, com progressiva substituição do epitélio colunar.

Também se admite que a atividade sexual seja um fator que atue no início da carcinogênese do epitélio do colo uterino, devido à semelhança dos fatores de risco relacionados com os hábitos sexuais das fases intra-epiteliais e invasoras desta neoplasia (PARAZZINI et al., 1992).

Assim, com base no conhecimento epidemiológico atual, é admissível considerar que a atividade sexual seja um fator primário, e que a idade de seu início separa um período em que praticamente não ocorre carcinoma do colo uterino de um período em que passa a ocorrer. É admissível supor que deva haver algum agente, indispensável ou importante para a iniciação do processo

carcinogênico desta neoplasia, que é transferido para o epitélio do colo uterino através da relação sexual.

O intervalo entre o início do processo carcinogênico e o aparecimento da neoplasia tem sido chamado de período de latência. Em estudos experimentais, o período de latência pode ser determinado com precisão, pois o momento de contato com os agentes carcinogênicos é conhecido e há uma sistemática estabelecida para detectar o aparecimento da neoplasia.

Em humanos, é difícil identificar o momento em que o agente ou possíveis agentes carcinogênicos são incorporados à estrutura celular. As neoplasias do pulmão relacionadas com atividade ocupacional são responsáveis pelos principais estudos sobre o período de latência de neoplasias em humanos, isto porque é possível identificar com maior precisão o momento de contato com algum agente carcinogênico conhecido, por exemplo o asbesto, amianto, etc. (DAY, 1984).

Nos poucos estudos identificados na literatura analisando o período de latência da neoplasia do colo uterino, os autores consideraram a primeira relação sexual como o momento de iniciação do processo que resultaria nesta neoplasia e, portanto, o tempo de atividade sexual ao diagnóstico foi considerado como período de latência (ROTKIN, 1967; WRIGHT & RIOPELLE et al., 1984; HERRERO et al., 1990).

ROTKIN (1967) observou uma tendência decrescente do período de latência à medida que aumentou a idade da primeira relação sexual, porém o autor não utilizou métodos estatísticos que controlassem possíveis fatores confundidores nem que demonstrassem significância na diferença observada.

WRIGHT & RIOPELLE (1984) analisaram a idade ao início da atividade sexual e a idade ao diagnóstico em 747 mulheres com NIC. Os autores não observaram variação estatisticamente significativa do período de latência entre os grupos de mulheres com diferentes idades ao início da atividade sexual.

LA VECCHIA et al. (1986) realizaram um estudo caso-controle com 206 portadoras de NIC e 327 portadoras de carcinoma invasor do colo uterino, observando forte associação do tempo de atividade sexual com o risco desta 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 carcinoma invasor, nestas mesmas condições, o risco foi 33,65 vezes maior nas mulheres com 30 anos de vida sexual em comparação às mulheres com menos de 20 anos ($p < 0,001$).

HERRERO et al. (1990), num estudo caso-controle de mulheres de quatro países da América Latina (México, Panamá, Costa

Rica e Colômbia), identificaram o início mais precoce da atividade sexual como um fator de risco independente. Todavia, os autores questionaram se o efeito da idade à primeira relação sexual foi devido a uma particular vulnerabilidade do epitélio jovem ou porque as mulheres que iniciam mais precocemente a atividade sexual apresentam maior tempo de exposição a agentes carcinogênicos relacionados com o coito. Na tentativa de avaliar essas possibilidades, os autores estimaram o risco em relação à idade ao diagnóstico e ao período de latência. Concluíram que o efeito do período de latência é independente da idade ao diagnóstico e que não foram observadas evidências de que maior tempo de exposição a agentes carcinogênicos poderia explicar a associação de risco com a idade à primeira relação sexual.

Portanto, o conhecimento que se tem sobre o tempo de atividade sexual ou período de latência da neoplasia do colo uterino é restrito, mas aponta para uma forte associação de risco com esta neoplasia, independentemente da idade ao início da atividade sexual e da idade ao diagnóstico da neoplasia.

1.2. Papiloma Vírus Humano

Outro aspecto que tem sido muito estudado e sobre o qual vem sendo acumuladas evidências é a associação entre a infecção por Papiloma Vírus Humano (HPV) e a neoplasia do colo uterino.

ZUR HAUSEN et al. (1974) sugeriram que o HPV poderia exercer um importante papel etiológico na neoplasia cervical. MEISELS, FORTIN, ROY (1977) publicaram um artigo no qual se reportaram à presença do HPV em lesões precursoras do câncer do colo uterino e identificaram achados citológicos, histológicos e colposcópicos que poderiam estar correlacionados com este vírus.

JENSON et al. (1980) e SHAH et al. (1980) desenvolveram uma reação de imunoperoxidase usando anticorpos contra o vírus do papiloma, tendo o capsídeo como antígeno, o que possibilitou aos investigadores identificar o vírus em lesões do trato genital e confirmar o estudo de MEISELS e outros. Ao mesmo tempo, GISSMANN & ZUR HAUSEN (1980) identificaram HPV em carcinoma escamoso invasor do colo uterino. DE VILLIERS, GISMANN, ZUR HAUSEN (1981) conseguiram produzir quantidades relativamente grandes de DNA de HPV, o que permitiu caracterizá-los com base no genoma viral. (Os HPV são nomeados por números de acordo com a ordem cronológica de sua identificação.)

Já foram identificados pelo menos 23 tipos de HPV que podem infectar o trato genital inferior da mulher ou do homem (WRIGHT & RICHART, 1990). Destes, os tipos 6 e 11 são comumente encontrados nas verrugas acuminadas, e os tipos 16, 18, 31, 33, 35 e 42 são encontrados no câncer cervical (RICHART, 1987).

Os fatores de risco das lesões por HPV e do câncer do colo uterino assemelham-se, além do próprio HPV ser identificado como um fator de risco para esta neoplasia (SYRJÄNEN et al., 1984; REEVES et al., 1989a; LEY et al., 1991). CUZICK et al. (1990), controlando possíveis fatores de risco associados, observaram que a história pregressa de verruga genital esteve significativamente associada a todos os graus de NIC, tendo sido estimado um risco relativo de 8,37, 7,07 e 3,4 respectivamente para NIC I, II e III.

Também são altas as taxas de diagnóstico de alguma forma de NIC em mulheres que inicialmente apresentaram exame citológico sugestivo de infecção por HPV (coilocitose). BRUX et al. (1983) observaram progressão para NIC da infecção por HPV diagnosticada pela citologia em 26 (8%) de 314 mulheres, num intervalo de até 18 meses. MITCHELL, DRAKE, MEDLEY (1986) observaram progressão em 113 (13,6%) de 846 mulheres em até seis anos de seguimento, sendo que foram diagnosticados 30 casos de carcinoma "in situ", quando o esperado seria 1,9 casos, de acordo com dados da população geral, o que corresponde a um risco relativo de 15,6. SYRJÄNEN et al. (1988), num estudo prospectivo, verificaram que 14 de 343 (4%)

mulheres progrediram para carcinoma "in situ" (CIS) com seguimento médio de 18 meses, e 69 de 508 (13,6%) mulheres, com seguimento médio de 35 meses.

Resumindo, RICHART (1987) identificou 12 evidências relacionando a infecção por HPV à gênese da neoplasia escamosa do trato genital, a saber:

- 90% a 95% dos casos de câncer escamoso do colo uterino contêm HPV;
- A maioria das linhas celulares de cultura de tecidos derivadas do câncer do colo uterino contêm HPV;
- Presumíveis precursores do carcinoma escamoso do colo uterino contêm HPV em 90% dos casos;
- HPV dos tipos 6 e 11 raramente são encontrados no carcinoma escamoso do colo uterino, mas são encontrados em verrugas acuminadas e no condiloma plano;
- HPV dos tipos 6 e 11 estão associados com poliploidia, figuras mitóticas normais e mitoses tripolar;
- HPV dos tipos 16, 18 e outros do grupo de risco intermediário são encontrados no carcinoma escamoso do colo uterino;
- HPV dos tipos 16 e 18 são encontrados em lesões precursoras do carcinoma escamoso;
- As lesões induzidas por HPV dos tipos 16 e 18 são aneuplóides e contêm figuras mitóticas anormais;
- HPV dos tipos 16 e 18 consistentemente resultam em integração do DNA viral no genoma da célula-hóspede;

- O DNA do HPV que é integrado ao genoma das células é ativamente transcrito nas células do carcinoma escamoso do colo uterino;
- Ceratinócitos humanos transfectados "in vitro" com HPV do tipo 16 têm duração de vida aumentada;
- Lesões induzidas por HPV constituem um importante fator de risco para o carcinoma invasor do colo uterino.

Assim, progressivamente têm sido acumuladas evidências clínicas, epidemiológicas, morfológicas e biológicas de que o HPV está fortemente associado às neoplasias escamosas do trato genital feminino, ainda que faltem provas definitivas para se estabelecer uma relação causal (MUÑOZ, BOSCH, KALDOR, 1988).

Portanto, parece provável a hipótese de que a infecção por HPV pode ser uma etapa do processo inicial do desenvolvimento da neoplasia do colo uterino.

1.3. Prevenção do Câncer do Colo Uterino

A prevenção do câncer do colo uterino é considerada uma atividade da área de saúde pública cujo objetivo é detectar, na população de risco, esta neoplasia na fase assintomática, quando pode ser tratada satisfatoriamente, reduzindo assim a sua morbidade e mortalidade.

As normas para a prevenção do câncer do colo uterino têm como objetivo orientar as ações preventivas a fim de obterem alta efetividade com o menor custo possível, mas variam entre diferentes países e instituições atuantes em Oncologia. A definição da população-alvo da prevenção do câncer do colo uterino é um componente importante destas normas, sobretudo para programas populacionais.

A Canadian Cancer Society e a American Cancer Society propõem que se inicie a prevenção aos 18 anos nas mulheres que são ou foram sexualmente ativas (CANADIAN CANCER SOCIETY, 1989; FINK, 1991).

O Indian Council of Medical Research propôs, atualmente, que na Índia se ofereça apenas um controle durante a vida, para todas as mulheres aos 45 anos de idade. Esta proposição tem como base o conhecimento epidemiológico da neoplasia do colo uterino na

Índia e em outros países, o número de casos de câncer do colo uterino evitáveis, o número de anos de vida das mulheres que podem ser salvas com a prevenção, o custo da prevenção e os recursos disponíveis (PRABHAKAR, 1992).

Na Irlanda preconiza-se a prevenção para as mulheres na faixa de 25 a 69 anos; na Suécia, 30 a 49 anos; na Noruega, 25 a 60 anos; na Holanda, 35 a 55 anos; na Dinamarca, 23 a 59 anos; na Nova Zelândia, 20 a 70 anos; e na Austrália, 18 a 70 anos (DAY, 1989; TINGA et al., 1990; PAUL et al., 1991; LYNAGE et al., 1992; WARD & SANSON-FISHER, 1992).

Na Finlândia, a prevenção do câncer do colo uterino iniciou-se em meados da década de 60 e tornou nacional no início da década de 70, cobrindo as mulheres de 30 a 55 anos. Houve importante redução da incidência do carcinoma invasor e da mortalidade causada por esta neoplasia. Atualmente, preconiza-se a prevenção para as mulheres entre 25 e 60 anos, com controles a cada cinco anos (LOUHIVUORI, 1991).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza que, de forma ideal, se os recursos forem suficientes, os controles podem começar aos 25 anos, pois reduzir ainda mais a idade para iniciar a prevenção aumenta significativamente os custos, com discreta redução adicional na incidência do carcinoma invasor (WHO, 1988). A medida que os recursos disponíveis são mais escassos, deve-se

aumentar o intervalo entre os controles e restringir a faixa etária das mulheres que devem fazer prevenção.

Assim, em países ou regiões onde os recursos são muito limitados, a OMS preconiza que deva ser controladas todas as mulheres uma vez durante a vida, ao redor dos 40 anos. Esta preconização deve-se ao fato de que a melhor relação custo-benefício da prevenção do câncer do colo uterino ocorre nestas condições. Ao redor dos 40 anos é esperado que se obtenha alta taxa de detecção de displasia acentuada e CIS, curáveis na sua totalidade, e de carcinoma invasor inicial, cuja cura é possível na maioria dos casos. Por sua vez, nesta faixa etária ainda seria baixa a incidência do carcinoma invasor em estádios mais avançados, que efetivamente pode levar ao óbito (WHO, 1988). Esta preconização baseou-se num estudo que envolveu oito países (WHO, 1986).

No Brasil, o Ministério da Saúde, em 1988, adotou a norma da OMS que propõe controlar as mulheres entre 25 e 60 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1988). De forma similar, a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo adotou como norma, a partir de 1989, controlar com periodicidade bienal as mulheres entre 25 e 60 anos (SÃO PAULO, 1991a).

Tem havido resistência, principalmente pelos médicos, em aceitar essas normas e excluir as mulheres mais jovens da prevenção do câncer do colo uterino. É fácil comprovar este fato ao

observar que, em 1991, os serviços públicos de saúde do Estado de São Paulo, excluídos os serviços do município de São Paulo, realizaram 937.248 exames colpocitológicos, sendo que 23,9% em mulheres com menos de 25 anos (SÃO PAULO, 1991b) e, conseqüentemente, abaixo da faixa etária da população-alvo definida pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, pelo Ministério da Saúde e pela OMS. Os médicos justificam que é importante controlar as mulheres mais jovens que iniciaram a atividade sexual.

Ainda que as evidências sejam de que as mulheres têm iniciado a atividade sexual mais precocemente, são poucos os estudos epidemiológicos que comprovam este 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.

Numa pesquisa realizada pela BEMFAM-Sociedade Civil Bem-Estar Familiar, entre 1989 e 1990, constatou-se que 62% das mulheres no Rio de Janeiro e 55% em Curitiba iniciaram a atividade sexual antes de completar 18 anos. A idade média da primeira relação sexual pré-marital encontrada para os jovens com experiência sexual foi de 16,8 anos e 16,9 anos, respectivamente no Rio de Janeiro e São Paulo, e foi de 17,2 anos em Curitiba e em Salvador (BEMFAM, 1992).

A medida que o impacto da prevenção do câncer do colo uterino tem sido avaliado em diferentes países ou regiões, tem havido conclusões divergentes em relação à idade que a mulher deve iniciar a prevenção desta neoplasia.

Assim, em estudos que avaliaram a prevenção a partir de dados populacionais e o impacto medido através da variação da incidência do carcinoma invasor do colo uterino e/ou da taxa de mortalidade, as conclusões foram de que não é importante controlar as mulheres nas faixas etárias mais jovens (FIELDS, RESTIVO, BROWN, 1976; WHO, 1988; KOOPMANSCHAP et al., 1990; PARAZZINI et al., 1990).

Por outro lado, quando a avaliação foi baseada em amostras compostas de mulheres jovens, sem considerar faixas etárias mais altas, e a análise baseou-se na frequência relativa ou na incidência, chegou-se a conclusões de que é importante controlar as mulheres jovens (SNYDER et al., 1976; SADEGHI, HSIEH, GUNN, 1984; BENMOURA, SPERANDEO, DUPREZ, 1986; DEVESA et al., 1989; LEVI et al., 1989).

Em países onde a prevenção do câncer do colo uterino existe há décadas com nível razoável de controle, tem sido observado que a incidência do CIS e/ou a mortalidade não têm diminuído nas faixas etárias mais jovens como nas faixas etárias mais altas (PARKIN, NGUYEN-DINH, DAY, 1985; CARMICHAEL et al.,

1986; LAARA, DAY, HAKAMA, 1987; ROBERTSON & WOODEND, 1992). Também tem sido observado que as taxas de lesões pré-invasivas moderadas e graves têm aumentado nas mulheres mais jovens (MITCHELL & MEDLEY, 1990; SIGURDSSON, 1993). Admite-se que estes resultados tenham ocorrido porque as mulheres estão iniciando a atividade sexual mais precocemente e porque a cobertura da prevenção nas mulheres mais jovens é menor.

Em resumo, as normas que definem a população-alvo da prevenção do carcinoma do colo uterino, quase em unanimidade, têm como referenciais a idade da mulher ou apenas se a mulher já teve relação sexual, sem considerar o tempo de atividade sexual. Os estudos que serviram de base às normas propostas pela OMS analisaram como variáveis a cobertura populacional, periodicidade dos controles e idade das mulheres, porém não foram consideradas variáveis relacionadas com a atividade sexual (WHO, 1986).

Em decorrência dessas normas, seguramente haverá mulheres com a mesma idade fazendo prevenção, mas com tempos de atividade sexual diferentes, ou seja, com riscos diferentes (LA VECCHIA et al., 1986). Tomando como exemplo a norma da OMS, pode ocorrer que mulheres com menos de 25 anos, mas que iniciaram atividade sexual muito precocemente, fiquem fora da população-alvo da prevenção, enquanto que outras, com mais de 25 anos, mas que recém-iniciaram a atividade sexual, sejam incluídas.

Ainda, a vasta literatura sobre a epidemiologia da neoplasia do colo uterino refere-se, sobretudo, à análise de fatores de risco. É reconhecida a importância que tem o número de parceiros sexuais e a idade ao início da atividade sexual da mulher como fatores de risco para a neoplasia do colo uterino. Entretanto, pouco se sabe sobre a influência que podem exercer sobre o período de latência das fases evolutivas desta neoplasia.

Isso significa que a idade da mulher pode não ser um parâmetro normativo suficiente para definir quando as mulheres devem começar a fazer os controles preventivos. Considerando as evidências de que a neoplasia do colo uterino está fortemente associada com a atividade sexual, questiona-se se há parâmetros relacionados à atividade sexual que poderiam servir para definir a população-alvo dos programas de prevenção do carcinoma do colo uterino, indicando quando os controles devem ser iniciados.

Este estudo analisou a associação da idade ao início da atividade sexual e do número de parceiros sexuais com a idade ao diagnóstico e com o período de latência da neoplasia do colo uterino, e a associação destas variáveis com o diagnóstico desta neoplasia, desde a displasia leve até o carcinoma invasor E-III/IV, tendo sido incluído também a infecção por HPV.

Espera-se, com os resultados deste estudo, contribuir para o melhor conhecimento da epidemiologia e da história natural da neoplasia do colo uterino, relativamente à atividade sexual da mulher. Visa-se oferecer subsídios de fácil aplicabilidade e que permitam melhor selecionar ou definir a população-alvo para a prevenção desta neoplasia. Como consequência, seria possível obter uma melhor relação custo-benefício e diminuir as divergências do entendimento normativo entre gerentes e executores da prevenção do carcinoma do colo uterino.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Estudar a influência da idade ao início da atividade sexual e do número de parceiros sexuais da mulher na história natural da neoplasia do colo uterino e a sua importância para a prevenção do câncer do colo uterino.

2.2. Objetivos Específicos

2.2.1. Analisar e hierarquizar a associação entre as fases evolutivas da neoplasia do colo uterino e a infecção por HPV com a idade ao diagnóstico, idade ao início da atividade sexual, tempo de atividade sexual e número de parceiros sexuais da mulher;

2.2.2. Avaliar a influência do início da atividade sexual durante a adolescência sobre a idade ao diagnóstico e sobre o tempo de latência das lesões neoplásicas do colo uterino;

2.2.3. Avaliar a influência do número de parceiros sexuais sobre a idade ao diagnóstico e sobre o tempo de latência das lesões neoplásicas do colo uterino e da infecção por HPV;

2.2.4. Identificar parâmetros relacionados com a atividade sexual da mulher que possam servir de subsídios à normatização das ações de prevenção do carcinoma do colo uterino;

2.2.5. Analisar como a infecção por HPV associa-se com a neoplasia do colo uterino em função das variáveis em estudo.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este foi um estudo observacional-transversal retrospectivo, cujo projeto foi elaborado em 1984. A proposta central era avaliar a importância que a idade ao início da atividade sexual poderia ter no período de latência da neoplasia do colo uterino.

O estudo foi realizado com pacientes atendidas no Ambulatório de Oncologia Ginecológica do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas-FCM da Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP. Este Ambulatório, a partir de novembro de 1985, integrou-se à Área de Oncologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM).

O Ambulatório de Oncologia Ginecológica é um serviço especializado de referência para o município de Campinas e região. Recebe pacientes com colpocitologia alterada, oriundas do Programa de Prevenção do Câncer do Colo Uterino, e pacientes com diagnóstico ou suspeita diagnóstica de qualquer doença neoplásica do aparelho genital feminino. Entre 1985 e 1988, por interesse científico, os centros de saúde desta região foram orientados a encaminhar para este Ambulatório as mulheres com diagnóstico ou suspeita de infecção por HPV, clínica, citológica ou histológica.

Atuam neste Ambulatório docentes e residentes do segundo e terceiro ano do Departamento de Tocoginecologia da FCM-UNICAMP.

3.1. Casuística

Pretendeu-se incluir no estudo um grande número de casos para que fosse possível avaliar de forma adequada e consistente a associação de variáveis epidemiológicas com a história natural da neoplasia do colo uterino. Para tal, desenvolveu-se um arquivo informatizado que continha apenas as informações consideradas essenciais.

De um total de 7.276 mulheres registradas neste arquivo informatizado, 2.744 foram excluídas deste estudo com base nos critérios de inclusão e exclusão ou porque foram atendidas fora do período de coleta de dados; outras 635 porque, apesar de apresentar inicialmente uma colpocitologia oncótica alterada, a investigação diagnóstica subsequente não revelou diagnóstico neoplásico do colo uterino ou infecção por HPV.

Foram incluídas nessa análise, portanto, 3.897 mulheres admitidas no Ambulatório de Oncologia Ginecológica entre 12 de maio de 1965 a 31 de março de 1989, tendo sido coletados os dados de

janeiro de 1985 a junho de 1989. As mulheres admitidas no Ambulatório antes de janeiro de 1985 foram incluídas no projeto à medida que retornaram para controles ou após revisão do prontuário médico. Todas as demais foram incluídas à medida que o diagnóstico foi sendo estabelecido, correspondendo a 75,5% da casuística. A Tabela 1 mostra a distribuição das mulheres com base no ano do diagnóstico.

Tabela 1. Distribuição porcentual das mulheres por ano do diagnóstico (AD), segundo o diagnóstico

A D (ano)	HPV	DL	DM	DA	CIS	EIA	EIB	EII	EIII/IV
1965-79	0,23	4,62	3,78	4,71	13,40	21,59	10,90	12,50	7,83
1980-84	7,62	19,33	14,89	21,01	26,03	37,50	28,85	25,46	27,02
1985-89	92,15	76,05	81,32	74,29	60,57	40,91	60,26	62,04	65,15
N	1326	239	423	277	776	88	156	216	396

1965-79 = 241 mulheres 1980-84 = 710 mulheres 1985-89 = 2.946 mulheres

Os critérios de inclusão foram:

1- Mulheres com o diagnóstico exclusivo de infecção por HPV, com base no exame colpocitológico e/ou histológico e/ou quando apresentaram lesões clinicamente caracterizadas como condiloma acuminado, localizadas no aparelho genital externo, períneo ou região perianal;

2- Mulheres com o diagnóstico neoplásico de displasia, carcinoma "in situ" ou invasor do colo uterino, com base no exame histológico;

Foram excluídas as mulheres que não completaram a avaliação propedêutica proposta. As mulheres com lesão causada por HPV associada a qualquer forma de displasia ou carcinoma do colo uterino foram incluídas neste estudo apenas com base no diagnóstico neoplásico.

3.2. Metodologia e Processamento dos Dados

As mulheres com diagnóstico de infecção por HPV foram submetidas ao exame ginecológico, vulvosopia, colposcopia e colpocitologia com amostras do canal cervical, ectocérvix e dos fôrnices vaginais. Sempre que identificada uma imagem suspeita sob a visão colposcópica, realizou-se biópsia. Lesões clinicamente não típicas de condiloma acuminado, hiper ou hipocrômicas, vegetantes ou apenas espessamento do epitélio, localizadas no trato genital externo, perineo ou região perianal foram biopsiadas.

Os procedimentos diagnósticos disponíveis foram, além do exame ginecológico completo, colpocitologia oncótica, colposcopia, biópsia do colo uterino e conização associada à curetagem da cavidade e do canal uterino. O estadiamento dos carcinomas invasores foi estabelecido com base no exame ginecológico completo, toque retal, urografia excretora, cistoscopia e retossigmoidoscopia.

Os dados foram revisados e coletados diretamente do prontuário médico oncológico das pacientes. O próprio revisor transcreveu as informações que serviram de base para este estudo para um livro-ata, cujas páginas foram formatadas para tal fim. As informações foram atualizadas até a paciente ter completada a execução da abordagem propedêutica proposta. Estas atividades foram

realizadas pelo investigador e por um assistente médico, com apoio administrativo da secretaria do Ambulatório.

As informações do livro-ata foram transferidas (digitadas) por profissionais da secretaria do Ambulatório de Oncologia Ginecológica para um banco de dados elaborado em DBASE. Compunham este Banco de Dados as seguintes informações:

- número do prontuário médico oncológico;
- número do prontuário médico geral;
- data de nascimento;
- data de admissão;
- diagnóstico clínico-histológico;
- número de parceiros sexuais;
- idade ao início da atividade sexual;
- data do retorno.

Realizada a consistência manual e informatizada, erros, dúvidas ou inconsistências detectadas foram corrigidos ou esclarecidos através da consulta direta ao prontuário médico oncológico ou ao retorno das mulheres no Ambulatório de Oncologia Ginecológica.

3.3. Variáveis Estudadas

3.3.1. Diagnóstico

Considerou-se como diagnóstico todos os graus de displasia do colo uterino, estádios clínicos do carcinoma do colo uterino e a infecção por Papiloma Vírus Humano (HPV). O diagnóstico foi nominado "fases evolutivas da neoplasia do colo uterino" quando interessou analisar os graus de displasia e os estádios clínicos do carcinoma, ordenados da lesão menos para a mais grave, com base no conhecimento evolutivo da neoplasia do epitélio do colo uterino. A infecção por HPV foi incluída como uma fase evolutiva que precede o aparecimento da displasia leve, tendo como base o conhecimento disponível sobre a associação do HPV com a neoplasia do colo uterino.

3.3.1.1. Infecção por papiloma vírus humano: critérios diagnósticos

- Clínico:

Presença de lesão clínica típica de condiloma acuminado descrita como lesão tumoral de crescimento exofítico, aspecto papilífero, cor cinza-pardacento.

- Citológico:

Presença de coilocitos, que são células escamosas maduras, superficiais ou intermediárias, caracterizadas pela presença de halos (espaços claros) grandes circundando núcleos anormais, aumentados de volume e hipercoreados, às vezes múltiplos. Os coilocitos podem ser encontrados isoladamente ou formando agrupamentos. Esfregaços citológicos de condiloma podem conter grandes agrupamentos de células escamosas, pequenas, queratinizadas e com núcleos hipercoreados, denominadas disqueratóticos.

- Histológico:

Presença de coilocitos nas camadas superiores do epitélio escamoso, mantendo a sua estratificação. Podem ser de três tipos: forma acuminada, que apresenta um pedículo central de tecido conjuntivo recoberto por epitélio escamoso e disposto em numerosas papilas; forma plana, que apresenta epitélio escamoso sem o aspecto papilífero e com atipia coilocitótica nas camadas mais superficiais; forma invertida, que apresenta epitélio escamoso com atipia coilocitótica de crescimento endofítico.

3.3.1.2. Neoplasia do colo uterino: critérios diagnósticos

Os diagnósticos neoplásicos foram estabelecidos com base no conjunto de procedimentos clínico-histopatológicos realizados, tendo sido considerado como diagnóstico final aquele mais grave dentre os obtidos nos exames histológicos, complementado pelo estadiamento clínico para os carcinomas invasores.

As displasias foram classificadas de acordo com os critérios adotados naquele período pelo Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, responsável pela realização dos exames histológicos.

Optou-se por usar a nomenclatura de Displasia e Carcinoma "in situ" porque a maioria dos estudos relacionados com a história natural da neoplasia do colo uterino, mesmo os mais recentes, utilizaram esta nomenclatura posto que a base de dados, em geral, tinha duas décadas ou mais. A classificação de Neoplasia Intra-Epitelial Cervical (NIC), mais recente do que a de Displasias, tem sido mais utilizada em estudos realizados na última década, como por exemplo na análise de modalidades terapêuticas.

Os carcinomas foram classificados com base no estadiamento clínico proposto pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO, 1982). O estágio clínico E-I foi subdividido em "a" e "b" para as análises em que o número de casos

foi suficiente para viabilizar a análise estatística. Analisaram-se conjuntamente as mulheres com carcinoma invasor E-III e E-IV, uma vez que o número de casos neste último estágio foi muito menor em relação aos demais, e não se identificou importância epidemiológica ou clínica que justificasse analisá-los separadamente.

Os critérios clínico-histológicos adotados para estabelecer o diagnóstico e a classificação das lesões que compõem as fases evolutivas da neoplasia do colo uterino, em ordem crescente de gravidade, foram:

- Displasia leve:

Epitélio escamoso com estratificação mantida, mas com leve desarranjo celular. Observam-se alterações nucleares leves representadas por aumento do volume, hipercromia, cromatina grosseira, pleomorfismo, contornos irregulares e nucléolos proeminentes. As células do terço inferior do epitélio não apresentam diferenciação citoplasmática e estratificação ordenada, enquanto que as células do terço médio e do superior têm graus variados de estratificação e de maturação citoplasmática. As células superficiais podem ter maturação normal e diferir das células normais apenas por apresentarem alterações nucleares. Queratinização de células isoladas é rara. Figuras de mitose são pouco frequentes, geralmente restritas ao terço inferior do epitélio, e são típicas.

- Displasia moderada:

Epitélio escamoso com perda da estratificação além do terço inferior, sem alcançar o terço superior. As células do terço superior apresentam grau variado de estratificação e de diferenciação citoplasmática. As alterações nucleares são semelhantes às observadas na displasia leve, porém mais acentuadas. Figuras de mitose podem ser observadas nos dois terços inferiores, podendo ser típicas ou atípicas.

- Displasia acentuada:

Epitélio escamoso com perda da estratificação além do terço médio, porém sem atingir toda a espessura. As alterações nucleares são mais acentuadas do que as observadas na displasia moderada, apresentando grande aumento de volume dos núcleos, intensa hiperchromia, perda da relação núcleo-citoplasma e margens citoplasmáticas não distinguíveis. Figuras de mitoses são freqüentes e encontradas geralmente no terço superior, sendo geralmente atípicas.

- Carcinoma "in situ" (CIS):

Pode conter células basalóides indiferenciadas com imagem de empilhamento nuclear. Há perda total da estratificação do epitélio escamoso. As alterações celulares são semelhantes ou mais intensas do que as observadas na

displasia acentuada. Este padrão também é designado como sendo do "tipo de células pequenas e indiferenciadas". Pode apresentar estratificação e diferenciação do epitélio com células atípicas, grandes e queratinizadas na superfície, também conhecido como do "tipo de células grandes queratinizantes". O carcinoma "in situ" pode ainda apresentar-se com aspectos citológicos e histológicos intermediários aos dois tipos descritos. A membrana basal do epitélio deve estar intacta, sem sinais de invasão do estroma subjacente.

- Carcinoma epidermóide microinvasor ou invasor E-Ia:

Carcinoma com invasão do estroma inferior a 5mm de profundidade além da membrana basal. Pode ser pouco diferenciado ou de células pequenas, bem diferenciado ou queratinizante ou moderadamente diferenciado. Estes tipos podem ocorrer na forma pura ou mista.

- Carcinoma invasor E-Ib:

Carcinoma com invasão do estroma superior a 5mm além da membrana basal, porém restrito ao colo uterino. Clinicamente, a neoplasia está restrita ao colo uterino.

- Carcinoma invasor E-II:

Carcinoma clinicamente ultrapassando os limites do colo uterino, podendo comprometer até o terço médio da vagina ou paramétrios, mas sem atingir a parede óssea.

- Carcinoma invasor E-III/IV:

Carcinoma clinicamente atingindo parede óssea ou terço inferior da vagina; presença de hidronefrose ou rim não funcionando devido à neoplasia; carcinoma presente fora da pelve verdadeira ou invadindo a mucosa da bexiga ou reto.

3.3.2. Idade: Considerou-se a diferença (anos completos) entre a data de admissão no Ambulatório e a data de nascimento da paciente. Correspondeu à idade ao diagnóstico.

3.3.3. Idade ao início da atividade sexual: Considerou-se a idade (anos completos) do primeiro coito, informação referida pela mulher e anotada no prontuário pelo médico que atendeu a paciente. Foram definidas as seguintes categorias:

- 10-14: fase mais inicial da adolescência;
- 15-17: fase intermediária da adolescência;
- 18-19: fase mais tardia da adolescência;
- ≥ 20: pós-adolescência.

3.3.4. Tempo de atividade sexual: considerou-se como a diferença (anos completos) entre a idade ao diagnóstico e a idade à primeira relação sexual da paciente. Correspondeu ao período de latência da neoplasia do colo uterino.

3.3.5. Número de parceiros sexuais: considerou-se como a somatória dos parceiros sexuais da mulher até aquele momento. Esta informação foi referida pela mulher e anotada no prontuário pelo médico que atendeu a paciente.

Para se analisar a associação entre a variável número de parceiros sexuais da mulher com a idade média ao diagnóstico e tempo de atividade sexual, as categorias definidas foram um parceiro, dois e três ou mais.

3.4. Plano de Análise

As análises foram divididas em duas partes para facilitar a sua interpretação e discussão.

3.4.1. Estudo da associação da idade, idade ao início da atividade sexual, tempo de atividade sexual e número de parceiros sexuais com as fases evolutivas da neoplasia do colo uterino

3.4.1.1. Variável dependente

- Diagnóstico.

3.4.1.2. Variáveis independentes

- Idade;
- Idade ao início da atividade sexual;
- Tempo de atividade sexual;
- Número de parceiros sexuais.

3.4.2. Estudo da associação da idade ao início da atividade sexual e do número de parceiros sexuais com a idade e o tempo de atividade sexual

Cada variável dependente foi analisada em relação às duas variáveis independentes, para cada fase evolutiva da neoplasia do colo uterino.

3.4.2.1. Variáveis dependentes

- Idade;
- Tempo de atividade sexual.

3.4.2.2. Variáveis independentes

- Idade ao início da atividade sexual;
- Número de parceiros sexuais.

3.5. Análise Estatística

Os cruzamentos foram definidos em função do que se pretendeu avaliar. Foram utilizados diferentes agrupamentos para as variáveis contínuas, visando facilitar a interpretação dos dados e adequar as características ou exigências do método empregado para análise estatística.

O Teste Qui-Quadrado foi utilizado para analisar associações de frequências entre duas variáveis. As variáveis contínuas foram agrupadas no máximo em seis categorias, com o objetivo de tornar o teste válido. A análise foi feita para cada dois diagnósticos adjacentes de acordo com as fases evolutivas da neoplasia do colo uterino. Não foi feita análise global das frequências de todos os diagnósticos, porque interessava avaliar a tendência evolutiva da neoplasia do colo uterino.

Foram calculadas as médias e os respectivos erros-padrão das variáveis idade, idade ao início da atividade sexual e tempo de atividade sexual para cada fase evolutiva da neoplasia do colo uterino e para a infecção por HPV. As médias foram comparadas duas a duas entre fases evolutivas adjacentes, utilizando-se o Teste t-Student (ARMITAGE & BERRY, 1987). Também não foi realizada a comparação global das médias destas variáveis para todos os

diagnósticos porque interessava avaliar a tendência evolutiva da neoplasia do colo uterino.

Utilizou-se a Análise de Variância a uma via para comparar as médias de idade ao diagnóstico e médias de tempo de atividade sexual até o diagnóstico entre quatro grupos de mulheres, constituídos segundo a idade ao início da atividade sexual. Análise semelhante foi feita para os três grupos constituídos segundo o número de parceiros sexuais.

Para se analisar qual ou quais variáveis estavam associadas com os grupos de diagnósticos, utilizou-se a Análise Discriminante, técnica multivariada que quantifica quanto cada variável independente explica a variável dependente (ARMITAGE & BERRY, 1987). Somente foram incluídas para Análise Multivariada as variáveis independentes com significância $p < 0,05$ (Nível Descritivo do Teste), avaliadas com base no grau de associação linear com a variável dependente, no caso o diagnóstico.

Para efeito de inferência estatística, adotou-se como nível de significância o valor de "alfa" igual a 0,05 (5%).

Para a execução das análises estatísticas foi utilizado o software "Statistical Package for Social Sciences" para Personal Computers" (SPSS/PC+). Os gráficos foram obtidos através do software "Harvard Graphics".

3.6. Aspectos Éticos

O estudo em questão, por sua característica de utilizar dados já disponíveis em ficha clínica do Ambulatório de Oncologia Ginecológica, não tem implicações éticas.

É pertinente, entretanto, que se considere ter sido preservada a confidencialidade da fonte dos dados. Nenhum sujeito participante do estudo foi identificado, nem seu nome foi revelado publicamente. Cada caso foi identificado apenas por um número.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Conseqüente ao Plano de Análise estabelecido para este estudo, a apresentação dos resultados foi dividida em duas partes, para facilitar a interpretação e a compreensão das análises realizadas.

4.1. Associação com as Fases Evolutivas da Neoplasia do Colo Uterino

4.1.1. Idade

As lesões de maior gravidade ocorreram freqüentemente em mulheres com idade mais elevada. Observou-se que aproximadamente 80% das mulheres com displasia leve ou moderada tinham até 39 anos, enquanto que aproximadamente 85% das mulheres com carcinoma invasor E-III e E-IV tinham 40 anos ou mais. Cerca de 90% das mulheres com infecção por HPV tinham até 39 anos (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição etária (%) das mulheres (ID), segundo o diagnóstico

I D (anos)	D i a g n ó s t i c o								
	HPV	DL	DM	DA	CIS	EIA	EIB	EII	EIII/IV
≤ 19	22,0	6,7	8,0	3,6	1,2	0,0	0,0	0,0	0,3
20-29	50,7	45,6	43,0	37,5	26,4	11,4	7,1	3,2	4,5
30-39	16,7	27,2	30,5	37,2	33,5	33,0	28,2	17,1	10,1
40-49	6,5	14,6	13,7	13,7	23,8	27,3	28,2	30,6	26,8
≥ 50	4,1	5,9	4,7	7,9	15,1	28,4	36,5	49,1	58,3
<i>N</i>	1326	239	423	277	776	88	156	216	396

Não houve diferença significativa na distribuição etária das mulheres com displasia leve e displasia moderada e das mulheres com carcinoma invasor E-Ia e carcinoma invasor E-Ib (Tabela 3).

Tabela 3. Resultado das análises com o Teste de Qui-quadrado da distribuição etária das mulheres de cada dois diagnósticos adjacentes das fases evolutivas da neoplasia do colo uterino, tendo como base a Tabela 2

Diagnóstico	χ^2	P
HPV x DL *	56,2	< 0,00001
DL x DM *	1,6	N S
DM x DA *	11,6	< 0,05
DA x CIS *	34,0	< 0,00001
CIS x EIA *	17,2	< 0,01
EIA x EIB #	2,8	N S
EIB x EII #	11,2	< 0,05
EII x EIII/IV *	9,5	< 0,05

* Tabela 5 x 2; # Tabela 4 x 2

A representação gráfica das distribuições das mulheres mostrou que os maiores percentuais do diagnóstico das lesões por HPV foram obtidos entre as faixas etárias de 15 a 19 e 30 a 34 anos, com pico na faixa de 20 a 24 anos (29,5%). As curvas referentes às displasias, leve e moderada, foram praticamente superpostas e tiveram trajetória semelhante à curva referente à displasia acentuada. Os diagnósticos das displasias concentraram-se nas faixas etárias entre 20 e 24 e 35 e 39 anos, e do carcinoma "in situ" entre 25 e 29 e 40 e 44 anos (Figura 1-a).

As curvas de distribuição etária das mulheres com carcinoma invasor E-Ia e E-Ib também tiveram trajetórias semelhantes e, para ambos os grupos, as faixas etárias de maior concentração foram entre 30 e 34 e 45 e 49 anos, com um pico na faixa entre 35 e 39 anos. Os diagnósticos de carcinoma invasor E-II concentraram-se nas faixas etárias entre 40 e 44 e 55 e 59 anos, e do carcinoma invasor E-III/IV concentraram-se entre 45 e 49 e 60 e 64 anos (Figura 1-b).

O Anexo 1 contém a representação gráfica da frequência acumulada das mulheres por idade ao diagnóstico da infecção por HPV e das fases evolutivas da neoplasia do colo uterino.

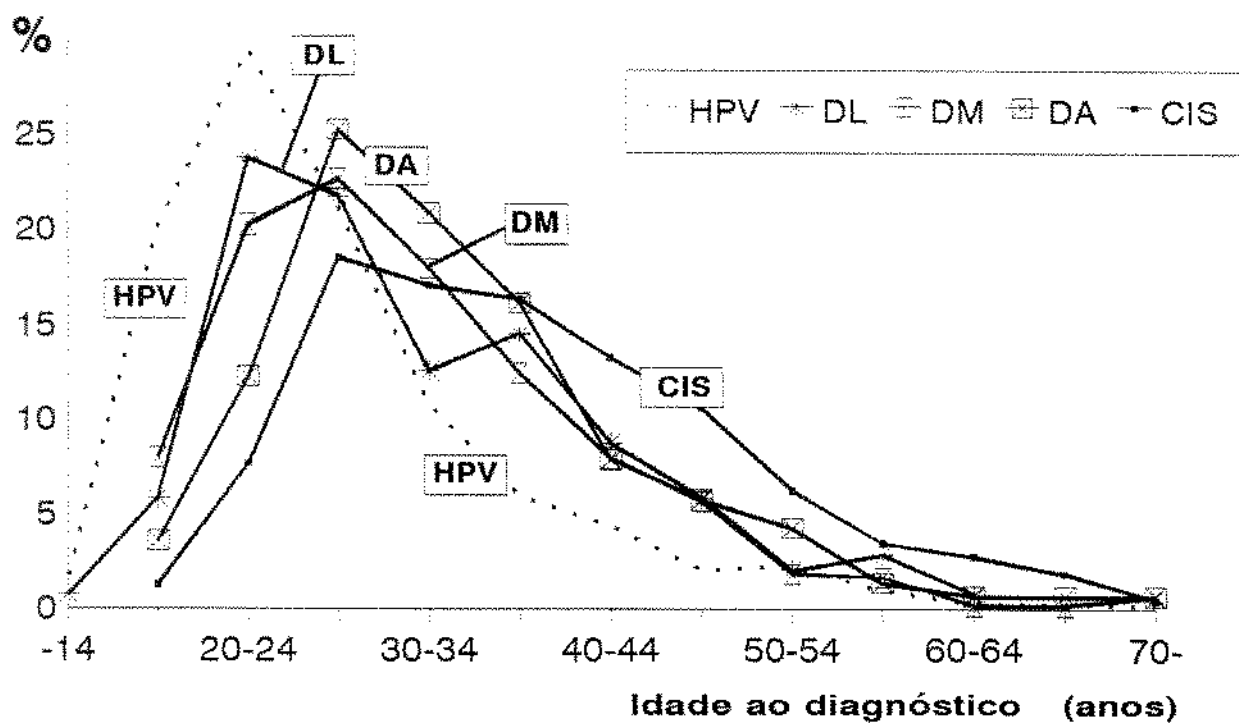


Figura 1-a - Frequência percentual das mulheres por idade ao diagnóstico da infecção por HPV e da neoplasia intra-epitelial do colo uterino

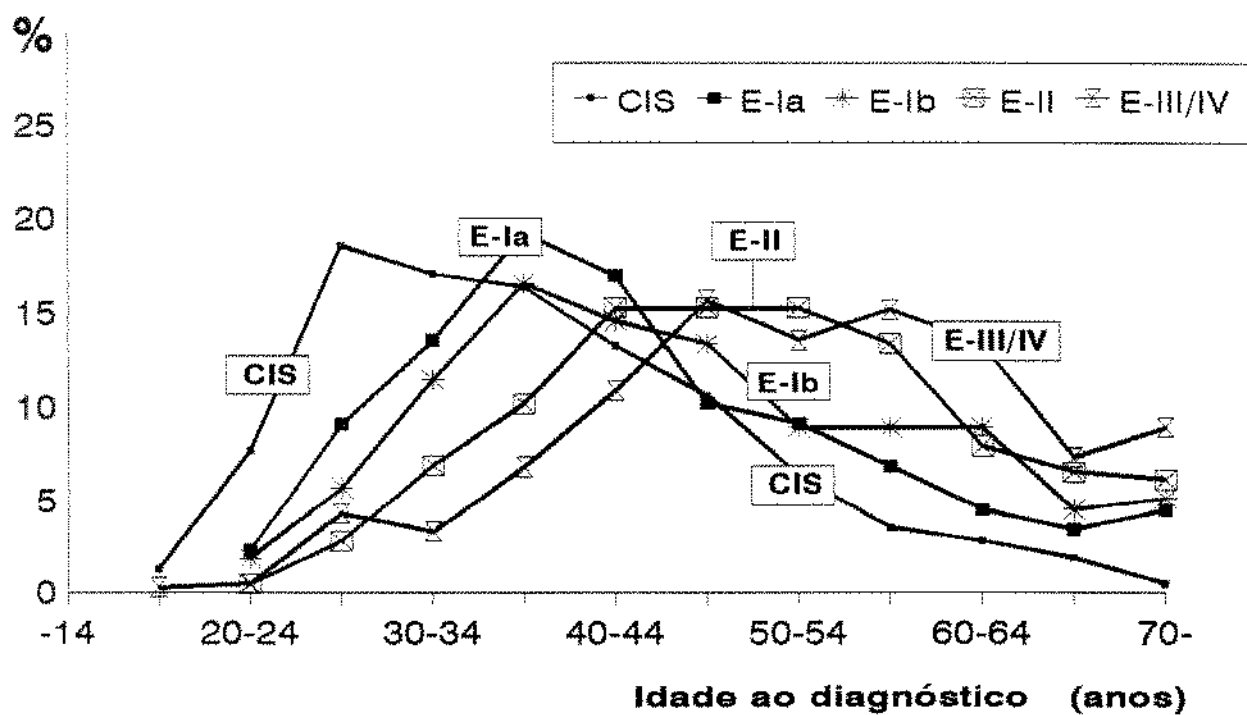


Figura 1-b - Frequência percentual das mulheres por idade ao diagnóstico do carcinoma do colo uterino

A idade média ao diagnóstico foi maior para as lesões neoplásicas mais graves, com exceção da idade média da displasia moderada, que foi menor do que a da displasia leve, porém a diferença não foi estatisticamente significativa. Também não foi encontrado significância na diferença entre as idades médias das mulheres com carcinoma invasor E-Ia e carcinoma invasor E-Ib (Tabela 4).

A lesão neoplásica com menor idade média foi a displasia moderada e a maior foi o carcinoma invasor E-III/IV. A diferença entre os dois extremos do processo neoplásico (fase intra-epitelial e fase invasora) foi de 21,5 anos e a maior diferença entre dois diagnósticos adjacentes foi de 5,7 anos, correspondendo à transição da fase intra-epitelial para a invasora, ou seja, entre o carcinoma "in situ" e o carcinoma invasor E-Ia. A idade média ao diagnóstico da infecção por HPV foi menor do que as idades médias da displasia leve e moderada.

Tabela 4. Idade média ao diagnóstico da neoplasia do colo uterino e da infecção por HPV

Diagnóstico	Idade média	EP	N	p *
HPV	26,6	0,2632	1236	
DL	31,4	0,6559	239	< 0,001
DM	31,1	0,4801	423	N S
DA	33,5	0,5976	277	< 0,01
CIS	37,7	0,4038	776	< 0,001
EIA	43,4	1,3530	88	< 0,001
EIB	46,4	1,0092	156	N S
EII	49,9	0,8438	216	< 0,01
EIII/IV	52,6	0,6391	396	< 0,05

* Teste t para comparar a idade média entre dois diagnósticos adjacentes das fases evolutivas da neoplasia do colo uterino

4.1.2. Idade ao Início da Atividade Sexual

A idade ao início da atividade sexual foi semelhante para todos os diagnósticos neoplásicos e para a infecção por HPV, analisada pela distribuição e pela idade média ao início da atividade sexual (Tabela 5).

Tabela 5. Distribuição porcentual das mulheres por idade ao início da atividade sexual (IAS) e idade média ao início da atividade sexual segundo o diagnóstico

IAS * (anos)	D i a g n ó s t i c o								
	HPV	DL	DM	DA	CIS	EIA	EIB	EII	EIII/IV
10-14	11,7	9,3	12,7	12,3	12,2	12,5	9,3	10,8	10,7
15-17	40,6	36,0	41,4	40,5	41,2	37,5	32,5	32,5	34,9
18-19	22,8	26,2	20,7	28,3	22,0	30,0	27,8	21,2	22,8
≥ 20	24,9	28,4	25,2	19,0	24,6	20,0	30,5	35,5	31,6
média IAS # (anos)	18,0	18,4	17,9	17,6	17,9	17,7	18,5	18,9	18,4
N @	1226	225	401	269	723	80	151	203	373

* O Teste Qui-Quadrado foi não-significativo para todas as comparações da distribuição entre dois diagnósticos adjacentes das fases evolutivas da neoplasia do colo uterino.

O Teste t foi não-significativo para todas as comparações da idade média ao início da atividade sexual entre dois diagnósticos adjacentes das fases evolutivas da neoplasia do colo uterino.

@ Não havia informação sobre a idade ao início da atividade sexual de 246 mulheres

4.1.3. Tempo de Atividade Sexual

Os dados referentes à distribuição das mulheres por tempo de atividade sexual foram subdivididos em duas tabelas para facilitar a interpretação e tornar a análise estatística mais adequada, pois foi evitado frequência maior que 50% para um determinado grupo diagnóstico numa única categoria da variável em estudo. Assim, construíram-se duas tabelas com agrupamentos distintos para a variável tempo de atividade sexual. Na Tabela 6-a foram colocados os dados de lesões por HPV até carcinoma invasor E-Ia e na Tabela 6-b de carcinoma invasor E-Ia até carcinoma invasor E-III/IV. O diagnóstico de carcinoma invasor E-Ia foi incluído em ambas as tabelas para que fosse possível fazer comparações entre todos os grupos de diagnósticos adjacentes.

As mulheres com lesões mais graves concentraram-se nas categorias de maior tempo de atividade sexual. Observou-se que mais de 60% das mulheres com displasia leve ou moderada e menos de 40% das mulheres com CIS tinham até 14 anos de atividade sexual (Tabela 6-a), enquanto que quase 90% das mulheres com carcinoma invasor E-III/IV tinham 20 anos ou mais de atividade sexual (Tabela 6-b). Aproximadamente 80% das mulheres com infecção por HPV tinham até 14 anos de atividade sexual (Tabela 6-a).

Tabela 6-a. Distribuição porcentual das mulheres por tempo de atividade sexual (TAS) segundo o diagnóstico (HPV-EIa)

TAS (anos)	D i a g n ó s t i c o					
	HPV	DL	DM	DA	CIS	EIA
≤ 4	40,5	24,0	17,0	5,6	3,2	0,0
5- 9	25,9	20,0	23,7	24,2	14,8	6,3
10-14	14,4	22,2	22,7	24,9	20,1	15,0
15-19	7,6	11,1	16,2	17,8	17,2	11,3
20-24	4,1	7,1	8,5	11,5	13,1	20,0
≥ 25	7,6	15,6	12,0	16,0	31,7	47,5
<i>N</i>	1226	225	401	269	723	80

Tabela 6-b. Distribuição porcentual das mulheres por tempo de atividade sexual (TAS) segundo o diagnóstico (EIA-EII-EIII/EIV)

TAS (anos)	D i a g n ó s t i c o			
	EIA	EIB	EII	EIII/IV
≤ 14	21,3	13,9	7,9	6,2
15-19	11,2	15,0	9,3	5,1
20-24	20,0	14,6	12,8	11,3
25-29	20,0	17,9	16,7	13,9
30-34	7,5	8,6	20,7	15,0
≥ 35	20,0	30,5	32,5	48,5
<i>N</i>	80	151	203	373

As diferenças nas distribuições das mulheres por tempo de atividade sexual entre displasia leve e displasia moderada e entre carcinoma invasor E-Ia e invasor I-b não foram estatisticamente significativas (Tabelas 7).

Tabela 7. Resultado da análise estatística da distribuição das mulheres por tempo de atividade sexual com dois diagnósticos adjacentes

Diagnóstico	χ^2	p
HPV x DL *	44,0	< 0,00001
DL x DM *	8,9	N S
DM x DA *	20,9	< 0,001
DA x CIS *	33,5	< 0,00001
CIS x EIA *	16,7	< 0,05
EIA x EIB #	3,6	N S
EIB x EII #	13,5	< 0,01
EII x EIII/IV *	14,6	< 0,01

* Tabela 6 x 2; # Tabela 5 x 2

A frequência acumulada por tempo de atividade sexual das mulheres mostrou que apenas nos grupos de infecções por HPV, de displasia leve e de displasia moderada havia mulheres com menos de um ano de atividade sexual. Não houve mulheres com carcinoma invasor que tivessem menos de três anos de atividade sexual (Tabela 8).

Aproximadamente um vigésimo das displasias acentuadas e um trigésimo dos carcinomas "in situ" ocorreram em mulheres com até quatro anos de atividade sexual. Um terço das displasias acentuadas e um quinto dos carcinomas "in situ" ocorreram com até nove anos de atividade sexual. Ainda, 0,25% (2/807) e 2,35% (19/807) do conjunto das mulheres com carcinoma invasor (todos os estádios clínicos) tinham, respectivamente, quatro e nove anos de atividade sexual (Tabela 8).

Tabela 8. Frequência acumulada das mulheres por tempo de atividade sexual ao diagnóstico (TAS) segundo o diagnóstico

T A S (anos)	D i a g n ó s t i c o								
	HPV	DL	DM	DA	CIS	EIa	EIb	EII	EIII/IV
0	4,9	1,8	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	16,6	6,2	4,5	0,7	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0
2	26,3	11,1	9,0	2,2	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0
3	33,5	16,4	13,0	4,5	2,1	0,0	0,0	0,0	0,3
4	40,5	24,0	17,0	5,6	3,2	0,0	0,0	0,0	0,5
5	47,3	27,1	21,4	8,6	5,1	0,0	0,0	0,5	0,5
6	53,0	32,0	25,4	12,6	7,5	2,5	1,3	1,0	0,5
7	57,5	36,0	30,7	17,5	10,2	3,8	2,6	1,0	0,5
8	62,1	40,4	36,4	22,3	14,2	5,0	3,3	1,0	0,5
9	66,3	44,0	40,6	29,7	18,0	6,3	5,3	1,0	1,1
10	70,1	47,6	46,1	34,2	21,6	6,3	7,3	1,5	2,1
11	73,5	50,7	50,9	42,4	26,0	6,3	7,9	2,0	2,7
12	76,6	54,2	55,9	47,2	30,0	13,8	9,9	3,9	3,8
13	78,7	60,0	59,6	49,8	34,3	16,3	11,3	5,9	6,2
14	80,8	66,2	63,3	54,6	38,0	21,3	13,9	7,9	6,2
19	88,3	77,3	79,6	72,5	55,2	32,5	28,5	17,2	11,3
24	92,4	84,4	88,0	84,0	68,3	52,5	43,0	30,0	22,5
29	95,4	92,4	94,0	91,1	81,7	72,5	60,9	46,8	36,5
34	97,6	97,3	96,5	94,4	91,0	80,0	69,5	67,5	51,5
39	99,0	99,6	98,3	97,4	94,5	85,0	81,5	78,8	66,5
N	1226	225	401	269	723	80	151	203	373

O Anexo 2 contém a representação gráfica da frequência acumulada das mulheres por tempo de atividade sexual ao diagnóstico da infecção por HPV e das fases evolutivas da neoplasia do colo uterino.

O tempo médio de atividade sexual das mulheres aumentou das lesões menos graves para as mais graves. Apenas não foi encontrada diferença significativa entre os tempos médios de atividade sexual das mulheres com displasia leve e moderada e com carcinoma invasor E-Ia e E-Ib. A displasia leve foi a lesão neoplásica com menor tempo médio de atividade sexual e o carcinoma invasor E-III/IV foi a lesão com maior tempo médio. O tempo médio de atividade sexual das mulheres com infecção por HPV foi menor do que o das mulheres com displasia leve (Tabela 9).

Tabela 9. Tempo médio de atividade sexual (TAS) segundo o diagnóstico

Diagnóstico	TAS (anos)	EP	N	p *
HPV	8,9	0,2581	1226	< 0,001
DL	12,9	0,6435	225	N S
DM	13,2	0,4713	401	< 0,01
DA	15,6	0,5813	269	< 0,001
CIS	19,7	0,4007	723	< 0,001
EIA	25,5	1,3797	80	N S
EIB	28,0	1,0160	151	< 0,05
EII	30,9	0,8466	203	< 0,01
EIII/IV	34,3	0,6561	373	

* Teste t para comparar com o tempo médio de atividade sexual entre dois diagnósticos adjacentes das fases evolutivas da neoplasia do colo uterino

4.1.4. Número de Parceiros Sexuais

Não houve diferenças significativas na distribuição percentual das mulheres por número de parceiros sexuais para os diagnósticos neoplásicos e para a infecção por HPV (Tabela 10).

Tabela 10. Distribuição percentual das mulheres por número de parceiros sexuais (NP), segundo o diagnóstico

(N P)*	D i a g n ó s t i c o								
	HPV	DL	DM	DA	CIS	EIA	EIB	EII	EIII/IV
1	66,0	68,6	65,7	58,8	66,9	62,5	73,3	68,9	72,3
2	16,5	18,9	19,1	24,9	19,7	21,9	17,3	24,3	19,1
≥ 3	17,4	12,6	15,2	16,4	13,3	15,6	9,3	6,8	8,5
N #	1072	175	303	177	390	32	75	103	188

* O teste Qui-Quadrado foi não-significativo para todas as comparações da distribuição entre dois diagnósticos adjacentes das fases evolutivas da neoplasia do colo uterino

Não havia informação sobre a idade ao início da atividade sexual de 1382 mulheres

4.1.5. Análise Multivariada

A Análise Discriminante mostrou que apenas a idade e o tempo de atividade sexual estiveram significativamente associados com o diagnóstico. O resultado da Análise Multivariada mostrou que a variável tempo de atividade sexual foi suficiente para explicar 99,31% da variabilidade do modelo, que corresponde aos diagnósticos ordenados como fases evolutivas da neoplasia do colo uterino, enquanto que a idade explicou o restante (0,69%) (Tabela 11). O Anexo 3 contém detalhamento desta análise estatística.

Tabela 11. Associação do tempo de atividade sexual, idade ao diagnóstico, idade ao início da atividade sexual e número de parceiros sexuais com o diagnóstico segundo Análise Discriminante

Variável independente	p *	Porcentagem # de variação
Tempo de atividade sexual	< 0,0001	99,31%
Idade ao diagnóstico	< 0,0001	0,69%
Idade ao início da atividade sexual	N S	-
Número de parceiros sexuais	N S	-

* Nível descritivo do teste

Porcentagem que a variável independente explica a variabilidade do modelo

4.2. Associação da Idade ao Início da Atividade Sexual e do Número de Parceiros Sexuais com a Idade e o Tempo de Atividade Sexual

4.2.1. Idade ao Início da Atividade Sexual

A idade média ao diagnóstico aumentou à medida que a idade ao início da atividade sexual aumentou, a partir da fase mais inicial da adolescência. Esta associação foi estatisticamente significativa para todos os diagnósticos analisados separadamente e em conjunto (Tabela 12).

Tabela 12. Idade média (anos) ao diagnóstico segundo o grupo de idade ao início da atividade sexual (IAS) e o diagnóstico

Diagnóstico	I A S (anos)				N#	p *
	10-14	15-17	18-19	≥ 20		
HPV	22,1	25,3	27,3	31,2	1226	< 0,001
DL	27,2	30,8	31,0	33,7	225	0,05
DM	26,4	29,3	32,9	34,8	401	< 0,001
DA	32,3	31,3	34,5	35,9	269	< 0,05
CIS	33,6	35,9	38,8	41,2	723	< 0,001
E-Ia/Ib	42,7	43,0	45,0	49,7	231	< 0,05
E-II	46,5	49,5	45,0	53,8	203	0,001
E-III/IV	52,6	50,5	52,9	55,2	373	< 0,05
TOTAL	31,4	33,1	35,7	39,8	3651	< 0,001
N #	421	1428	850	952	3651	

* Análise de Variância

Não havia informação sobre a idade ao início da atividade sexual de 246 mulheres

A representação gráfica da Tabela 12 mostra que todas as linhas correspondentes à variação da idade média em função da idade ao início da atividade sexual têm trajetórias ascendentes (Figura 2). As linhas referentes às displasias, leve, moderada e acentuada, têm trajetórias muito próximas, sendo que as duas primeiras cruzam-se. As duas linhas adjacentes mais distantes entre si são referentes ao CIS e ao carcinoma invasor E-I.

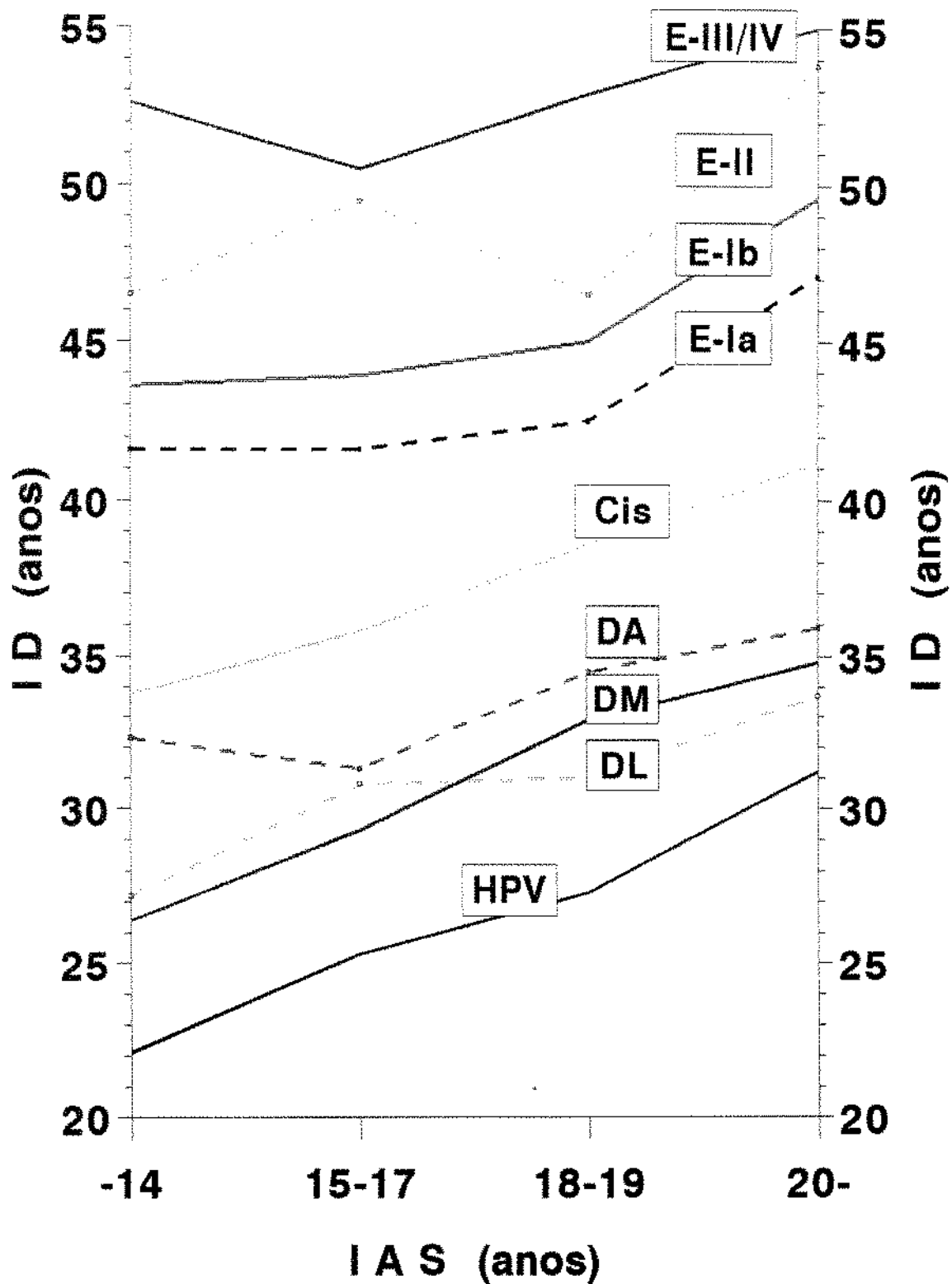


Figura 2 - Idade média ao diagnóstico (ID) segundo a idade ao início da atividade sexual (IAS) das mulheres com infecção por HPC e neoplasia do colo uterino

Para facilitar a extrapolação dos resultados da Tabela 10 para a prática da prevenção, calculou-se a frequência acumulada por idade ao diagnóstico em função da idade ao início da atividade sexual. Foram constituídos dois grupos segundo a idade ao início da atividade sexual (IAS \leq 19 anos; IAS \geq 20 anos).

Para todos os diagnósticos, a frequência acumulada por idade ao diagnóstico foi sempre maior para as mulheres que iniciaram atividade sexual até os 19 anos em relação às que a iniciaram com 20 anos ou mais (Tabelas 13-a e 13-b). Tomando como referencial a idade até 24 anos ao diagnóstico, esta relação foi aproximadamente o dobro para as mulheres com infecção por HPV, displasia leve e displasia moderada, e dez vezes maior para as mulheres com displasia acentuada e CIS.

Dentre as mulheres com CIS, tinham até 34 anos ao diagnóstico, aproximadamente, metade das que iniciaram atividade sexual até os 19 anos e um quinto das que iniciaram atividade sexual com 20 anos ou mais (Tabela 13-a).

O único caso de carcinoma invasor diagnosticado antes dos 19 anos foi uma mulher que iniciou a atividade sexual aos 14 anos e que teve um carcinoma invasor E-III/IV diagnosticado aos 17 anos. Até os 24 anos ocorreram apenas oito casos de carcinomas invasores, todos entre as mulheres que iniciaram atividade sexual até os 19 anos, o que corresponde a 1,4% (8/555) (Tabela 13-b).

Tabela 13-a. Freqüência acumulada das mulheres por idade ao diagnóstico (ID) segundo a idade ao início da atividade sexual (IAS) e o diagnóstico (HPV-CIS)

I D (anos)	I A S (anos)									
	≤ 1 9					≥ 2 0				
	HPV	DL	DM	DA	CIS	HPV	DL	DM	DA	CIS
14	1,6	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
19	28,3	8,1	10,3	4,1	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
24	59,1	34,2	32,0	19,3	11,6	24,6	18,8	17,8	2,0	1,1
29	77,1	55,9	56,3	45,0	32,5	56,7	42,2	35,6	27,5	12,9
34	86,1	68,9	74,0	63,8	49,9	73,4	54,7	54,5	58,8	19,8
39	91,1	80,7	84,7	80,7	65,3	83,3	78,1	74,3	74,5	50,6
49	97,0	96,9	96,0	94,5	88,4	92,5	90,6	92,1	86,3	78,1
59	99,6	99,4	99,7	98,6	95,8	98,4	100,0	96,0	98,0	92,7
<i>N</i>	<i>921</i>	<i>161</i>	<i>300</i>	<i>218</i>	<i>545</i>	<i>305</i>	<i>64</i>	<i>101</i>	<i>51</i>	<i>178</i>

Tabela 13-b. Freqüência acumulada das mulheres por idade ao diagnóstico (ID) segundo a idade ao início da atividade sexual (IAS) e o diagnóstico (EIIa-EIII/IV)

I D (anos)	I A S (anos)							
	≤ 19				≥ 20			
	EIa	EIb	EII	EIII/IV	EIa	EIb	EII	EIII/IV
14	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
19	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0
24	3,1	2,9	0,8	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0
29	12,5	10,5	4,6	5,5	6,3	0,0	1,4	0,8
34	26,6	21,9	13,7	8,6	18,8	10,9	4,2	5,1
39	48,4	39,0	25,2	15,3	25,0	26,1	12,5	11,9
49	79,7	69,5	62,6	46,3	43,8	50,0	31,9	32,2
59	90,6	83,8	83,2	74,1	81,3	73,9	76,4	61,0
<i>N</i>	64	105	131	255	16	46	72	118

O Anexo 4 (Figuras a-i) contém as representações gráficas da frequência acumulada das mulheres por idade ao diagnóstico da infecção por HPV e da neoplasia do colo uterino, segundo a idade ao início da atividade sexual, com base nos dados das tabelas 13-a e 13-b.

O Anexo 5 contém a representação gráfica da variação da idade média ao diagnóstico da infecção por HPV e das fases

O Anexo 5 contém a representação gráfica da variação da idade média ao diagnóstico da infecção por HPV e das fases evolutivas da neoplasia do colo uterino, segundo a idade ao início da atividade sexual e o diagnóstico.

O tempo médio de atividade sexual tendeu a diminuir à medida que aumentou a idade ao início da atividade sexual a partir da fase mais inicial da adolescência, porém esta tendência não foi estatisticamente significativa para as mulheres com infecção por HPV, lesões neoplásicas intra-epiteliais e carcinoma invasor E-I. O tempo médio diminuiu apenas para os dois diagnósticos mais graves. A análise da somatória de todos os diagnósticos não foi significativa (Tabela 14).

Tabela 14. Tempo médio de atividade sexual segundo o grupo de idade ao início da atividade sexual (IAS) e o diagnóstico

Diagnóstico	I A S (anos)				N	p *
	10-14	15-17	18-19	≥ 20		
HPV	8,7	9,2	8,8	8,5	1226	N S
DL	14,6	14,5	12,6	10,7	225	N S
DM	13,1	13,3	14,5	12,0	401	N S
DA	18,9	15,2	16,1	13,6	269	N S
CIS	20,2	19,8	20,4	18,6	723	N S
E-Ia/Ib	29,0	27,0	26,6	27,2	231	N S
E-II	33,0	33,4	26,5	30,6	203	< 0,05
E-III/IV	39,2	34,4	34,5	32,4	373	< 0,05
TOTAL	18,0	17,0	17,3	17,0	3651	N S
N	421	1428	850	952	3651	

* Análise de Variância

4.2.2. Número de Parceiros Sexuais

A idade média ao diagnóstico diminuiu significativamente quando o número de parceiros sexuais foi maior apenas para as mulheres com displasia moderada e carcinoma "in situ" e para a somatória de todos os diagnósticos (Tabela 15).

Tabela 15. Idade média ao diagnóstico segundo o número de parceiros sexuais da mulher e o diagnóstico

Diagnóstico	Número de parceiros			N #	P *
	1	2	≥ 3		
HPV	27,1	26,5	26,2	1072	N S
DL	30,3	31,3	30,5	175	N S
DM	32,3	29,1	28,5	303	< 0,05
DA	34,0	32,4	31,8	177	N S
CIS	38,7	36,6	33,5	390	< 0,01
E-Ia/Ib	44,5	45,0	42,8	107	N S
E-II	49,6	46,2	53,7	103	N S
E-III/IV	53,5	50,9	47,7	188	N S
<i>Total</i>	<i>34,1</i>	<i>33,1</i>	<i>30,2</i>	<i>2515</i>	<i>< 0,001</i>
N #	1674	470	371	2515	

* Análise de Variância

Não havia informação sobre a idade ao início da atividade sexual e/ou número de parceiros sexuais de 1382 mulheres

Não se observou variação estatisticamente significativa do tempo médio de atividade sexual em função do número de parceiros sexuais quando os diagnósticos foram analisados separadamente. Todavia, quando analisada a somatória de todos os diagnósticos, o tempo médio de atividade sexual diminuiu significativamente com o aumento do número de parceiros sexuais (Tabela 16).

Tabela 16. Tempo médio de atividade sexual segundo o número de parceiros sexuais da mulher e o diagnóstico

Diagnóstico	Número de parceiros			N	P *
	1	2	≥ 3		
HPV	8,9	9,4	9,1	1044	N S
DL	11,9	14,1	12,6	168	N S
DM	13,8	12,3	11,0	294	N S
DA	15,7	14,8	15,6	175	N S
CIS	20,3	19,7	16,7	386	N S
E-Ia/Ib	26,3	27,6	25,2	107	N S
E-II	30,3	28,0	35,7	101	N S
E-III/IV	34,8	33,0	30,2	182	N S
Total	15,7	15,9	13,1	2457	< 0,002
N	1638	458	361	2457	

* Análise de Variância

Finalmente, para facilitar a extrapolação desses resultados para a análise das normas que definem o início da prevenção do câncer do colo uterino, julgou-se importante conhecer como as mulheres com a mesma idade ao diagnóstico distribuíram-se em função do tempo de atividade sexual.

Assim, observou-se que à medida que aumenta a idade, aumenta o tempo de atividade sexual. Aproximadamente 90% das mulheres com até 19 anos ao diagnóstico tinham até quatro anos de tempo de atividade sexual. No grupo de mulheres com 20-24 anos, mais de 80% tinham até nove anos de atividade sexual, enquanto que no grupo de 30-34 anos mais de 80 % tinham de dez a dezenove anos de atividade sexual. A quase totalidade das mulheres com mais de 40 anos tinha atividade sexual há mais de 20 anos (Tabela 17).

Tabela 17. Frequência das mulheres por tempo de atividade sexual (TAS) segundo a idade ao diagnóstico (IDA)

I D A (anos)	T A S (anos)						N
	≤ 4	5-9	10-14	15-19	20-24	≥ 25	
≤ 19	90,1	9,9	-	-	-	-	323
20-24	45,2	50,9	3,9	-	-	-	593
25-29	11,7	38,6	46,0	3,7	-	-	643
30-34	4,0	11,0	41,5	41,1	2,3	-	472
35-39	1,2	2,4	14,0	41,3	38,2	2,8	414
40-44	0,3	0,3	3,3	10,1	37,9	48,1	335
45-49	-	-	1,1	-	9,8	89,1	276
≥ 50	0,2	-		0,2	1,5	98,2	595
<i>N</i>	<i>660</i>	<i>645</i>	<i>587</i>	<i>424</i>	<i>332</i>	<i>1003</i>	<i>3651</i>

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

De acordo com os resultados deste estudo, o diagnóstico das fases evolutivas da neoplasia do colo uterino está mais associado com o tempo de atividade sexual do que com a idade da mulher. O diagnóstico não está associado com a idade ao início da atividade sexual e nem com o número de parceiros sexuais da mulher. A associação das variáveis foi demonstrada através de dois conjuntos de análises.

Primeiro, as análises univariadas mostraram que as fases evolutivas da neoplasia do colo uterino associaram-se de forma evidente com a idade e o tempo de atividade sexual da mulher, o que não ocorreu com a idade ao início da atividade sexual e nem com o número de parceiros sexuais da mulher. Acrescente-se que a Análise Discriminante, técnica multivariada, mostrou que o tempo de atividade sexual é suficiente para explicar quase que integralmente a cronologia dos diagnósticos das fases evolutivas da neoplasia do colo uterino.

Segundo, observou-se que o tempo de atividade sexual variou de forma mais evidente apenas em relação às fases evolutivas da neoplasia do colo uterino, enquanto que a idade ao diagnóstico

variou em relação às fases evolutivas e em função da idade ao início da atividade sexual.

Mais precisamente, à medida que a idade ao início da atividade sexual aumentou, a idade ao diagnóstico também aumentou para todas as fases evolutivas da neoplasia do colo uterino, enquanto que o tempo da atividade sexual não variou significativamente com o aumento da idade ao início da atividade sexual, com exceção do carcinoma invasor E-II e E-III/IV (Tabela 12).

Fazendo um corte nas fases evolutivas nas lesões intra-epiteliais, verificou-se que estes resultados eram concordantes com os do estudo de WRIGHT & RIOPELLE (1984), que analisaram apenas mulheres com NIC. Estes autores observaram que a idade ao diagnóstico aumentou significativamente com o aumento da idade ao início da atividade sexual para os três graus da NIC, enquanto que o período médio de latência - que correspondeu ao tempo de atividade sexual - não variou com a idade ao início da atividade sexual.

ROTKIN (1967) fêz análises semelhantes em 97 mulheres com carcinoma "in situ" e em 317 com carcinoma invasor do colo uterino, observando que, à medida que aumentou a idade ao início da atividade sexual, o período de latência - que correspondeu ao tempo de atividade sexual - diminuiu. Porém não foram feitas análises

estatísticas que permitissem avaliar se as diferenças observadas eram significativas.

Os resultados deste estudo não são divergentes dos de ROTKIN, se considerarmos que a casuística daquele estudo foi composta de 77% de mulheres com carcinoma invasor e se considerarmos também que neste estudo houve redução estatisticamente significativa do tempo de atividade sexual - período de latência - à medida que aumentou a idade ao início da atividade sexual para as mulheres portadoras de carcinoma invasor E-II e E-III/IV.

Para melhor entender e explicar como a atividade sexual possivelmente relaciona-se com a neoplasia do colo uterino, julgou-se importante introduzir a teoria da carcinogênese por múltiplos estágios.

5.1. Teoria da Carcinogênese por Múltiplos Estágios

Estudos experimentais e epidemiológicos indicam que a carcinogênese é um processo multifásico dependente da atuação de fatores, agentes ou eventos que podem ser genéticos, imunológicos, endócrinos, infecciosos, químicos, físicos, etc. (BARRON & RICHART,

1968; DAY, 1984). Alguns fatores podem ser indispensáveis para que o processo se inicie ou para que passe de uma fase a outra. Estes fatores podem ter uma atuação momentânea, por um período, ou estarem presentes durante toda a vida do indivíduo.

De acordo com a teoria da carcinogênese por múltiplos estágios, a variação da incidência em função da idade é uma resultante da ação e interação de múltiplos fatores, conhecidos e desconhecidos, permanentes ou transitórios, que atuariam em diferentes estágios. Se um determinado fator atua durante toda a vida, a incidência adicional da neoplasia conseqüente a sua atuação será apresentada durante toda a vida. Possivelmente há fatores que atuariam em vários estágios (DAY, 1984).

Assim, a associação da idade da mulher com a incidência da neoplasia do colo uterino seria resultante do efeito da atividade sexual, como também do fumo, do estado imunológico da mulher, entre muitos outros possíveis fatores.

Ainda, segundo esta teoria, se um câncer é raro na ausência de um determinado agente, a sua incidência está relacionada com a duração da exposição a este agente. Em relação à neoplasia do colo uterino, este agente ou fator, que praticamente desencadearia a carcinogênese, seria a atividade sexual - admitindo-se que esta neoplasia é rara em mulheres virgens - e que,

portanto, a incidência estaria relacionada com o tempo de atividade sexual.

Admite-se que a ação da atividade sexual seja indireta, pois o coito vaginal atuaria como veículo de um agente que poderia ativar ou desencadear a carcinogênese do epitélio do colo uterino, o que também explicaria as características de doença sexualmente transmissível desta neoplasia. As evidências apontam que este agente seja o HPV (RICHART, 1987).

Logo, a idade ao início da atividade sexual determina apenas o momento a partir do qual há risco do agente ser transmitido. Como não é possível determinar exatamente este momento, aceita-se como indicador mais apropriado a primeira relação sexual.

O risco do agente carcinogênico ser transmitido será maior ou menor em função dos hábitos sexuais da mulher, amplamente identificados e analisados em estudos epidemiológicos, que se configuram como fatores de risco para neoplasia do colo uterino. As condições que favorecem ou evitam o contágio de uma doença sexualmente transmissível atuam até a transmissão do agente. Explica-se, assim, porque maior número de parceiros sexuais da mulher e de seus parceiros é um fator de alto risco e porque os métodos contraceptivos de barreira são fatores protetores.

Alguns estudos têm adotado o tempo de atividade sexual da mulher até o diagnóstico como período de latência da neoplasia à medida que admitiram a primeira relação sexual como indicador do início do processo carcinogênico do epitélio do colo uterino, o que é concordante com a teoria da carcinogênese por múltiplos estágios (ROTKIN, 1967; WRIGHT & RIOPELLE, 1984; HERRERO et al., 1990). Pelo mesmo motivo, neste estudo, o tempo de atividade sexual pode ser considerado como período de latência da neoplasia do colo uterino.

Com base na teoria da carcinogênese por múltiplos estágios, o período de latência da neoplasia do colo uterino poderia ser dividido em pelo menos três componentes.

O primeiro componente corresponderia a um intervalo de tempo desconhecido em que a mulher já iniciou atividade sexual, porém o agente ainda não foi transmitido. Neste período é que os fatores de risco relacionados com os hábitos sexuais atuam.

No segundo componente, o agente carcinogênico foi transmitido, porém o epitélio do colo uterino não apresentou manifestações neoplásicas cito e histologicamente detectáveis. Não se está admitindo que o processo carcinogênico seja ativado sempre que o agente é transmitido. É possível que o agente seja eliminado ou neutralizado sem produzir efeito algum, pois é provável que seja condição necessária, mas não suficiente, para ativar a carcinogênese. Pode ser que o processo carcinogênico nunca seja

desencadeado ou mesmo permaneça um longo tempo inativo. Este componente corresponderia ao tempo real de exposição ao agente carcinogênico e não há evidências da influência de fatores de risco relacionados aos hábitos sexuais.

No último componente, já há lesão citológica e histológica da neoplasia. Corresponderia ao tempo de evolução da neoplasia do colo uterino, e também não há evidências de que os fatores de risco relacionados aos hábitos sexuais exerçam influência. O conhecimento disponível sobre a história natural desta neoplasia permite-nos supor que, mesmo que o processo carcinogênico já tenha sido ativado e exista uma lesão detectável do epitélio do colo uterino, todo este processo pode ser revertido ou se manter estacionado por um longo período ou até mesmo ser acelerado.

Essa teoria não fornece subsídios diretos para explicar o início mais precoce da atividade sexual como fator de risco para a neoplasia do colo uterino. Neste sentido duas considerações devem ser feitas.

Primeira, não há concordância, entre os estudos sobre a epidemiologia do colo uterino, de que o início mais precoce da atividade sexual seja um fator de alto risco, pois há estudos realizados com metodologia adequada apontando que sim (CLARKE et al., 1986; LA VECCHIA et al., 1986; BRINTON et al., 1987; BROCK et

al., 1989; CUZICK et al., 1989; DONNAN et al., 1989; PARAZZINI et al., 1989; HERRERO et al., 1990), enquanto outros apontam que não (HARRIS et al., 1980; REEVES et al., 1985; SLATERRY et al., 1989; JONES et al., 1990; KJAER et al., 1992).

Segunda, o maior risco associado à precocidade do início da atividade sexual pode ser devido à maior suscetibilidade do epitélio jovem à incorporação dos agentes carcinogênicos e à facilitação da mutagênese celular conseqüente ao intenso processo metaplásico na adolescência (SINGER, 1975; GOTTARDI et al., 1984; MOSCISCKI et al., 1989).

Neste estudo não foi observado associação entre o início da atividade sexual durante ou após a adolescência com o período de latência das lesões intra-epiteliais e invasora E-I. A Análise de Variância mostrou que apenas o período de latência do carcinoma invasor E-II e E-III/IV diminuiu à medida que aumentou a idade ao início da atividade sexual, a partir da fase mais precoce da adolescência.

É possível que até a fase intra-epitelial da neoplasia prevaleça a atuação dos fatores relacionados com o início da atividade sexual. Na fase invasora, devem atuar outros fatores mais relacionados com a idade da mulher e menos relacionados com a idade ao início da atividade sexual, o que não tem maior

importância para a prevenção por se tratar de fatores cuja influência ocorre nos estágios mais avançados desta neoplasia.

Assim, o intenso processo metaplásico a que o epitélio do colo uterino submete-se durante a adolescência pode até aumentar o risco de uma mulher desenvolver uma neoplasia, porém não acelera o processo carcinogênico uma vez desencadeado.

Este estudo também mostrou que o número de parceiros sexuais não está associado de forma evidente com a idade ao diagnóstico e nem com o período de latência da neoplasia. No entanto, a idade e o período de latência diminuíram à medida que aumentou o número de parceiros, quando analisada a somatória de todos os diagnósticos.

Esses resultados podem ser explicados considerando que os fatores de risco relacionados com os hábitos sexuais atuam apenas no primeiro componente do período de latência. Probabilisticamente, uma mulher com maior número de parceiros sexuais poderia ser "infectada" num menor intervalo de tempo pelo agente carcinogênico veiculado pelo coito. Todavia, o efeito desta possível transmissão mais precoce do agente sobre a idade e o período de latência somente poderia ser identificado estatisticamente em casuísticas muito grandes, como ocorreu quando foram somados todos os diagnósticos deste estudo.

Foram identificados dois estudos sobre os fatores de risco da neoplasia do colo uterino que analisaram o tempo de atividade sexual como variável, cujos resultados também convergem com a teoria da carcinogênese por múltiplos estágios e com os resultados deste estudo. 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. HERRERO et al. (1990) encontraram que o efeito de risco do período de latência não estava associado com a idade do início da atividade sexual e nem com a idade ao diagnóstico.

Dessa forma, os resultados deste estudo são concordantes com a teoria da carcinogênese por múltiplos estágios aplicada à neoplasia do epitélio do colo uterino. O início da atividade sexual é um marco importante, a partir do qual a neoplasia do colo uterino pode se manifestar em uma de suas fases evolutivas, dependendo principalmente do tempo transcorrido até o momento do diagnóstico.

5.2. Prevenção do Câncer do Colo Uterino

Para melhor compreender a relação dos resultados deste estudo com a prevenção do câncer do colo uterino, é importante destacar dois aspectos relacionados com esta neoplasia.

O primeiro é que, em programas de prevenção organizados com base populacional, a relação custo-benefício é quase sempre a determinante das normas, norteada pelo conhecimento científico e pelos recursos financeiros, materiais, humanos e operacionais disponíveis. Isso significa que muitas vezes é preciso deixar de adotar algum procedimento que poderia aumentar a taxa de detecção, mas que, por restrições operacionais ou financeiras, somente poderia ser oferecido a apenas uma pequena parcela da população-alvo. É mais adequado garantir um procedimento mais simplificado a um maior percentual da população, desde que o resultado final signifique maior número de casos detectados ou anos de vida ganhos com os mesmos recursos disponíveis (IARC-WHO, 1986; KOOPMANSCHAP et al., 1990).

O segundo aspecto é que, à medida que aumenta a gravidade das lesões intra-epiteliais do colo uterino, aumenta o percentual de progressão para carcinoma invasor e diminui o percentual de regressão (BARRON & RICHART, 1968; GELLMAN, 1976; BRIGGS, 1979; SPRIGGS, 1981; NAROD et al., 1991; OORTMARSEN &

HABBEMA, 1991; SYRJÄNEN et al., 1992). Portanto, conclui-se que a relação custo-benefício da prevenção melhora à medida que se seleciona a população com maior prevalência de CIS em relação à displasia leve e moderada. Assim mesmo, segundo BERGSTROM et al. (1993), a cada 100 casos-extras de CIS diagnosticados e tratados por 100.000 mulheres de 20 a 50 anos, por ano, reduz-se apenas 4,6 casos de carcinoma invasor dez anos mais tarde em mulheres de 30 a 60 anos.

Uma questão importante da prevenção do câncer do colo uterino é definir a partir de quando as mulheres devem fazer controles periódicos. Concorda-se que não é essencial controlar todas as mulheres a partir do início da atividade sexual, e tem sido assumido que não ocorre carcinoma invasor em mulheres com menos de três anos de atividade sexual (MILLER et al., 1991).

Neste estudo, apenas infecção por HPV, displasia leve e moderada ocorreram em mulheres com menos de um ano de atividade sexual, sendo a frequência baixa. Estas lesões têm baixa probabilidade de progredir até carcinoma invasor e, para que isto ocorra, seriam necessários mais de dez anos, em média. Ainda, de 807 mulheres com carcinoma invasor, nenhuma tinha menos de três anos de atividade sexual. Logo, começar a prevenção a partir do início da atividade sexual eleva significativamente o número de controles e procedimentos diagnósticos realizados com baixa taxa de

detecção, sobretudo de lesões mais graves, implicando num aumento muito maior do custo em relação aos benefícios.

Conforme já foi introduzido, de regra, as normas de prevenção do câncer do colo uterino definem uma idade a partir da qual a mulher que tem ou já teve relação sexual deve fazer controles periódicos. Considerando que este estudo mostrou que o tempo de atividade sexual está mais associado com o diagnóstico das fases evolutivas do que a idade, é relevante analisar a importância que o tempo de atividade sexual pode ter na definição do momento do início da prevenção do câncer do colo uterino.

As freqüências de mulheres com "até quatro anos de tempo de atividade sexual", "de cinco a nove" e "de dez a 14" foram crescentes nos grupos com displasia acentuada, CIS e carcinoma invasor E-Ia (Tabela 6-a). Este destaque é relevante pois estas lesões são diagnosticadas quase que somente através da prevenção e são curáveis, interrompendo de forma eficiente a evolução desta neoplasia para as formas mais graves e letais. A partir de 20 anos de tempo de atividade sexual houve aumento da freqüência apenas para as formas mais avançadas do carcinoma do colo uterino, o que não tem importância para a prevenção (Tabela 6-b).

De acordo com os resultados deste estudo, quando o início da prevenção do câncer do colo uterino ocorre a partir dos 20 anos, é pouco representativo o que se deixa de diagnosticar ou

o que se retarda no diagnóstico. Até os 19 anos, a frequência de displasia leve e moderada foi baixa, mais baixa ainda foi para displasia acentuada e CIS, em consonância com outros estudos (FIELDS, RESTIVO, BROWN, 1976; FUJIMOTO et al., 1985; ANDERSON et al., 1988). Houve apenas uma mulher com carcinoma invasor, de um total de 856, que tinha menos de 20 anos. Neste grupo etário, cerca de 90% das mulheres com quaisquer dos diagnósticos tinham até quatro anos de atividade sexual, o que é naturalmente esperado. Na literatura, de um total de cinco estudos, que somaram 5.542 mulheres com carcinoma invasor, apenas duas tinham menos de 20 anos (SADUGOR & PALMER, 1948; MACGREGOR, 1976; SADEGHI, HSIEH, GUNN, 1984; GLEZERMAN, PIURA, INSLER, 1989; PARAZZINI et al., 1990).

Neste estudo, aproximadamente metade das mulheres com 20 a 24 anos ao diagnóstico tinham até quatro anos de atividade sexual e, metade, de cinco a nove anos. Desta forma, com base no tempo de atividade sexual, pode-se inferir que ao se adotar 25 anos como parâmetro para início da prevenção do câncer do colo uterino, estão sendo excluídas dos controles mulheres com riscos diferentes para a neoplasia do colo uterino, principalmente as displasias acentuadas e CIS, lesões importantes na prevenção do câncer do colo uterino.

Assim, se não considerarmos as restrições econômicas para a realização da prevenção do câncer do colo uterino, procede a resistência dos ginecologistas em aceitar o início da prevenção

apenas aos 25 anos, observada no Estado de São Paulo e em outras regiões e países (U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 1990; SÃO PAULO, 1991b). A conclusão é semelhante quando a prevenção iniciasse aos 30 anos, pois também estariam excluídas mulheres com riscos diferentes. Aproximadamente metade das mulheres deste estudo com idade entre 25 e 29 anos ao diagnóstico tinha até nove anos de tempo de atividade sexual e metade tinha dez anos ou mais.

Segundo esses resultados, a importância do tempo de atividade sexual para a prevenção do câncer do colo uterino diminui quando os controles iniciam-se a partir dos 35 anos de idade, porque a quase totalidade das mulheres com 30 a 34 anos ao diagnóstico tinha dez anos ou mais de tempo de atividade sexual. A frequência das lesões curáveis da neoplasia do colo uterino não aumentou a partir de dez anos de tempo de atividade sexual, ainda que menos de 50% destas lesões ocorreram até esta faixa.

Se ignorarmos a idade da mulher e adotarmos o tempo de atividade sexual como parâmetro para definir o início dos controles para a prevenção do câncer do colo uterino, estaremos selecionando uma população mais homogênea em termos de risco para esta neoplasia.

Assim, se adotarmos cinco anos de tempo de atividade sexual como parâmetro para determinar o início dos controles para a prevenção do câncer do colo uterino estaremos incluindo mulheres

nas quais predominam mais displasia leve e moderada; conseqüentemente, os custos serão altos em relação aos benefícios. Se adotarmos dez anos de tempo de atividade sexual, a freqüência de displasia acentuada e CIS aumentará em relação à displasia leve e acentuada, que significa também melhor relação custo-benefício da prevenção. Para condições em que há recursos suficientes para a prevenção, é possível que o tempo de atividade sexual a ser adotado esteja entre cinco e dez anos. Ao redor dos 20 anos de tempo de atividade sexual, indiretamente, é possível inferir que as prevalências de displasia acentuada, CIS e carcinoma invasor E-la sejam altas e que, portanto, correspondam a uma faixa em que a relação custo-benefício da prevenção seja próxima de ótima para condições em que os recursos disponíveis são escassos.

Portanto, embora este estudo não permita estabelecer com precisão parâmetros para definir o início da prevenção com base no tempo de atividade sexual, é possível que deva variar entre cinco e 20 anos, na dependência dos recursos disponíveis. Antes dos cinco anos de tempo de atividade sexual, a freqüência esperada de lesões, qualquer que seja ela, é muito baixa, o que acabaria elevando significativamente os custos. Acima dos 20 anos de tempo de atividade sexual, é possível que as taxas de detecção de lesões curáveis sejam menores do que as lesões francamente invasoras, com impacto pequeno na redução da morbidade e mortalidade por esta neoplasia.

A adoção do tempo de atividade sexual como parâmetro para determinar o início da prevenção do câncer do colo uterino, significa que também está sendo desconsiderada a idade do início da atividade sexual, o que não tem maior importância. É interessante observar que, apesar de alguns estudos demonstrarem que as mulheres que iniciam a atividade sexual mais precocemente têm maior risco para desenvolver neoplasia do colo uterino, neste estudo o tempo de latência tendeu a ser maior neste grupo de mulheres, ainda que foi demonstrado estatisticamente apenas para o carcinoma invasor E-II e E-III/IV.

Reduzir a idade de início da prevenção tem sido a alternativa de alguns países para melhor controlar a incidência e a mortalidade pela neoplasia do colo uterino nas faixas etárias mais jovens, o que é válido desde que já tenha sido controlado adequadamente nas faixas etárias mais altas, onde a incidência é mais alta (PARKIN, NGUYEN-DINH, DAY, 1985; CARMICHAEL et al., 1986; LAARA, DAY, HAKAMA, 1987; CANADIAN CANCER SOCIETY, 1989; FINK, 1991; LOUHIVUORI, 1991; ROBERTSON & WOODEND, 1992). Todavia, incluir mulheres mais jovens aumenta os custos da prevenção e o custo por caso detectado ou vida salva (IARC-WHO, 1986; KOOPMANSCHAP et al., 1990), e neste aspecto é muito procedente o que preconiza a OMS (WHO, 1988). Até nos países do Norte da Europa e no Canadá, onde a população está estabilizada e a maioria dos problemas de saúde estão solucionados, há preocupação com os custos dos programas populacionais de prevenção (LAARA, DAY, HAKAMA, 1987;

LYNGE, MADSEN, ENGHOLM, 1989; KOOPMANSCHAP et al., 1990; MILLER et al., 1991; SIGURDSSON, 1993).

É possível que adotando ou considerando o tempo de atividade sexual como subsídio para definir quando iniciar a prevenção do câncer do colo uterino, possam ser definidos parâmetros que permitam controlar eficientemente esta neoplasia nas faixas etárias mais jovens com custos menores do que simplesmente diminuir a idade das mulheres.

Neste estudo não foram utilizados dados de incidência por faixa etária por 100.000 mulheres/ano das lesões neoplásicas do colo uterino, porque não existe registro de base populacional no Brasil com esta informação. Os dados disponíveis referem-se à distribuição etária das mulheres com estes diagnósticos. Como conseqüência, há restrições na análise da ocorrência da neoplasia do colo uterino entre diferentes faixas etárias para detectar pequenas variações de incidência.

A freqüência das lesões segundo o tempo de atividade sexual refere-se à distribuição percentual por tempo de atividade sexual das mulheres com cada um dos diagnósticos. Metodologicamente, para estimar esta freqüência, o ideal é fazer um estudo longitudinal e determinar, ao longo de um determinado período e numa determinada população, quantas mulheres teriam uma lesão neoplásica do colo uterino diagnosticada no grupo das

mulheres com um, dois, três, ... anos de atividade sexual. Todavia, este método é de difícil exeqüibilidade.

Outra alternativa seria estimar essa freqüência a partir da incidência das lesões neoplásicas por faixa etária na população geral e do conhecimento do tempo de atividade sexual da população feminina por faixa etária, o que também é muito difícil de se dispor com qualidade suficiente para produzir resultados minimamente precisos.

5.3. Infecção por Papiloma Vírus Humano

Os resultados deste estudo reforçam as evidências epidemiológicas que dão base à hipótese que postula o HPV como possível agente carcinogênico veiculado pelo coito vaginal, necessário ou importante na gênese da neoplasia do colo uterino. A infecção por HPV é um evento que deve preceder o aparecimento das lesões neoplásicas do colo uterino.

A idade média ao diagnóstico da infecção por HPV foi menor do que a idade ao diagnóstico da displasia leve e moderada, lesão neoplásica do colo uterino menos grave. O tempo de atividade sexual, e portanto o período de latência da infecção por HPV,

também foi menor do que para aquelas lesões neoplásicas. A idade ao diagnóstico e o período de latência da infecção por HPV associaram-se à idade ao início da atividade sexual e ao número de parceiros sexuais de forma semelhante às lesões neoplásicas intra-epiteliais.

Esses resultados são concordantes com a teoria da carcinogênese por múltiplos estágios e com estudos epidemiológicos, clínicos, morfológicos e biológicos sobre a associação do HPV com a neoplasia do colo uterino (MEISELS, FORTIN, ROY, 1977; GISSMANN & ZUR HAUSEN, 1980; JENSON et al., 1980; RICHART, 1987; MUÑOZ, BOSCH, KALDOR, 1988; SYRJÄNEN et al., 1988; REEVES, RAWLS, BRINTON, 1989b; BOSCH et al., 1993; MUÑOZ et al., 1994).

5.4. Duração das Fases Evolutivas da Neoplasia do Colo Uterino

O conhecimento da duração das fases da neoplasia do colo uterino tem importância na organização e programação das ações para a sua prevenção, porque estima o tempo médio em que uma lesão curável pode ser detectada.

Não é possível determinar com precisão a duração das fases da neoplasia do colo uterino. Aspectos éticos proíbem estudos longitudinais em pacientes que visam avaliar como progridem as

lesões pré-malignas e malignas sem tratamento. Paralelamente, há evidências de que a biópsia da mucosa do colo uterino pode alterar o curso de uma neoplasia incipiente (BARRON & RICHART, 1968) e de que o diagnóstico citológico não é suficientemente preciso.

Um dos métodos que estima a duração de cada fase da neoplasia do colo uterino considera a diferença entre as idades médias ao diagnóstico. Por exemplo, a duração do CIS corresponde à diferença entre as idades médias ao diagnóstico do carcinoma invasor E-Ia e do CIS. Para que a estimativa seja mais precisa, é necessário que as médias de duração de cada uma das fases sejam semelhantes. Por exemplo, se a duração média real do carcinoma "in situ" for duas a três vezes a média de duração do carcinoma invasor E-Ia, este método subestimarà a duração do carcinoma "in situ". A Figura 3 ilustra a duração das fases evolutivas da neoplasia do colo uterino e da infecção por HPV com base neste método.

A maioria dos estudos sobre a duração da neoplasia do colo uterino analisaram o CIS. Neste estudo a duração do CIS foi 5,7 anos, a fase mais longa obtida, com resultados semelhantes aos de SOUEN & SALVATORE (1981), que estimaram a duração do CIS em 6,3 anos. Estes mesmos autores identificaram seis estudos, publicados entre 1961 e 1976, cujas estimativas da duração do CIS variaram de 4,2 a 10,5 anos. ZEFERINO, NISIDA, PINOTTI (1988) obtiveram 37,5 e 45,5 anos de idade média ao diagnóstico respectivamente para NIC

III e carcinoma invasor E-I, ou seja, a duração média da NIC III foi de oito anos.

A medida da duração de uma fase evolutiva da neoplasia do colo uterino pode ser imprecisa, conforme já foi apontado. Contudo, esta imprecisão é menor quando se estima a duração de várias fases contíguas.

Nesse estudo a duração estimada da infecção por HPV até o carcinoma invasor E-II foi de 26 anos, que corresponde à diferença das idades médias ao diagnóstico da infecção por HPV e do carcinoma invasor E-III/IV. Este resultado foi semelhante ao do MEISELS (1981), que estimou em 27,45 anos o intervalo médio entre condilomas sem atipias e o carcinoma invasor. Para estimar a duração do carcinoma invasor E-III/IV seria necessário conhecer a idade média das mulheres que foram a óbito por carcinoma invasor do colo uterino sem ter recebido tratamento.

A duração estimada da fase neoplásica intra-epitelial do colo uterino foi de 12,3 anos, semelhante aos resultados de outros autores (BARRON, CAHILL, RICHART, 1978; OORTMARSEN & HABBEMA, 1991). As displasias leve e moderada são lesões pouco importantes para a prevenção, pois, além da baixa probabilidade de progredir, a duração estimada foi de apenas 2,4 anos.

A relação custo-benefício da prevenção deve melhorar significativamente quando selecionada população feminina com alta prevalência de CIS, pois estas lesões têm maior probabilidade de progredir e a duração estimada foi de 5,7 anos. Em relação às NIC III, a duração estimada foi de 9,9 anos, tempo suficiente para serem detectadas ao longo de uma década.

Portanto, com base nos resultados desse estudo, o tempo médio estimado em que uma lesão intra-epitelial seria detectada antes de se tornar invasora é de 12,3 anos. Se incluirmos o carcinoma invasor E-Ia, estende-se para 15,3 anos o tempo médio em que poderia ser detectada uma lesão com percentuais de cura próximos a 100%. Se incluirmos ainda E-Ib, o tempo médio total atinge 19,9 anos em que uma lesão, pelo menos de bom prognóstico, poderia ser detectada. O Anexo 6 contém a representação gráfica da duração das fases evolutivas da neoplasia do colo uterino.

5.5. Análise da Classificação das Lesões Intra-Epiteliais

Um resultado desse estudo que não chega a ser inusitado, mas que deve ser destacado, é que as displasias leve e moderada apresentaram-se como variações da expressão histológica da mesma

lesão, e não duas fases evolutivas distintas e contíguas da neoplasia do colo uterino.

Esse destaque deveu-se ao fato de que as mulheres com displasia leve e displasia moderada não apresentaram diferença na distribuição e na média da idade ao diagnóstico e do tempo de atividade sexual.

Outros estudos obtiveram idades médias ao diagnóstico semelhantes para a displasia leve e displasia moderada. SADEGHI, HSIEH, GUNN (1984), num estudo entre mulheres jovens e adolescentes da Califórnia-EUA, obtiveram 25,1 e 25,3 anos de idade média ao diagnóstico respectivamente para NIC I e NIC II. WRIGHT & RIOPELLE (1984), Ontário-Canadá, obtiveram para NIC I e NIC II respectivamente 29,4 e 28,5 anos de idade média ao diagnóstico e 11,0 e 10,5 anos de período médio de latência. ZEFERINO, NISIDA, PINOTTI (1988), Campinas-Brasil, observaram que as idades médias ao diagnóstico da NIC I e NIC II foram respectivamente 31,4 e 31,3 anos.

Por outro lado, a displasia acentuada e o CIS apresentaram-se como duas fases evolutivas distintas da neoplasia do colo uterino, pois observou-se que ambas lesões diferem quanto à distribuição e à média da idade ao diagnóstico e do tempo de atividade sexual.

Esses resultados estão contrários à lógica da classificação proposta por RICHART (1967b), que classificou a displasia leve e a displasia moderada como duas lesões distintas, denominadas respectivamente NIC I e NIC II. Inversamente, classificou a displasia acentuada e o carcinoma "in situ" como lesão única, denominada Neoplasia Intra-Epitelial Cervical III (NIC III).

Esse mesmo autor, RICHART (1987), no entanto, admitiu que o conhecimento até então acumulado sobre a associação do HPV e a neoplasia do colo uterino era consistente com dois grupos de doença do trato genital, dos quais um estaria mais relacionado com HPV 6 e 11 (baixo risco de progressão) e o outro com HPV 16 e 18 (alto risco de progressão). O autor admitiu que as distinções histológicas clássicas entre as lesões intra-epiteliais da neoplasia do colo uterino refletem a proporção que estas lesões estão associadas ao HPV 16 e 18.

Embora seja verdadeiro que a maioria das lesões NIC I/displasia leve está associada ao HPV 6 e 11, também é verdadeiro que um percentual destas contém HPV 16 e 18, o mesmo ocorrendo com lesões NIC II/displasia moderada (SCHNEIDER et al., 1985; RICHART, 1987).

O Sistema de Bethesda, que propõe apenas duas denominações representa uma tentativa de simplificar a

classificação das lesões intra-epiteliais, incluindo as lesões associadas ao HPV. É um avanço no sentido de identificar as lesões em função do seu potencial de progressão, porém ainda há restrições (HERBST, 1990; GIACOMINI & SIMI, 1991; SYRJÄNEN et al., 1992; GENEST et al., 1993). A semelhança entre a displasia leve e a moderada observada neste estudo seria coerente com o agrupamento destas lesões na mesma classificação.

É importante considerar que pelo menos uma parcela destas discordâncias pode ser atribuída a critérios diagnósticos diferentes ou interpretações diferentes dos mesmos critérios, o que ocorre entre os patologistas (ISMAIL et al., 1989; ISMAIL, 1990; NAUJOKS et al., 1990; BERGSTROM et al., 1993).

Resumindo, as classificações das lesões intra-epiteliais da neoplasia do colo uterino deverão ainda ser aprimoradas, visando melhor correlação com o comportamento biológico da lesão, o que seria um importante avanço para a prevenção do câncer do colo uterino. Este é um tema que evoluirá com o melhor conhecimento do processo carcinogênico e da biologia molecular destas lesões.

5.6. Considerações Finais

Em resumo, o início da atividade sexual pode ser considerado um marco da carcinogênese do epitélio do colo uterino e da história natural da neoplasia do colo uterino. O tempo que transcorre desde o início da atividade sexual é um parâmetro mais preciso do que a idade da mulher para selecionar a população feminina em que a prevalência esperada de cada fase da neoplasia é a mais alta e, portanto, serve como um importante subsídio para a normatização das ações de prevenção.

O tempo de atividade sexual ao diagnóstico das lesões intra-epiteliais e carcinoma invasor E-I, que corresponde ao tempo de latência destas fases evolutivas, não varia com a idade de início da atividade sexual, na adolescência ou pós-adolescência. Por conseguinte, a adoção do tempo de atividade sexual como parâmetro à definição do início da prevenção neutralizaria o possível aumento da incidência e da mortalidade por carcinoma do colo uterino em mulheres jovens devido ao início progressivamente mais precoce da atividade sexual. À medida que tal fato for detectado na população feminina, a preocupação de antecipar a idade do início da prevenção será desnecessária.

Aparentemente, o tempo de atividade sexual é um parâmetro de fácil aplicabilidade, condição necessária para se

introduzir ou modificar uma rotina ou procedimento que deve atingir alta cobertura populacional. Para tornar-se válido, é necessário viabilizar a sua operacionalização em pelo menos dezenas de locais distintos, heterogêneos em relação aos recursos disponíveis e à capacitação dos profissionais envolvidos. A sua maior aplicabilidade seria em programas organizados com base populacional, cuja execução dos procedimentos normalmente é realizada por profissionais de saúde ou em unidades de saúde de atenção primária e que prestam assistência à saúde da mulher. No Brasil, com a implantação do Sistema Único de Saúde - SUS, estas unidades correspondem aos postos e centros de saúde, que são a base da pirâmide assistencial e estão sob a gerência municipal.

Em termos econômicos, é possível inferir que, utilizando o tempo de atividade sexual como subsídio para definir a população-alvo, a eficiência dos programas de prevenção do câncer do colo uterino poderia aumentar consideravelmente, sem que isso significasse uma necessidade adicional de recursos.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

A idade ao início da atividade sexual influencia a história natural da neoplasia do colo uterino como se determinasse o momento em que a carcinogênese inicia-se, enquanto que o número de parceiros sexuais não a influencia. O tempo transcorrido desde o início da atividade sexual pode ser adotado como parâmetro ou servir de subsídio para definir quando as mulheres devem iniciar os controles para a prevenção do câncer do colo uterino. Especificamente, é possível concluir:

6.1. 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.

6.2. À medida que aumenta a idade ao início da atividade sexual a partir da fase mais inicial da adolescência, aumenta a idade ao diagnóstico da neoplasia do colo uterino. O período de latência não varia à medida que o início da atividade sexual ocorre da fase mais inicial da adolescência para a pós-adolescência, para as lesões intra-epiteliais e carcinoma invasor E-I.

6.3. O número de parceiros sexuais da mulher não está associado de forma evidente com a idade ao diagnóstico e nem com o período de latência da neoplasia do colo uterino.

6.4. O tempo de atividade sexual é um parâmetro derivado da idade ao início da atividade sexual que objetivamente pode servir de subsídio à normatização das ações de prevenção do carcinoma do colo uterino e que, à semelhança da idade, deve ser estabelecido em função dos recursos disponíveis. Então, se não houver restrições de recursos, podem ser iniciados os controles em mulheres com cinco anos ou mais de atividade sexual. À medida que os recursos são mais escassos, pode-se aumentar para até 20 anos o tempo de atividade sexual exigido para iniciar os controles.

6.5. A infecção por HPV é um evento que cronologicamente precede a neoplasia do colo uterino, tendo como base a idade ao diagnóstico e o tempo de atividade sexual ou período de latência. De forma semelhante às fases intra-epiteliais, não está associada à idade ao início da atividade sexual e nem ao número de parceiros sexuais.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS *

- ANDERSON, G. H.; BOYES, D. A.; BENEDET, J. L.; LE RICHE, J. C.; MATISIC, J. P.; SUEN, K. C.; WORTH, A. J.; MILLNER, A.; BENNET, O. W. - Organization and results of the cervical cytology screening programme in British Columbia, 1955-85. *Br. Med. J.*, 296:975-8, 1988.
- ARMITAGE, P. & BERRY, G. - Statistical inference. In: - *Statistical methods in medical research*. 2.ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1987.
- BARRON, B. A. & RICHART, R. M. - A statistical model of natural history of cervical carcinoma based on a prospective study of 557 cases. *J. Nat. Cancer Inst.*, 41:1343-53, 1968.
- BARRON, B. A.; CAHILL, M. C.; RICHART, R. M. - A statistical model of Natural History of Cervical Neoplastic Disease: Duration of Carcinoma "in situ". *Gynecol. Oncol.*, 6:196-205, 1978.
- BEMFAM-Sociedade Civil Bem-Estar Familiar. Departamento de Pesquisas Sociais-DEPES. - *Pesquisa sobre a saúde reprodutiva e sexualidade do jovem: 1989/1990*. Rio de Janeiro, BEMFAM, 1992.
- BENMOURA, D.; SPERANDEO, D.; DUPREZ, D. - Dépistage cervical et surveillance du col avant vingt ans. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 15:63-71, 1986.
- BERGSTROM, R.; ADAMI, H.O.; GUSTAFSSON, L.; PONTEN, J.; SPAREN, P. - Detection of preinvasive cancer of the cervix and the subsequent reduction in invasive cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 85:1050-7, 1993.
- BOSCH, F. X.; MUÑOZ, M.; DE-SANJOSE, S.; NAVARRO, C.; MOREO, P.; ASCUNCE, N.; GONZALES, L. C.; TAFUR, L.; GILI, M.; LARRANAGA, I. - Human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia grade III/carcinoma in situ: a case-control study in Spain and Colombia. *Cancer Epidemiol. Biomarkers* 2:415-22, 1993.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Campanha Nacional de Combate ao Câncer. Programa de Oncologia - Pro-Onco. - Periodicidade e faixa etária no exame de prevenção do câncer cérvico-uterino - Projeto de Expansão da Prevenção e Controle do Câncer Cérvico-Uterino. *Reunião de consenso*. Rio de Janeiro, 23 e 24 de outubro de 1988.

- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação de Informações Epidemiológicas. - Estatísticas de Mortalidade: Brasil, 1987. Brasília, Ministério da Saúde, 1992. 372p. (Série G: Estatística e Informação em Saúde).
- BRIGGS, R. M. - Dysplasia and early neoplasia of the uterine cervix: a review. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 34:70-99, 1979.
- BRINTON, L. A.; HAMMAN, R. F.; HUGGINS, G. R.; LEHMAN, H. F.; LEVINE, R. S.; MALLIN, K.; FRAUMENI, J. F. - Sexual and reproductive factors for invasive squamous cell cervical cancer. *J. N. C. I.*, 79:23-30, 1987.
- BRINTON, L. A.; REEVES, W. C.; BRENES, M. M.; HERRERO, R.; BRITTON, R. C.; GAITAN, E.; TENORIO, F.; GARCIA, M.; RAWLS, W. E. - Parity as a risk factor for cervical cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 130:486-96, 1989.
- BROCK, K. E.; BERRY, G.; BRINTON, L. A.; KERR, C.; MACLENNAN, R.; MOCK, P. A.; SHEARMAN, R. P. - Sexual, reproductive and contraceptive risk factors for carcinoma-in-situ of the uterine cervix in Sydney. *Med. J. Aust.*, 150:125-30, 1989.
- BRUX, J.; ORTH, G.; CROISSANT, O.; COCHARD, B.; IONESCO, M. - Lesions condylomateuses du col uterin: evolution chez 2466 patientes. *Bull. Cancer*, 70:410-22, 1983.
- BURGHARDT, E. & ÖSTÖR, A. G. - Site and origin of squamous cervical cancer: a histomorphologic study. *Obstet. Gynecol.*, 62:117-27, 1983.
- CABEZAS, E.; RODES, S.; VALDES, Z. - Edad al inicio de las relaciones sexuales y carcinoma del cuello uterino. *Rev. Cubana Obstet. Ginec.*, 11:97-103, 1985.
- CANADIAN CANCER SOCIETY. - Report of a National Workshop on Screening for Cancer of The Cervix. Toronto, Canadian Cancer Society, 1989. 46p.
- CARMICHAEL, J. A.; CLARKE, D. H.; MOHER, D.; OHLKE, I. D.; KARCHMAR, J. - Cervical carcinoma in women aged 34 and younger. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 154:264:9, 1986.
- CLARKE, E. A.; HATCHER, J.; MACKEOWN-EYSSSEN, G. E.; LICKRISH, G. M. - Cervical dysplasia: association with sexual behavior, smoking and oral contraceptive use? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 151:612-6, 1986.

- 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.; SINGER, A.; DE STAVOLA, B. L.; CHOMET, J. - Case-control study of risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in young women. *Eur. J. Cancer*, 26:684-690, 1990.
- DAY, N. E. - Epidemiological data and multistage carcinogenesis. *IARC Sci. Publications*, 56:339-57, 1984.
- DAY, N. E. - Screening for cancer of the cervix. *Journal Epidemiology and Community Health*, 43:103-6, 1989.
- DEVESA, S. S.; YOUNG, J. L.; BRINTON, L. A.; FRAUMENI, J. F. - Recent trends in cervix Uteri Cancer. *Cancer*, 64:2184-90, 1989.
- DE VILLIERS, E. M.; GISSMANN, L.; ZUR HAUSEN, H. - Molecular cloning of viral DNA from human genital warts. *J. Virol.*, 40:932-5, 1981.
- DONNAN, S. P. B.; WONG, F. W. S.; HO, S. C.; LAU, E. M. C.; TAKASHI, K.; ESTEVE, J. - Reproductive and sexual risk factors and Human Papilloma Virus infection in cervical cancer among Hong Kong chinese. *Int. J. Epidemiol.*, 18:32-6, 1989.
- FIELDS, C.; RESTIVO, R. M.; BROWN, M. C. - Experience in mass Papanicolaou and cytologic observations of teen-age girls. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 124:730-4, 1976.
- FINK, D. J. - Guidelines for the Cancer-related checkup: recommendations and rationale. American Cancer Society, Atlanta, 1991. 45p.
- FUJIMOTO, I.; NEMOTO, H.; FUKUDA, K.; MASUBUCHI, S.; MASUBUCHI, K. - Epidemiologic study of carcinoma in situ of the cervix. *J. Reprod. Med.*, 30:535-40, 1985.
- GELLMAN, D. D. - Cervical cancer screening programs: I. Epidemiology and natural history of carcinoma of the cervix. *C.M.A. J.*, 114: 1003-12, 1976.
- GENEST, D. R.; STEIN, L.; CIBAS, E.; SHEETS, E.; ZITZ, J. C.; CRUM, C. P. - A binary (Bethesda) system for classifying cervical cancer precursors: criteria, reproducibility, and viral correlates. *Hum. Pathol.*, 24:730-6, 1993.
- GIACOMINI, G. & SIMI, U. - Nomenclature for the cytodiagnosis of cervical intraepithelial lesions. *Acta Cytol.*, 35:657-9, 1991. [letter].

- GISSMANN, L. & ZUR HAUSEN, H. - Partial characterization of viral DNA from human genital warts (condyloma acuminata). *Int. J. Cancer*, 25:605-9, 1980.
- GLEZERMAN, M.; PIURA, B.; INSLER, V. - Cervical cancer in Jewish women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 161:1186-90, 1989.
- GOTTARDI, G.; GRITTI, P.; MARZI, M. M.; SIDERI, M. - Colposcopic findings in virgin and sexually active teenagers. *Obstet. Gynecol.*, 63:613-5, 1984.
- GRAHAM, S. & SCHOTZ, W. - Epidemiology of cancer of the cervix in Buffalo, New York. *J. N. C. I.*, 63:23-7, 1979.
- GRIFFITHS, M. - "Nuns, virgins, and spinsters". Rigoni-Stern and cervical cancer revisited. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 98:797-802, 1991.
- GUSTAFSSON, L. & ADAMI, H. O. - Natural History of cervical neoplasia: consistent results obtained by an identification technique. *Br. J. Cancer*, 60:132-41, 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.
- HERBST, A. L. - The Bethesda System for cervical/vaginal cytologic diagnoses: a note of caution. *Obstet. Gynecol.*, 76:449-50, 1990. [Editorial].
- 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 in high-risk population. *Cancer*, 65:380-386, 1990.
- INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS (FIGO). - FIGO Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis: Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Stockholm, FIGO, 1982. Volume 18, p. 13-27.
- ISMAIL, S. M.; COLCLOUGH, A. B.; DINNEN, J. S.; EAKINS, D.; EVANS, D. M. D.; GRADWELL, E.; O'SULLIVAN J. P.; SUMMERELL, J. M.; NEWCOMBE, R. - Observer variation in histopathological diagnosis and grading of cervical intraepithelial neoplasia. *Br. Med. J.*, 298:707-10, 1989.

- ISMAIL, S. M.; COLCLOUGH, A. B.; DINNEN, J. S.; EAKINS, D.; EVANS, D. M. D.; GRADWELL, E.; O'SULLIVAN J. P.; SUMMERELL, J. M.
- Reporting cervical intra-epithelial neoplasia (CIN): intra and interpathologist variation and factors associated with disagreement. *Histopathology*, 16:371-6, 1990.
- JENSON, A. B.; ROSENTHAL, J. D.; OLSON, C., et al. - Immunologic relatedness of papillomavirus from different species. *J. N. C. I.*, 64:495-500, 1980.
- 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.
- KJAER, S. K.; TEISEN, C.; HAUGAARD, B. J.; LYNGE, E.; CHRISTENSEN, R. B.; MOLLER, K. A.; JENSEN, H.; POLL, P.; VESTERGAARD, B. F.; VILLIERS, E. M.; JENSEN, O. M. - Risk factors for cervical cancer in Greenland and Denmark: a population-based cross-sectional study. *Int. J. Cancer*, 44:40-7, 1989.
- KJAER, S. K.; DAHL, C.; ENGHOLM, G.; BOCK, J. E.; LYNGE, E.; JENSEN, O. M. - Case-control study of risk factors for cervical neoplasia in Denmark. II. Role of sexual activity, reproductive factors, and venereal infections. *Cancer Causes Control*, 3:339-48, 1992.
- KOOPMANSCHAP, M. A.; OORTMARSSSEN G. J.; AGT, H. M. A.; BALLEGOOIJEN, M.; HABBENA, J. D. F.; LUBBE, K. T. N. - Cervical cancer screening: attendance and cost-effectiveness. *Int. J. Cancer*, 45:410-5, 1990.
- LAARA, E.; DAY, N. E.; HAKAMA, M. - Trends in mortality from cervical cancer in the nordic countries: association in the organised screening programmes. *Lancet*, II: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.
- LEVI, F.; LA VECCHIA, C.; CONGTE, V.; GUTZWILLER, F. - Incidence of invasive cervical cancer in the Swiss canton of Vaud, and a note on screening. *J. Epidemiol. Comm. Health*, 43:121-4, 1989.
- LEY, C.; BAUER, H. M.; REINGOLD, A.; SCHIFFMAN, M. H.; CHAMBERS, J. C.; TASHIRO, C. J.; MANOS, M. M. - Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 83:997-1003, 1991.

- LYNGE, E.; MADSEN, M.; ENGHOLM, G. - Effect of organized screening on incidence and mortality of cervical cancer in Denmark. *Cancer Res.*, 49:2157-60, 1989.
- LYNGE, E.; ARFFMANN, E.; HANSEN, K. C.; HENRIKSEN, B.; HOLTEN, I. W.; HOLUND, B.; JESPERSEN, N. B.; LINDSO, R.; OLESEN, F.; POLL, P.; et al. - Status of preventive examinations against uterine cervix cancer in Denmark 1991. *Ugeskr. Laeger*, 154:1339-42, 1992.
- LOUHIVUORI, K. - Effect of a mass screening program on the risk of cervical cancer. *Cancer Detect. Prev.*, 15:471-5, 1991.
- MACGREGOR, J. E. Evaluation of mass screening programmes for cervical cancer in N.E. Scotland. *Tumori*, 62:287-95, 1976.
- MEISELS, A.; FORTIN, R.; ROY, M. Condilomatous lesions of the cervix: II. Cytologic, colposcopic, and histopathologic study. *Acta Cytol.*, 21:379-90, 1977.
- MILLER, A. B.; CHAMBERLAIN, J.; DAY, N. E.; HAKAMA, M.; PROKOK, P. C. - Report on a Workshop of the UICC project on evaluation of screening for cancer. *Int. J. Cancer*, 46:761-9, 1990.
- MILLER, A. B.; ANDERSON, G.; BRISSON, J.; LAIDLAW, J.; PITRE, N.; MALCOLMSON, P.; MIRWALDT, P.; STUART, G.; SULLIVAN, W. - Report of a National Workshop on Screening for Cancer of the Cervix. *Canadian Med. Assoc. J.*, 145:1301-15, 1991.
- MITCHELL, H.; DRAKE, M.; MEDLEY, G. - Prospective evaluation of risk of cervical cancer after cytological evidence of human papillomavirus. *Lancet*, 1:573-5, 1986.
- 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.
- 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.
- MUÑOZ, N.; BOSCH, X.; KALDOR, J. M. - Does human papillomavirus cause cervical cancer? The state of the epidemiological evidence. *Br. J. Cancer*, 57:1-5, 1988.
- MUÑOZ, N.; BOSCH, F. X.; DE SANJOSE, S.; VILADIU, P.; TORMO, J.; MOREO, P.; ASCUNCE, N.; GONZALEZ, L. C.; TAFUR, L.; GILI, M.; LARRANAGA, I.; NAVARRO, C. - Human papilloma virus in etiology of cervicouterine cancer. *Bol. Oficina Sanit. Panam.*, 115:301-9, 1993.

- MUÑOZ, N.; BOSCH, F. X.; DE-SANJOSE, S.; SHAH, K. V. - The role of HPV in the etiology of cervical cancer. *Mutat. Res.*, 305:293-301, 1994.
- NAROD, S. A.; THOMPSON, D. W.; JAIN, M.; WALL, C.; GREEN, L. M.; MILLER, A. B. - Dysplasia and natural history of cervical cancer: early results of the Toronto Cohort Study. *Eur. J. Cancer*, 27:1411-6, 1991.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP. - The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *Acta Cytol.*, 33:567-74, 1989.
- NAUJOKS, H.; STROHMEIER, R.; BICKER, T.; VAN-DRIEL-KULKER, A. M.; KNEPFLE, C. F.; PLOEM, J. S. - Interobserver variability in the cytological diagnosis of 1500 Papanicolaou stained cervical monolayer specimens. *Pathol. Res. Pract.*, 186:150-3, 1990.
- OORTMARSSSEN, G. J. V. & HABBEMA, J. D. F. - Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer. *Br. J. Cancer*, 64:559-65, 1991.
- OSTOR, 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, 1943.
- PARAZZINI, F.; LA-VECCHIA, C.; NEGRI, E.; CECCHETTI, G.; FEDELE, L. - Reproductive factors and risk of invasive and intraepithelial cervical neoplasia. *Br. J. Cancer*, 59:805-9, 1989.
- PARAZZINI, F.; NEGRI, E.; LA-VECCHIA, C.; BOCCIOLONE, L. - Screening practices and invasive cervical cancer risk in different age strata. *Gynecol. Oncol.*, 38:76-80, 1990.
- PARAZZINI, F.; LA-VECCHIA, C.; NEGRI, E.; FEDELE, L.; FRANCESCHI, S.; GALLOTTA, L. - Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer*, 69:2276-82, 1992.
- PARKIN, D. M.; NGUYEN-DINH, X.; DAY, N. E. - The impact of screening on the incidence of cervical cancer in England and Wales. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 92:150-7, 1985.
- PAUL, C.; BAGSHAW, S.; BONITA, R.; DURHAM, G.; FITZGERALD, N. W.; JONES, R. W.; MARSHALL, B.; MCAVOY, B. R. - 1991 cervical screening recommendations: a working group report. *N. Z. Med. J.*, 104:291-5, 1991.
- PRABHAKAR, A. K. - Cervical cancer in India - strategy for control. *Indian J. Cancer*, 29:104-13, 1992.

- REAGAN, J. W.; SIEDEMANN, I. L.; SARACUSA, Y. - Cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of uterine cervix cancer. *Cancer*, 6:224-, 1953.
- REEVES, W. C.; BRINTON, L. A.; BRENES, M. M.; QUIROZ, E.; RAWLS, W. E.; BRITTON, R. C. - Case control study of cervical cancer in Herrera Province, Republic of Panama. *Int. J. Cancer*, 36:55-60, 1985.
- REEVES, W.C.; BRINTON, L. A.; GARCIA, M.; BRENES, M. M.; HERRERO, R., GAITAN, E.; TENORIO, F.; BRITTON, R. C.; RAWLS, W. E. - Human papillomavirus infection and cervical cancer in Latin America. *N. Engl. J. Med.*, 320:1437-41, 1989a.
- REEVES, W. C.; RAWLS, W. E.; BRINTON, L. A. - Epidemiology of genital papillomavirus and cervical cancer. *Rev. Infect. Dis.*, 2:426-39, 1989b.
- RICHART, R. M. - A theory of cervical carcinogenesis. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 24:874, 1967a.
- RICHART, R. M. - The natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 10: 748, 1967b.
- RICHART, R. M. - Causes and management of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer*, 60:1951-9, 1987.
- ROBERTSON, J. H. & WOODEND, B. - The changing pattern of cervical cancer in Northern Ireland 1965-1989. *Ulster. Med. J.*, 61:19-23, 1992.
- ROTKIN, I. D. - Adolescent coitus and cervical cancer: associations of related events with increased risk. *Cancer Res.*, 27: 603-17, 1967.
- ROTKIN, I. D. & CAMERON, B. A. - Clusters of variables influencing risk of cervical cancer. *Cancer*, (abril):663-71, 1968.
- ROTKIN, I. D. - A comparison review of key epidemiological studies in cervical cancer related to current searches for transmissible agents. *Cancer Res.*, 33:1353-67, 1973.
- SADEGHI, S. B.; 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.
- SADUGOR, M. G. & PALMER, J. P. - Age, incidence, and distribution of 4652 cases of carcinoma of the cervix. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 56:680-6, 1948.

- SÃO PAULO - Secretaria de Estado da Saúde. Resolução SS-68, de 8 de 3 de 91. São Paulo, Diário Oficial, 1991a. p.23.
- SÃO PAULO - Secretaria de Estado da Saúde. Centro de Informações da Saúde. Sistema de Informação da prevenção do câncer do colo uterino. São Paulo, Secretaria de Estado da Saúde, 1991b.
- SCHIFFMAN, M. H.; BAUER, H. M.; HOOVER, R. N.; GLASS, A. G.; CADELL, D. M.; RUSH, B. B.; SCOTT, D. R.; SHERMAN, M. E.; KURMAN, R. J.; WACHOLDER, S. et. al. - Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J. Natl. Cancer Inst.*, 85:958-64, 1993.
- SCHNEIDER, A.; KRAUS, H.; SCHUHMAN, R.; GISSMANN, L. - Papillomavirus infection of the lower genital tract: detection of viral DNA in gynecological swabs. *Int. J. Cancer*, 35:443-8, 1985.
- SEDLACEK, T. V.; SEDLACEK, A. E.; NEFF, D. K.; RANDO, R. F. - The clinical role of human papilloma virus typing. *Gynecol. Oncol.*, 42:222-6, 1991.
- SHAH, K. H.; LEWIS, M. G.; JENSON, A. B. et al. Papillomavirus and cervical dysplasia (letter). *Lancet*, 2:1190, 1980.
- 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.
- SINGER, A. - The uterine cervix from adolescence to the menopause. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 82:81-5, 1975.
- SKRABANEK, P. - Cervical cancer in nuns and prostitutes: a plea for scientific continence. *J. Clin. Epidemiol.*, 41:577-82, 1988.
- SLATTERY, M. L.; OVERALL, J. C.; ABBOTT, T. M.; FRENCH, T. K.; ROBISON, L. M.; GARDNER, J. - Sexual activity, contraception, genital infections, and cervical cancer: support for a sexually transmitted disease hypothesis. *Am. J. Epidemiol.*, 130:248-58, 1989.
- SNYDER, R. N.; ORTIZ, Y.; SAMONA-WILLIE, B. S.; COVE, J. K. J. - Dysplasia and carcinoma in situ of the uterine cervix: prevalence in very young women (under age 22). *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 124:751-6, 1976.
- SOUEN, J. S. & SALVATORE, C. A. - O colo do útero. In: *Pré-câncer em Ginecologia*. 1.ed. São Paulo, Manole, 1981. p.71-150.

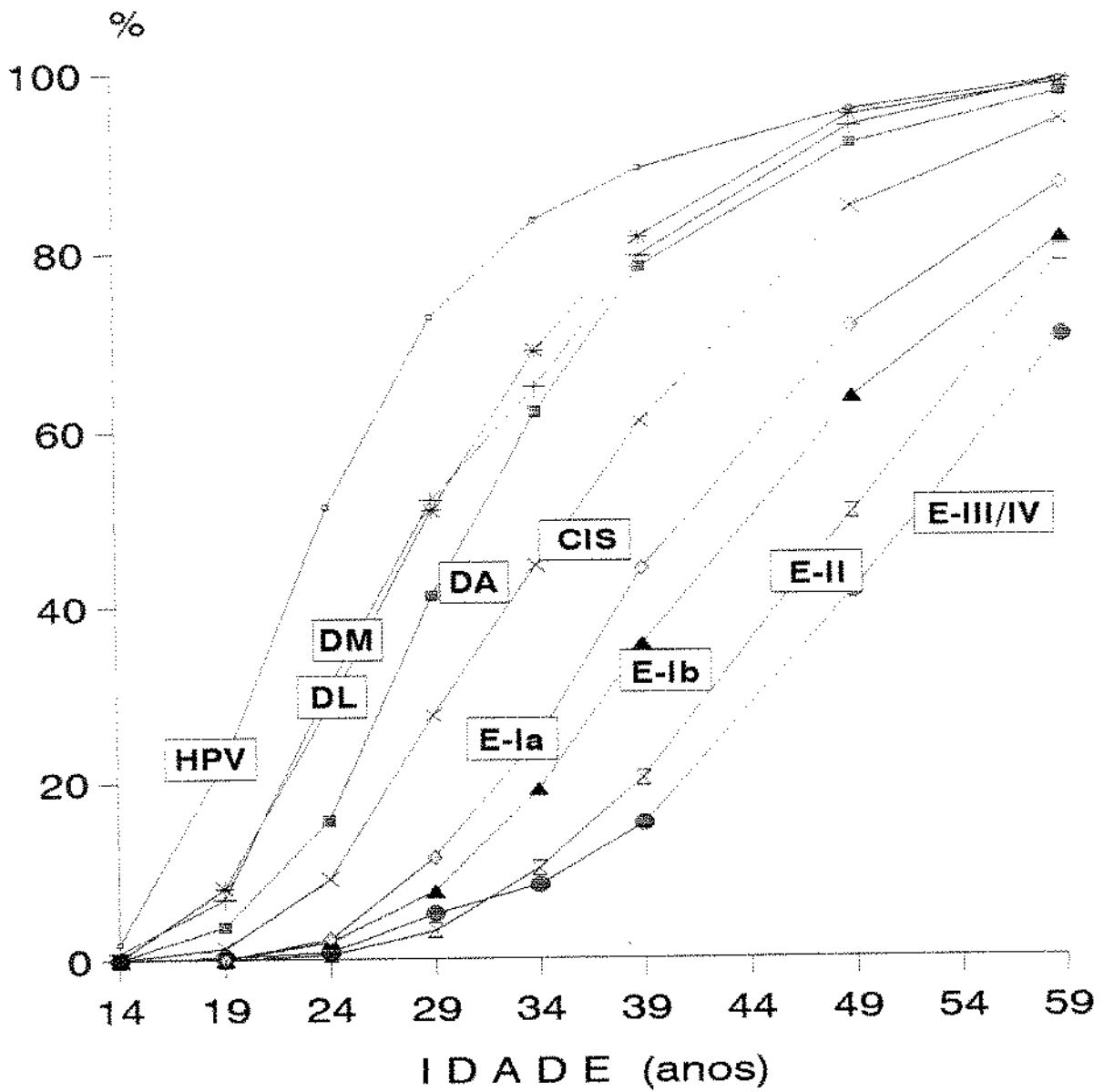
- SPRIGGS, A. I. Natural History of Cervical Dysplasia. *Clin. Obstet. Gynaecol.*, 8:65-79, 1981.
- SYRJÄNEN, K.; VÄYRYNEN, M.; CASTRÉN, O.; YLISKOSKI, M.; MÄNTIJÄRVI, R.; SAARIKOSKI, S. - Sexual behaviour of women with human papillomavirus (HPV) lesions of uterine cervix. *Br. J. Vener. Dis.*, 60:243-8, 1984.
- SYRJÄNEN, K.; MÄNTYJÄRVI, R.; SAARIKOSKI, S.; VÄYRYNEN, M.; SYRJÄNEN, S.; PARKKINEN, S.; YLISKOSKI, M.; SAASTAMOINEN, J.; CASTREN, O. - Factors associated with progression of cervical human papillomavirus (HPV) infections into carcinoma in situ during a long-term prospective follow-up. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 95:1096-102, 1988.
- SYRJÄNEN, K.; KATAJA, V.; YLISKOSKI, M.; CHANG, F.; SYRJÄNEN, S.; SAARIKOSKI. - Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda System. *Obstet. Gynecol.* 79:675-82, 1992.
- TINGA, D.J.; BEENTJES, J. A.; VAN-DE-WIEL, H. B.; BOONSTRA, H.; BOUMA, J.; AALDERS, J. G. - Detection, prevalence, and prognosis of asymptomatic carcinoma of the cervix. *Obstet. Gynecol.*, 76:860-4, 1990.
- UNITED STATE OF AMERICA. Office of Disease Prevention and Health Promotion National Health Information Center. U.S. Preventive services task force. - Screening for cervical cancer. *Am. F. Physician*, 41:853-7, 1990.
- WARD, J. & SANSON-FISHER, R. - Pap smear tests in general practice. An up date. *Austr. Fam. Physician*, 21:465-6, 1992.
- WIED, G. L. An International agreement on histological terminology for lesions of the uterine cervix. *Acta Cuto.*, 6:235, 1962. [Editorial]
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer (IARC) - **Cancer Incidence in Five Continents: Volume IV.** IARC Scientific Publication No 42. WHO, Lyon, 1982 811p.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer (IARC) - WHO: IARC working group on evaluation of cervical cancer screening programmes. - Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *Br. Med. J.*, 293:659-64, 1986.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). - Cytological screening in the control of cervical cancer: technical guidelines. Geneva, W.H.O., 1988. pp. 52.

- WRIGHT, T. C. & RICHART, R. M. - Review: Role of human papillomavirus in the pathogenesis of genital tract warts and cancer. *Gynecol. Oncol.*, 37:151-164, 1990.
- 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.
- YONEMOTO, R. H. - Breast cancer in Japan and the United States. *Arch. Surg.*, 115:1056-62, 1980.
- ZEFERINO, L. C.; NISIDA, A. C. T.; PINOTTI, J. A. - Epidemiologia da neoplasia intraepitelial cervical. *Rev. Ginecol. Obstet.* 1:22-33, 1988.
- ZELNIK, M. & KANTNER, J. F. - Sexual activity, contraceptive use and pregnancy among metropolitan-area teenagers, 1971-1979. *Fam. Plann. Perspect.* 12:230-8, 1980.
- ZUNZUNEGUI, M. V.; KING, M. C.; CORIA, C. F.; CHARLET, J. - Male influences on cervical cancer risk. *Am. J. Epidemiol.* 123:302-7, 1986.
- ZUR HAUSEN, H.; MEINHOF, W.; SCHEIBER, W.; BORNKAMM, G. W. - Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors: I. Nuclei acid hybridizations with complementary RNA of human warts virus. *Int. J. Cancer*, 13:650-5, 1974.

- * HERANI, M. L. G. - **Normas para apresentação de Dissertações e Teses.** São Paulo, BIRENE (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde), 1990. 45p.

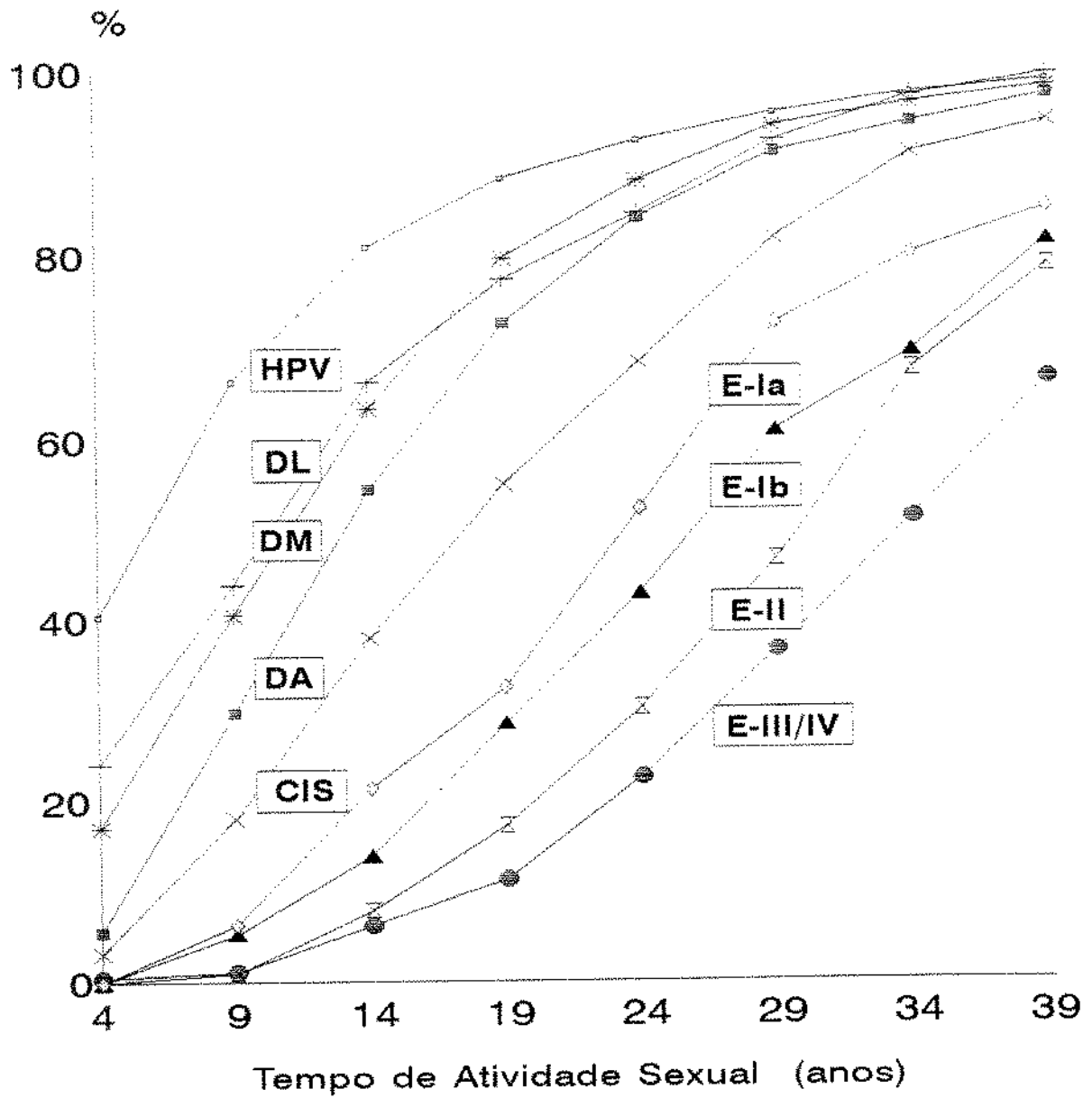
8. ANEXOS

ANEXO 1



Freqüência acumulada das mulheres por idade ao diagnóstico da infecção por HPV e da neoplasia do colo uterino.

ANEXO 2



Frequência acumulada das mulheres por tempo de atividade sexual ao diagnóstico da infecção por HPV e da neoplasia do colo uterino

ANEXO 3

ANÁLISE DISCRIMINANTE

Tabela a - Grau de associação linear

Variável	Lambda de Wilks	P
Tempo de atividade sexual	0,58965	<0,0001
Idade	0,58069	<0,0001

Tabela b - Coeficiente da Função de Classificação segundo o diagnóstico

Diagnóstico	Coeficientes		
	T.A.S.	Idade	Constante
HPV	-1,3018	1,4315	-15,6252
DL	-1,3079	1,4769	-16,8818
DM	-1,2672	1,4375	-16,1810
DA	-1,2271	1,4194	-16,1772
CIS	-1,2201	1,4514	-17,4351
E-Ia	-1,1697	1,4557	-18,7466
E-Ib	-1,2129	1,5240	-20,6588
E-II	-1,2206	1,5601	-22,1655
E-III\IV	-1,1629	1,5340	-22,7096

Tabela c - Função Discriminante Canônica

Função	Autovalor	Porcentagem	Correlação
1	0,7136	99,31%	0,6453
2	0,0050	0,69%	0,0703

ANEXO 4

**Frequência acumulada das mulheres por idade ao diagnóstico,
segundo a idade de início da atividade sexual**

(Figuras a-i)

ANEXO 4 (cont.)

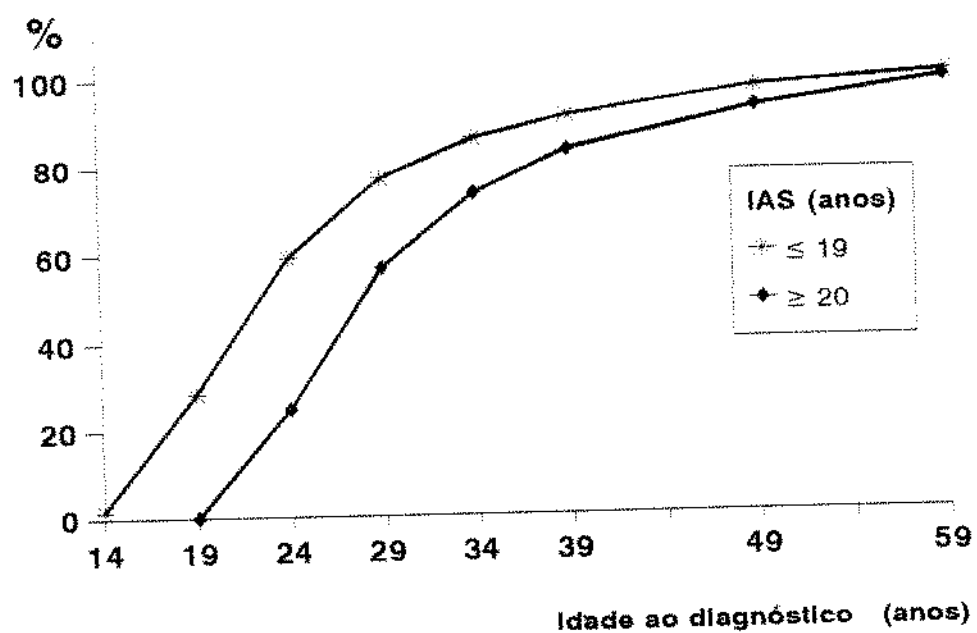


Figura a - H P V

ANEXO 4 (cont.)

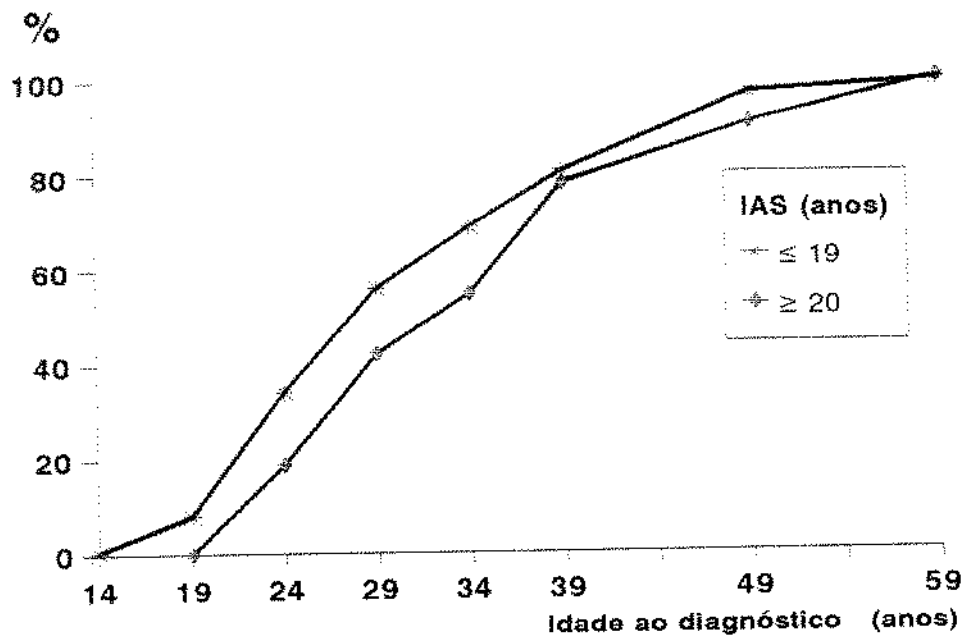


Figura b - Displasia Leve

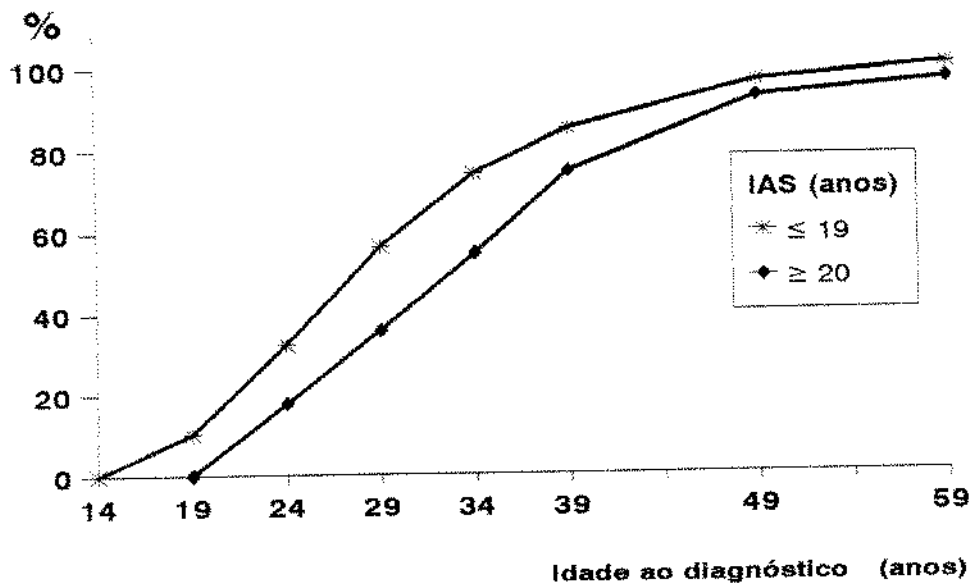


Figura c - Displasia Moderada

ANEXO 4 (cont.)

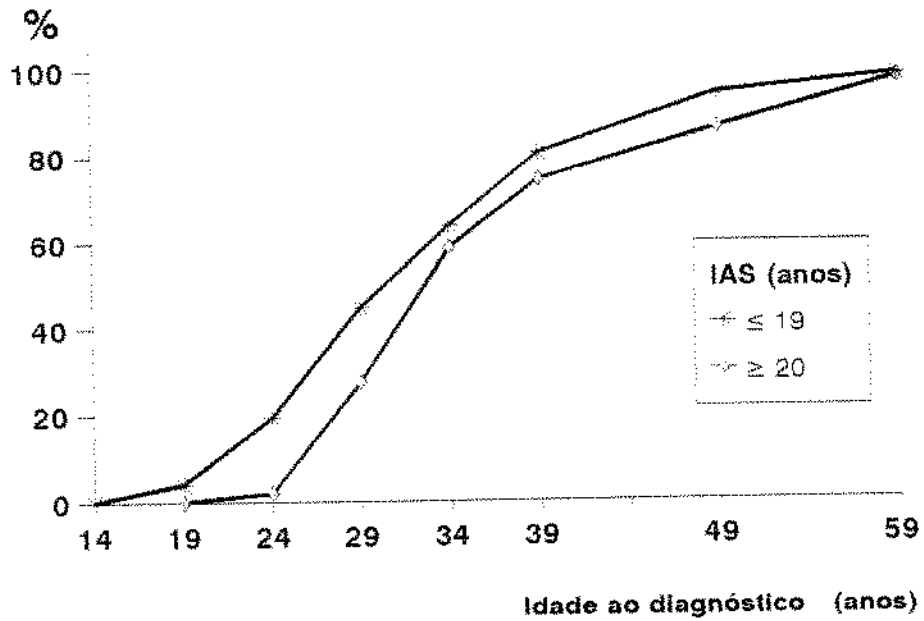


Figura d - Displasia acentuada

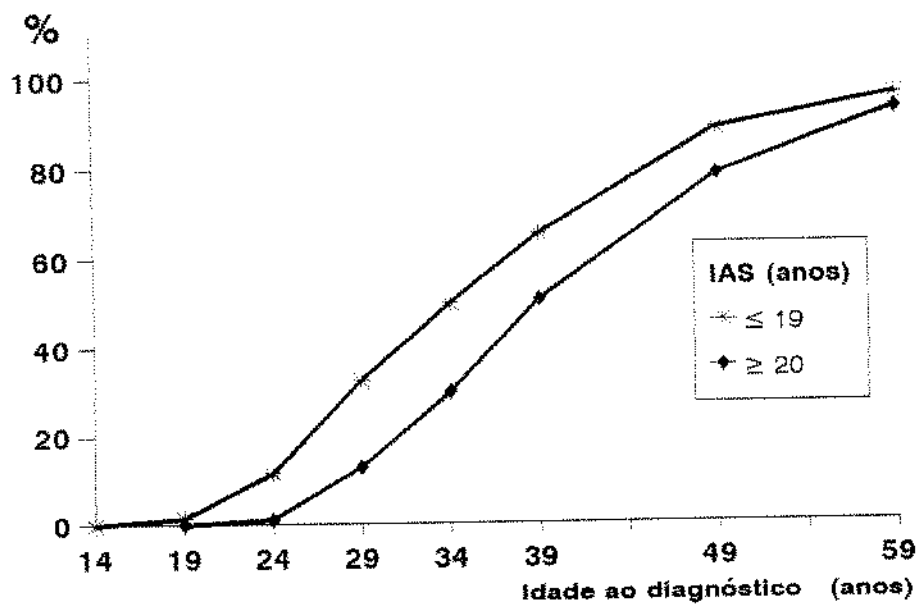


Figura e - Carcinoma "in situ"

ANEXO 4 (cont.)

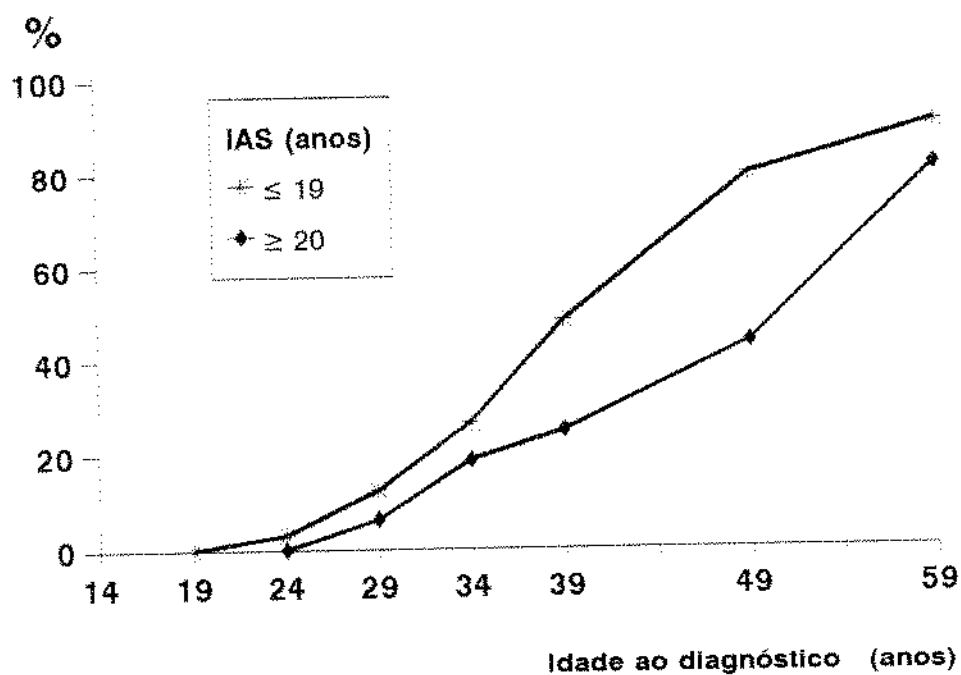


Figura f - Carcinoma invasor E-Ia

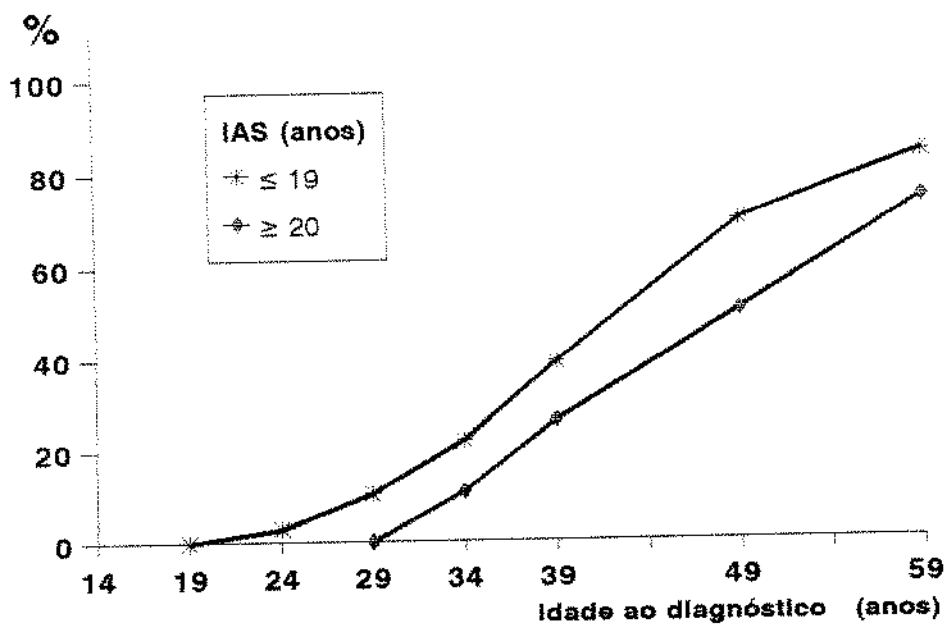


Figura g - Carcinoma invasor E-Ib

ANEXO 4 (cont.)

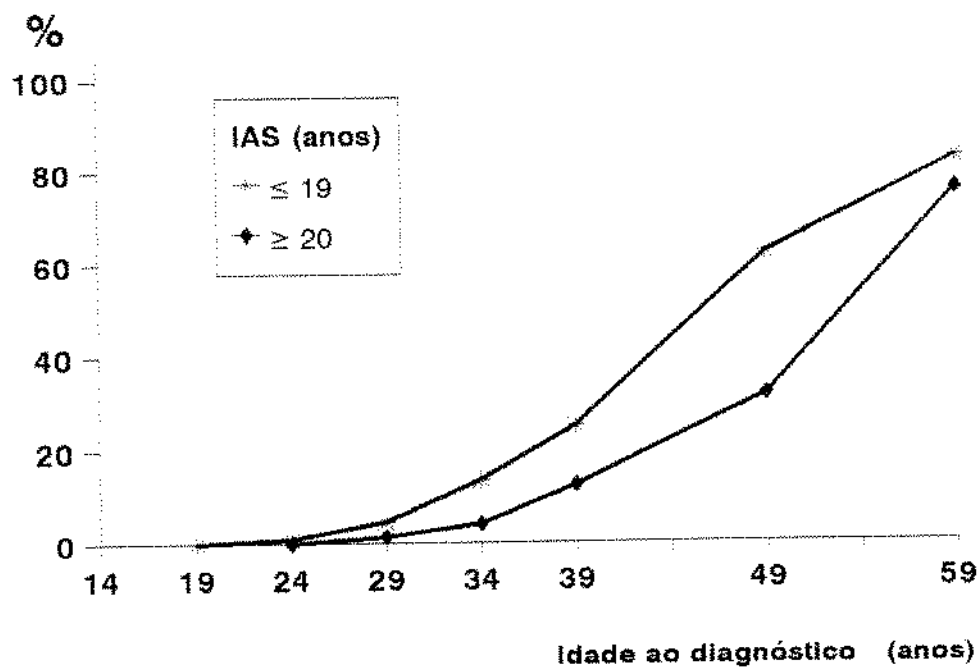


Figura h - Carcinoma invasor E-II

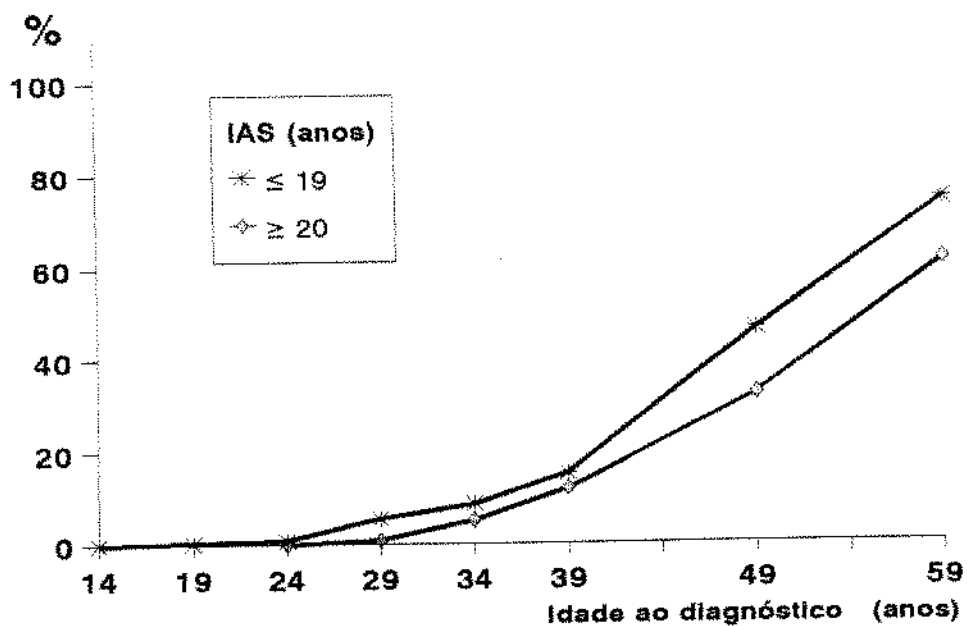
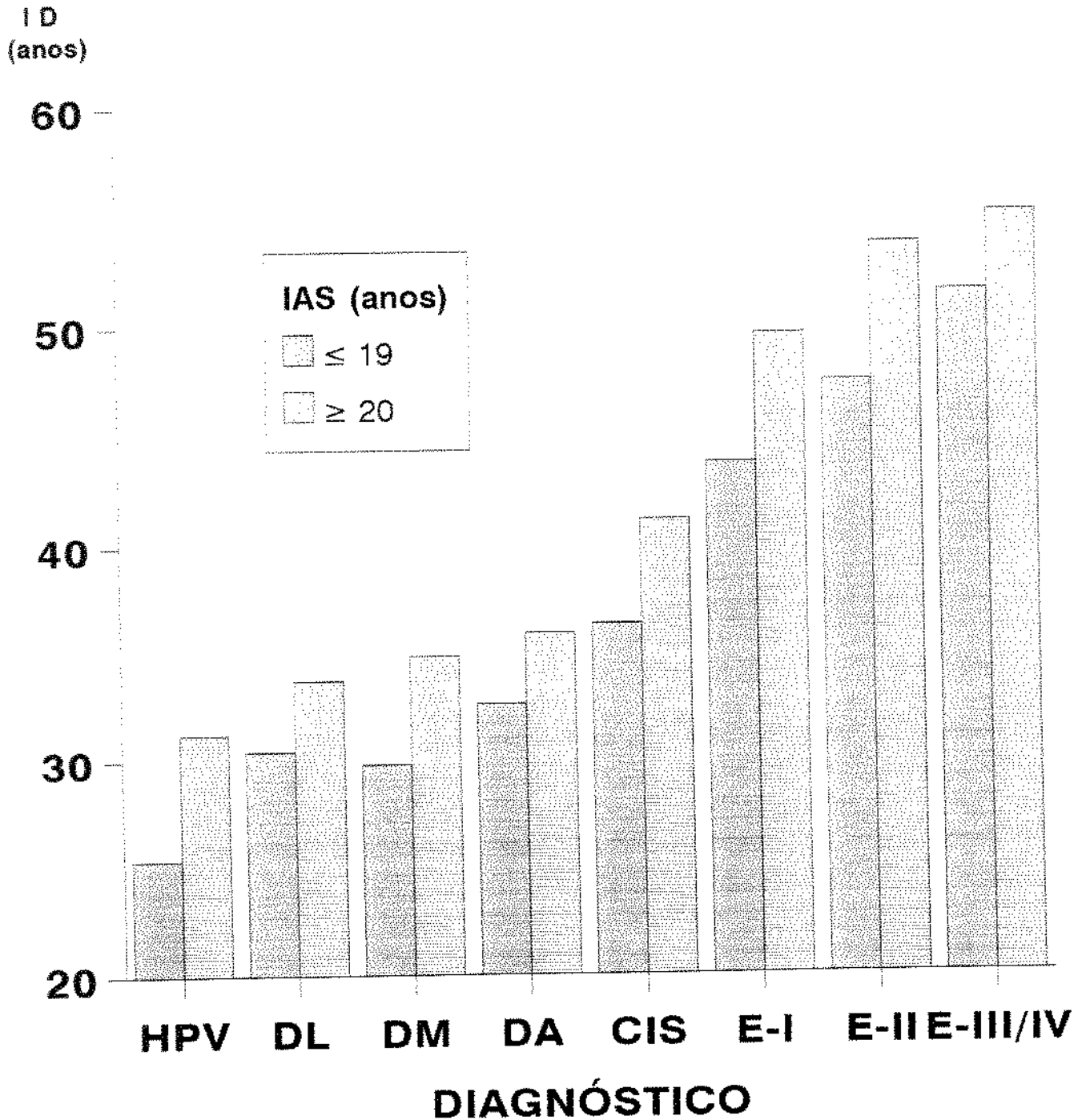


Figura i - Carcinoma invasor E-III/IV

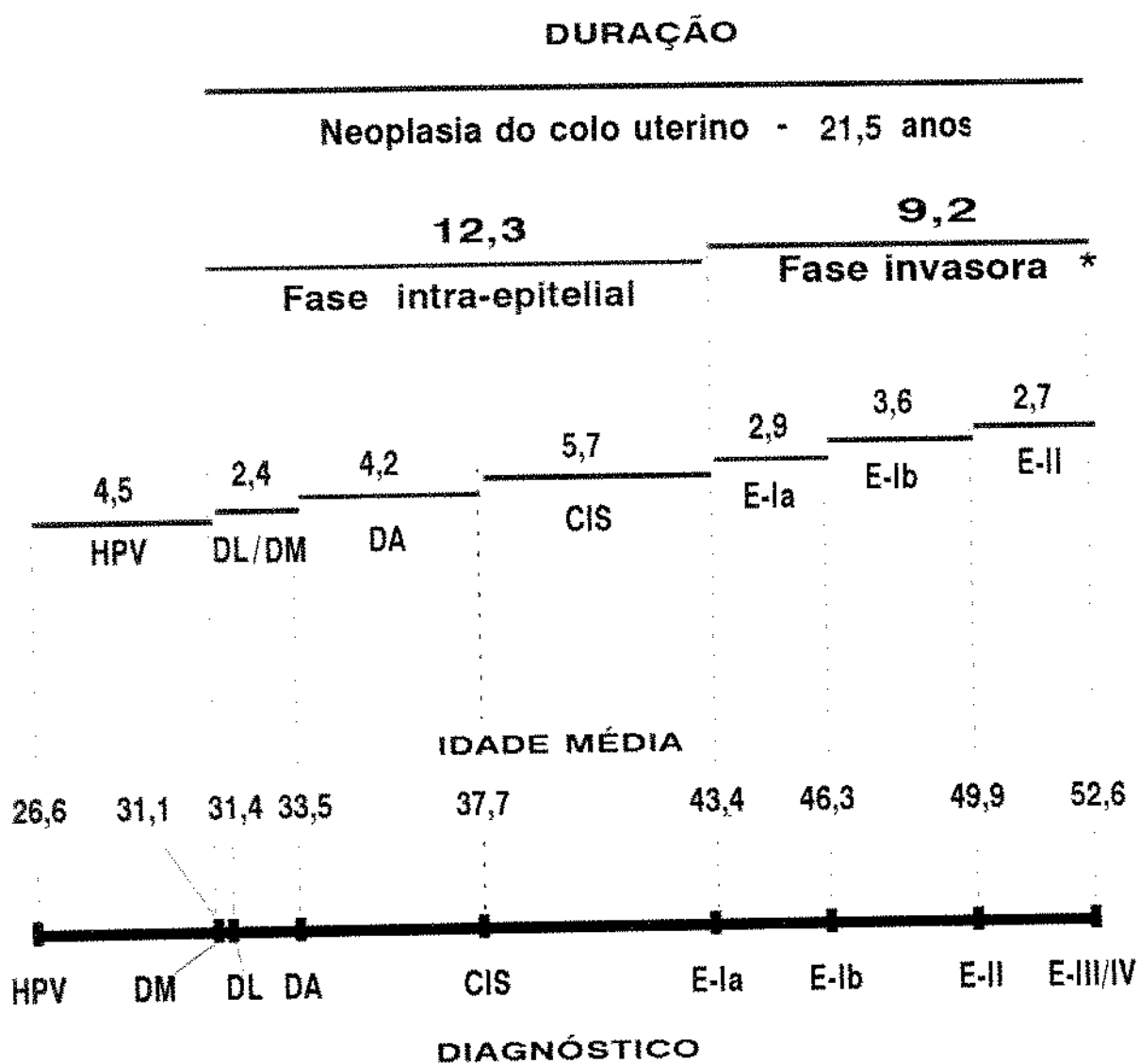
ANEXO 5



Variacão da idade média ao diagnóstico (ID), segundo a idade de início de atividade sexual (IAS) e o diagnóstico

Test t: significativo para todos os diagnósticos

ANEXO 6



Idade média (anos) ao diagnóstico e duração (anos) das fases evolutivas da neoplasia do colo uterino

* - Não inclui o carcinoma invasor E-III/IV

ABSTRACT

The use of current age as the exclusive parameter to establish when the women should initiate the controls for cervical cancer screening is questioned. For that purpose a cross-sectional study of 1.326 women with HPV infection and 2571 with cervical neoplasia, from mild dysplasia to E-III/IV invasive carcinoma was carried out. The association of current age, age at first sexual intercourse, interval between the first sexual intercourse and diagnosis and the number of sexual partners with the natural history of the cervical neoplasia was analysed. The results showed that the diagnosis of evolutive phases of cervical neoplasia presented a close association with the interval between the first sexual intercourse and diagnosis than with current age, and were associated neither with age of first sexual intercourse, nor with the number of sexual partners. As the age of first sexual intercourse increased, from the earliest adolescence period, the age at diagnosis increased for all evolutive phases. The latency period, considered as the interval between the first sexual intercourse and diagnosis, did not change accordingly of the age of first sexual intercourse for HPV infection, intraepithelial lesions and E-I invasive carcinoma. The age of diagnosis and the latency period were not associated with the number of sexual partners. The conclusion is that the age of first sexual intercourse is an epidemiologic mark of the carcinogenesis of the cervical epithelium and the interval since

first sexual intercourse can be used as a parameter to define when the women should initiate the cervical cancer screening. The evidences show that the length of time of sexual activity allows to select a more homogenous population of women in terms of risk for this neoplasia, than if the current age is used. Consequently, the use of length of time since first sexual intercourse would allow to increase detection rates without increasing costs.