

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

FÁBIO MARQUES DE ALMEIDA

**PERFIL EPIDEMIOLOGICO DAS NEOPLASIAS DO COLO
UTERINO (IN SITU E INVASORAS) DIAGNOSTICADAS NA
CIDADE DE GOIÂNIA: ANÁLISE DE 17 ANOS (1988-2004)**

Dissertação de Mestrado

**ORIENTADOR: Prof^a. Dr^a. Marise Amaral Rebouças Moreira
COORIENTADOR: Prof^a. Dr^a. Maria Paula Curado**

**Goiânia
2010**

FÁBIO MARQUES DE ALMEIDA



**PERFIL EPIDEMIOLOGICO DAS NEOPLASIAS DO COLO
UTERINO (IN SITU E INVASORAS) DIAGNOSTICADAS NA
CIDADE DE GOIÂNIA: ANÁLISE DE 17 ANOS (1988-2004)**

Dissertação de Mestrado
apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da
Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Goiás para
obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Marise
Amaral Rebouças Moreira
Coorientador: Prof^a. Dr^a. Maria Paula
Curado

**Goiânia
2010**

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno (a): Fábio Marques de Almeida

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Marise Amaral Rebouças Moreira

Coorientador (a): Prof^a. Dr^a. Maria Paula Curado

Membros:

1. Cláudia Maria Salgado

2. José Carlos de Oliveira

3. Rosane Ribeiro Figueiredo Alves

OU

4. Ruffo Freitas Junior

Data: 28/10/2010

DEDICO ESTE TRABALHO...

*À minha mãe Renilda Marques (in
memória), pelo exemplo de
determinação e ousadia.*

*Aos meus avós Jeronimo Rabelo e
Eurides Jonas, pelo transbordante
carinho e amor que enchem o meu
coração. Amo vocês!*

*Aos meus familiares e amigos, pela
força e incentivo.*

AGRADECIMENTOS

À Prof^a Dr^a. Marise Amaral Rebouças Moreira, por exaltar qualidades, pela disponibilidade irrestrita, incentivo, amizade e presteza no auxílio à construção deste projeto.

Ao Prof. Dr. Ruffo de Freitas Junior, por sua forma exigente, crítica e criativa de arguir as ideias apresentadas, que certamente deram norte a este trabalho.

À Prof^a Dr^a. Maria Paula Curado, pela disposição e direcionamento que muito contribuiu para o enriquecimento deste projeto.

Ao Dr. José Carlos de Oliveira, pelo apoio incondicional, pela disponibilização dos dados, e, sobretudo pela forma fraternal com a que me acolheu nas dependências do Registro de Câncer de Base Populacional.

Aos amigos e amigas do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia, Edésio Martins, Carleane Maciel Bandeira e Silva, Elcivone Cirineu de Sousa, Matinair Siqueira Mineiro, Anderson Gomes de Oliveira e Diego Rodrigues Mendonça Silva, por fazerem das dificuldades momentos insignificantes, pela contribuição, presteza, simpatia e paciência durante esses dois anos.

Ao Prof. Dr. Celmo Celeno Porto, pelo trabalho e dedicação empregados na construção da Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

À Prof^a Dr^a. Cláudia Maria Salgado, pelo incentivo e fortalecimento através da leitura atenta da dissertação. Não apenas valorizo os comentários e as observações críticas a respeito do texto, mas também sua amizade. Você é dessas indispensáveis.

À Prof^a Dr^a. Rosane Ribeiro Figueiredo Alves, pela disposição para discutir o projeto, bem como por seus questionamentos e contribuições na etapa da defesa.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, verdadeiros idealistas, pela resignação em se doarem profundamente a outrem e partilharem o seu mais profundo saber. A vocês, a minha maior admiração e zelo.

À secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Valdecina Rodrigues e Raquel, pelo apoio e compreensão.

Aos amigos e colegas pós-graduandos do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, por momentos tão preciosos, auxílio e principalmente pelas mãos dadas. De alguma forma, estaremos sempre unidos, ainda que apenas pela lembrança de tudo que compartilhamos, juntos construímos e nos tornamos.

Aos colegas do Serviço de Ginecologia e Mama, pela disponibilização dos dados empregados na elaboração desta dissertação.

Aos funcionários do Instituto de Ensino e Pesquisa da ACCG, Marta Maria Dias dos Santos, Késia Souza Pinheiro, José Olímpio de Siqueira e Renato Adriano da Silva, pelos sorrisos fraternos, pelo auxílio e apoio.

SUMÁRIO

SUMÁRIO	VII
QUADROS, TABELAS, GRÁFICOS, FIGURAS E ANEXOS	IX
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS	XII
RESUMO	XIV
ABSTRACT	15
1- INTRODUÇÃO	16
1.1. CONSIDERAÇÕES SOBRE A ANATOMIA DO COLO UTERINO	27
1.2 – HISTOLOGIA E HISTÓRIA NATURAL DO CARCINOMA CERVICAL	28
1.3 – DADOS GEOGRÁFICOS E DEMOGRÁFICOS DO MUNICÍPIO GOIÂNIA.	32
1.4 - CONSIDERAÇÕES SOBRE O REGISTRO DE CÂNCER DE BASE POPULACIONAL	34
1.5 CRITÉRIOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	36
2 - OBJETIVOS	38
2.1 GERAL	38
2.2 ESPECÍFICOS.....	38
3 - MÉTODO(S)	39
3.1 - MÉTODOS DO REGISTRO DE CÂNCER DE BASE POPULACIONAL DE GOIÂNIA	39
3.2 - CRITÉRIOS EPIDEMIOLÓGICOS	41
3.3 – DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS.....	42
4 - RESULTADOS	48
5 - DISCUSSÃO	57
6 - CONCLUSÃO	68
7 - CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
REFERÊNCIAS	71
ANEXOS	84
ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AO CÂNCER EM GOIÁS.	84
ANEXO 2 – FICHA DE COLETA DO REGISTRO DE CÂNCER DE BASE POPULACIONAL DE GOIÂNIA....	84

ANEXO 3 - TABELA 4 – DISTRIBUIÇÃO DAS TAXAS PADRONIZADAS DE INCIDÊNCIA POR 100.000 MULHERES DOS CARCINOMAS ESPINOCELULARES INVASORES DO COLO DO ÚTERO DISTRIBUÍDO POR FAIXA ETÁRIA NO PERÍODO DE 1988 A 2004, GOIÂNIA, GOIÁS, BRASIL.	84
ANEXO 4 - TABELA 5 – DISTRIBUIÇÃO DAS TAXAS PADRONIZADAS DE INCIDÊNCIA POR 100.000 MULHERES DOS CEC <i>IN SITU</i> DO COLO DO ÚTERO DISTRIBUÍDO POR FAIXA ETÁRIA NO PERÍODO DE 1988 A 2004, GOIÂNIA, GOIÁS, BRASIL.	84
ANEXO 5 - TABELA 6 – DISTRIBUIÇÃO DAS TAXAS PADRONIZADAS DE INCIDÊNCIA POR 100.000 MULHERES DOS AC INVASOR DO COLO DO ÚTERO DISTRIBUÍDO POR FAIXA ETÁRIA NO PERÍODO DE 1988 A 2004, GOIÂNIA, GOIÁS, BRASIL.	84
ANEXO 6 - TABELA 7 – DISTRIBUIÇÃO DAS TAXAS PADRONIZADAS DE INCIDÊNCIA POR 100.000 MULHERES DOS AC <i>IN SITU</i> DO COLO DO ÚTERO DISTRIBUÍDO POR FAIXA ETÁRIA NO PERÍODO DE 1988 A 2004, GOIÂNIA, GOIÁS, BRASIL.	84
ANEXO 7 – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DA REVISTA: ACTA OBSTETRICIA ET GYNECOLOGICA SCANDINAVICA.	84
PUBLICAÇÕES	112
ARTIGO 1	113

QUADROS, TABELAS, FIGURAS E ANEXOS

Quadro 1	Número de exames citopatológicos e anatomopatológicos realizados no município de Goiânia – Goiás, de 2002 a 2006.	26
Quadro 2	Distribuição dos tipos histológicos agrupados.	45
Tabela 1	Frequências absolutas e relativas dos casos diagnosticados em Goiânia, segundo a base de diagnóstico, de 1988 a 2004 (n= 4446).	48
Tabela 2	Frequências absolutas e relativas dos casos diagnosticados em Goiânia, segundo o estadiamento da doença, de 1988 a 2004 (n= 4446).	49
Tabela 3	Frequências absolutas e relativas dos casos diagnosticados em Goiânia, segundo a morfologia/ extensão da doença, de 1988 a 2004 (n= 3816).	49
Tabela 4	Distribuição das taxas padronizadas de Incidência por 100.000 mulheres dos Carcinomas Espinocelulares invasores do colo do útero distribuídos por faixa etária no período de 1988 a 2004, Goiânia, Goiás, Brasil.	90
Tabela 5	Distribuição das taxas padronizadas de Incidência por 100.000 mulheres dos Carcinomas Espinocelulares <i>in situ</i> do colo do útero distribuídos por faixa etária no período de 1988 a 2004, Goiânia, Goiás, Brasil.	92
Tabela 6	Distribuição das taxas padronizadas de Incidência por 100.000 mulheres dos Adenocarcinomas invasores do colo do útero distribuídos por faixa etária no período de 1988 a 2004, Goiânia, Goiás, Brasil.	94
Tabela 7	Distribuição das taxas padronizadas de Incidência por 100.000 mulheres dos Adenocarcinomas <i>in situ</i> do colo do útero distribuídos por faixa etária no período de 1988 a 2004, Goiânia, Goiás, Brasil.	96
Figura 1	Representação espacial das taxas padronizadas de incidência do câncer cervical por 1000.000 mulheres.	16
Figura 2	Foto ilustrativa do colo do útero.	27
Figura 3	Pirâmide da população de Goiânia, em 1970.	34

Figura 4	Pirâmide da população de Goiânia, em 2000.	34
Figura 5	Fluxograma de operacionalização do Registro de Câncer de Base Populacional do município de Goiânia, Goiás, Brasil, 2000.	42
Gráfico 1	Comparação entre a distribuição dos casos de câncer do colo do útero segundo o ano de seu diagnóstico, com extensão <i>in situ</i> e <i>in situ</i> /casos sem informação quanto à extensão, distribuídas ao longo do período de 1988 a 2004.	50
Gráfico 2	Comparação entre a distribuição dos casos de câncer do colo do útero com extensão invasora e invasora/casos sem informação quanto à extensão, distribuídas ao longo do período de 1988 a 2004.	50
Gráfico 3	Distribuição do número de casos das neoplasias <i>in situ</i> e invasoras, segundo a faixa etária no período de 1988 a 2004, em Goiânia, Goiás, Brasil.	51
Gráfico 4	Comparação das taxas anuais padronizadas de incidência, por 100.000 mulheres, segundo a extensão do câncer do colo do útero, de 1988 a 2004, em Goiânia, Goiás, Brasil.	51
Gráfico 5	Curva de tendência anual de incidência das neoplasias <i>in situ</i> do colo do útero, pelo modelo de regressão de Poisson, no período de 1988 a 2004, em Goiânia, Goiás, Brasil. AAPC (Variação percentual anual média), IC – Intervalo de Confiança.	52
Gráfico 6	Curva de tendência anual de incidência das neoplasias invasoras do colo do útero, pelo modelo de regressão de Poisson, no período de 1988 a 2004, em Goiânia, Goiás, Brasil. AAPC (Variação percentual anual média), IC – Intervalo de Confiança.	52
Gráfico 7	Comparação das taxas brutas de incidência, por 100.000 mulheres, segundo o tipo histológico das neoplasias do colo do útero diagnosticadas de 1988 a 2004 em Goiânia, Goiás, Brasil.	53
Gráfico 8	Comparação das taxas brutas de incidência, por 100.000 mulheres, entre os tumores espinocelular invasor e adenocarcinoma invasor do colo do útero, de 1988 a 2004, Goiânia, Goiás, Brasil.	53
Gráfico 9	Curva de tendência anual de incidência do Carcinoma Espinocelular invasor do colo do útero, pelo modelo de regressão de Poisson, no período de 1988 a 2004, em	54

	Goiânia, Goiás, Brasil. AAPC (Variação percentual anual média), IC – Intervalo de Confiança.	
Gráfico 10	Curva de tendência anual de incidência do Adenocarcinoma invasor do colo do útero, pelo modelo de regressão de Poisson, no período de 1988 a 2004, em Goiânia, Goiás, Brasil. AAPC (Variação percentual anual média), IC – Intervalo de Confiança.	54
Gráfico 11	Comparação entre as taxas padronizadas (por 100.000 mulheres) de incidência dos tumores invasores e a mortalidade por câncer do colo do útero, de 1988 a 2004, em Goiânia, Goiás, Brasil.	55
Gráfico 12	Taxa padronizada da mortalidade (por 100.000 mulheres) por câncer do colo do útero, distribuída por faixa etária, no período de 1988 a 2004, em Goiânia, Goiás, Brasil.	55
Gráfico 13	Curva de tendência anual de mortalidade por câncer do colo do útero, pelo modelo de regressão de Poisson, no período de 1988 a 2004, em Goiânia, Goiás, Brasil. AAPC (Variação percentual anual média), IC – Intervalo de Confiança.	56

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

®	Marca Registrada
AAPC	Variação percentual anual média
AC	Adenocarcinoma
ACCG	Associação de Combate ao Câncer em Goiás
CEC	Carcinoma espinocelular
CID	Classificação Internacional de Doenças
CIS	Carcinoma <i>in situ</i>
DATASUS	Banco de dados do Sistema Único de Saúde
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
HPV	Papilomavírus humano
IACR	Associação Internacional dos Registros de Câncer
IARC	Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IBOP	Instituto Brasileiro de Opinião Pública e Estatística
IC	Intervalo de confiança
ICCFACC	Conferência Internacional de Consenso sobre a Luta Contra o Câncer Cervical
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IVA	Inspeção visual com ácido acético
IVL	Inspeção visual com lugol
JEC	Junção escamocolunar
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PAISM	Programa de Assistência Integral à Mulher
RCBP	Registro de Câncer de Base Populacional
SAC	Sociedade Americana do Câncer
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SISCOLO	Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero

SOE	Sem outras especificações
SPSS	Social Package Statistical Software
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Taxa bruta de incidência
TP	Taxa padronizada de incidência
WHO	Organização Mundial de Saúde
%	Porcentagem

Objetivo: Determinar o perfil de incidência e mortalidade das mulheres portadoras de neoplasias (*in situ* e invasoras) do colo uterino, na Cidade de Goiânia, no período de 1988 a 2004. **Metodologia:** Estudo de base populacional dos casos coletados no banco de dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia. As variáveis estudadas foram: idade, tipo histológico, extensão da doença. A análise foi feita pela tendência central, onde foram calculadas as taxas de incidência por idade e pela extensão da doença, utilizando-se a população censitária e intercensitária, coletada do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, e a população padrão de Segi; e para a análise de mortalidade os dados foram extraídos do Sistema de Informação sobre Mortalidade. **Resultados:** Nos resultados foram identificados 4446 casos de neoplasias do colo uterino (*in situ* e invasoras), no período de 1988 a 2004. A base diagnóstica empregada foi a histopatológica em 91,9% dos casos e o pico de incidência para as neoplasias *in situ* foi de 30 anos de idade e para as invasoras de 45 anos. O número de casos *in situ* foi de 2213 (58,28%), de invasores 1603 (41,8%) e, em 633 casos (14,2%), não foi possível identificar a sua extensão. A taxa de mudança percentual anual (AAPC) para a incidência das neoplasias *in situ* foi de 13,08% ($p < 0,001$) ao ano e de 1,27% ($p = 0,386$) para as invasoras. A taxa padronizada de mortalidade foi de 12,2 e de 8,2/10000, em 1988 e 2004, respectivamente, e a AAPC de -3,02% ($p = 0,017$) ao ano. Verificou-se que o carcinoma espinocelular (CEC) foi o tipo histológico predominante e que o CEC invasor e o adenocarcinoma invasor não apresentaram tendência de redução. **Conclusão:** Não houve redução significativa na incidência do câncer de colo uterino invasor no período analisado; entretanto, a taxa de incidência das lesões *in situ* aumentou significativamente no mesmo período. O adenocarcinoma e o CEC provavelmente permaneceram estáveis nos últimos 10 anos. Quanto à mortalidade foi demonstrada uma tendência de queda. Esses resultados sugerem que a melhoria dos programas de rastreamento tem modificado a evolução do câncer do colo uterino, embora nem todos os objetivos tenham sido atingidos. **Unitermos:** Neoplasias do colo uterino, epidemiologia, tendências, estudo de séries temporais, Goiânia, Brasil.

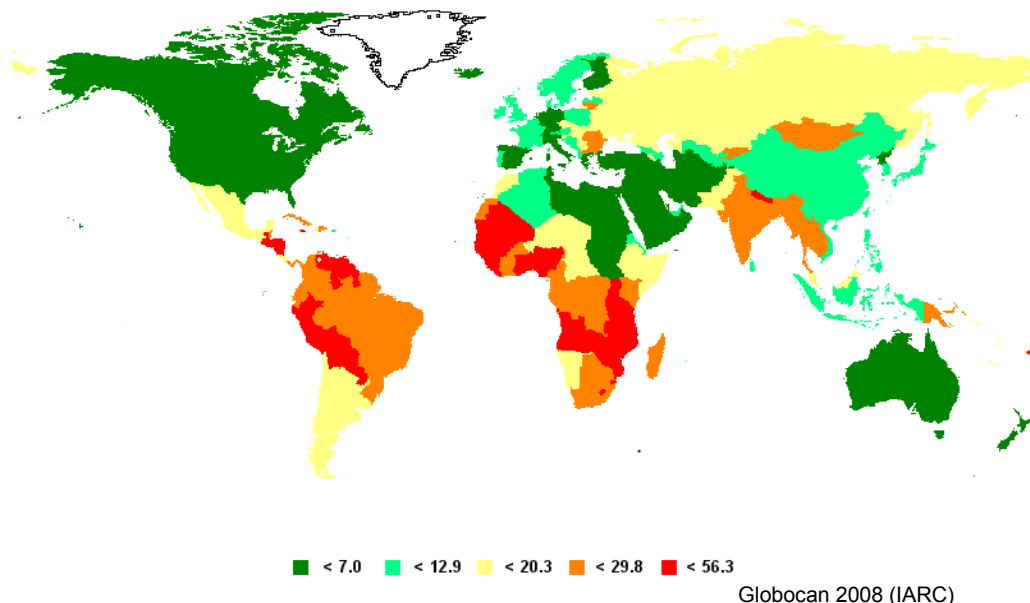
ABSTRACT

Objective: Determine the epidemiological profile of *in situ* and invasive neoplasias of the uterus cervix in Goiânia during the period from 1988 to 2004. **Methodology:** The cases were identified in the Population Base Register of Cancer database of Goiânia. The studied variables were: age, histological type, extension of the disease and mortality. Analysis was done by central tendency in which the incidence rates were calculated by age, extension of the disease using Census population data and the standard population of Segi; for the mortality analysis the data were extracted from Mortality Information System. **Results:** We identified 4446 cases of *in situ* and invasive neoplasias of the uterus from the period of 1988 to 2004. Histopathology was used in 91,9% of the cases; average age was 40 years old for the *in situ* neoplasias and 52 years for the invasive ones (DP \pm 13 and 14 years old, respectively). There were 2213 (58,28%) *in situ* cases, 1603 invasives (41,8%) and, in 633 cases (14,2%), it was not possible to verify their extension. The annual rate of percentage change (AAPC) for the *in situ* incidence was 13.08% (IC 95% 9.75 – 16.50; $p < 0.0000$) per year and 1.27% (IC95% -1.74 – 4.37; $p < 0.3862$) for the invasive cases. The standard mortality rate was 12.2 and 8.2 per 100,000 in 1988 and 2004 respectively, with an AAPC of -3.02 (IC95% -5,36 -0,62; $p < 0,0172$). Squamous cell carcinoma was found to be the predominant histologic type. A reduction of the Adenocarcinoma incidence *in situ* was not found nor was found a significant change of the Adenocarcinoma invasive; the squamous invasive cancer did present a considerable reduction of 2,85 per year. **Conclusion:** It was observed that the most frequent invasive tumors were the squamous cell carcinomas and Adenocarcinomas. Data did not demonstrate a rise in the diagnosis of invasive neoplasia, although there occurred an increase of diagnoses of *in situ* neoplasias. Mortality has demonstrated a tendency of reduction, suggesting that improvements of the tracking programs have changed the incidence or uterine cancer, though it has not yet accomplished all its objectives. **Keywords:** cervical cancer, uterus, epidemiology, frequency, extension, incidence, Goiânia, Brazil.

1- INTRODUÇÃO

O câncer cervical é o terceiro câncer mais comum entre as mulheres, com uma estimativa de 529 000 novos casos em 2008. Mais de 85% dos casos e mais de 50% do total de óbitos ocorrem em países em desenvolvimento (GLOBOCAN, 2008). As regiões consideradas de alto risco são: África Oriental e África Ocidental (taxas padronizadas de incidência superiores a 30 por 100.000), África do Sul (26,8 por 100.000), Sul da Ásia Central (24,6 por 100.000), América do Sul (taxas padronizadas de incidência de 23,9 por 100.000). Os valores são considerados mais baixos na Ásia Ocidental, América do Norte e Austrália/ Nova Zelândia (taxas padronizadas de incidência inferiores a 6 por 100.000) (Figura 1). No geral o câncer do colo uterino foi responsável por 275.000 mortes em 2008, cerca de 88% das quais ocorreram nos países em desenvolvimento: 53.000 na África, 31.700 na América Latina e no Caribe, e 159.800 na Ásia. (GLOBOCAN, 2008).

Figura 1: Representação espacial das taxas padronizadas de incidência do câncer cervical por 100.000 mulheres.



No Brasil, a situação é bem semelhante à de outros países em desenvolvimento. Sua taxa de incidência foi de 24,5 por 100.000 mulheres

em 2002, comparável aos valores encontrados no Suriname (27,22), na Argentina (17,5) e em Cuba (23,0), mostrando uma diferença marcante em relação aos países desenvolvidos como, por exemplo, os Estados Unidos (5,6) e o Canadá (6,5) (GLOBOCAN, 2008).

Foi estimado, para o Brasil, o surgimento de 18.430 novos casos de câncer do colo uterino em 2010, com risco estimado de aproximadamente 18 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o de maior incidência na Região Norte (23/100.000). Nas regiões Centro-Oeste (20/100.000) e Nordeste (18/100.000), ele ocupa a segunda posição e, nas regiões Sul (21/100.000) e Sudeste (16/100.000), a terceira posição. Em Goiânia, a taxa bruta estimada foi 22,41/100.000 mulheres, no ano de 2010, e a taxa de mortalidade ajustada pela idade, pela população mundial, por 100.000 mulheres, foi de 10,31, 14,47 e 7,95, em 1984, 1986 e 2004, respectivamente. (BRASIL, 2009; PARKIN et al., 2005; BRASIL, 2002b).

Nos países em desenvolvimento, as condições associadas ao risco de se desenvolver câncer do colo do útero são mais prevalentes. Sendo que cerca de 50% do total de óbitos e mais de 60% dos casos novos de câncer ocorrem nesses países (BRASIL, 2006b).

Nos últimos 25 anos, houve uma considerável redução nas taxas de incidência do câncer do colo uterino, principalmente na China, que entre os países asiáticos, apresenta uma das menores taxas de incidência. Em Shanghai, por exemplo, o declínio na incidência do câncer cervical foi de 58,5%, em Hong Kong de 20,7% e de 31,9% em Nagasaki, Japão (LI, 2000).

No Paraná, uma clara diminuição da mortalidade por câncer cervical foi observada a partir da introdução de um programa de rastreamento, com aumento na cobertura do exame colpocitológico de 43% para cerca de 86% da população feminina adulta local, em um período de apenas cinco anos de funcionamento desse programa (GUERRA et al., 2005; BLEGGI-TORRES et al., 2003).

Os resultados, na redução da incidência e do número de mortes, encontrados no Paraná foram decorrentes da adoção de quatro medidas principais: (1) Ampla cobertura, (2) alta qualidade dos esfregaços, (3) implantação de um programa de controle de qualidade, e (4) um programa de avaliação do acompanhamento das anomalias detectadas (BLEGGI-TORRES et al., 2003).

Sabe-se que, aproximadamente 100% dos tumores de células escamosas cervicais apresentam DNA (Ácido desoxirribonucleico) do Papilomavírus humano (HPV) (BOULCH et al., 2008; WALBOOMERS 1999; RAMA et al., 2008). Estudos epidemiológicos mostram que a infecção pelo HPV de alto risco oncogênico pode aumentar as chances de desenvolvimento de lesões intraepiteliais de baixo e alto grau e as lesões de alto grau podem progredir para o câncer cervical, quando não diagnosticadas e tratadas (HOLLOWATY et al., 1999, YLITALO et al., 2000).

Vários cofatores têm sido associados com o desenvolvimento do câncer cervical invasivo como paridade, uso de contraceptivos orais, tabagismo, imunossupressão, infecções com outras doenças sexualmente transmissíveis e deficiências nutricionais (KAPEU et al., 2009, HILDESHEIM e WANG, 2002). Porém, seus verdadeiros papéis no desenvolvimento do câncer permanecem obscuros.

A idade da sexarca, multiplicidade de parceiros sexuais e história de DSTs estão ligadas ao processo de aquisição do HPV e não são considerados cofatores para a progressão da infecção pelo vírus (KHAN et al., 2005, MURTA et al., 1999, BRASIL, 2001b).

A prevenção primária para o câncer do colo do útero pode ser feita, por exemplo, com a criação de barreiras que impeçam a aquisição do agente etiológico, o HPV, com estímulo do uso de preservativos e pela vacinação. Já a prevenção secundária se dá pela detecção precoce das lesões precursoras antes de se tornarem invasoras (BLEGGI-TORRES et al., 2003).

O método citológico começou a ser utilizado na década de 30. Nos anos 40, a especialidade chegou ao Brasil, trazida por ginecologistas e foi contestada pela maior parte dos patologistas. Em 1956, por iniciativa da Dra. Clarice do Amaral Ferreira, a utilização da Citologia foi divulgada, com sucesso, em todos os recantos do Brasil. O exame colpocitológico ou teste de Papanicolaou, dentre os métodos de detecção, é considerado o mais eficiente a ser aplicado coletivamente em programas de rastreamento do câncer cérvico-uterino. É uma técnica amplamente difundida há mais de 60 anos, mesmo sem ter sido objeto de avaliação por meio de estudos experimentais, como os ensaios clínicos randomizados. O rastreamento citológico (exame do Papanicolaou) é um exame rápido, relativamente de baixo custo e efetivo para a detecção precoce dessas neoplasias (BLEGGI-TORRES et al., 2003, PAPANICOLAOU, 1948). Postula-se, porém, que o teste de detecção do HPV possui maior sensibilidade para a detecção de lesões com alto potencial de transformação maligna do que os testes citológicos isolados (SANKARANARAYANAN et al., 2009).

Para que o rastreamento populacional seja eficiente contra o câncer, alguns parâmetros devem ser observados (BLEGGI-TORRES et al., 2003; WHO, 2006; WHO, 2006b).

- 1 – Ser esse câncer um importante problema de saúde, com alta incidência na população;
- 2 – Ter a possibilidade de ser detectado precocemente;
- 3 – Haver disponibilidade de um método simples, inócuo, e eficaz para o diagnóstico;
- 4 – Ser possível um diagnóstico precoce que leve a um melhor prognóstico para as pacientes;
- 5 – Ter instalações suficientes para o diagnóstico e tratamento;
- 6 – Conseguir um elevado grau de adesão ao teste de diagnóstico.

O rastreamento prevê ações organizadas que envolvem o uso de testes simples aplicados a determinados grupos populacionais, com a finalidade de identificar lesões pré-cancerígenas ou cancerígenas em estágio inicial em indivíduos com doença assintomática (BRASIL, 2006a).

No Brasil, recomenda-se que esse rastreamento seja iniciado em mulheres com mais de 25 anos, mesmo que as taxas de incidência de câncer cervical invasor sejam baixas em mulheres com idade abaixo de 30 anos. O intervalo ideal para um programa de rastreamento deve oferecer uma relação favorável entre o controle da doença, o custo do programa e os recursos disponíveis (ZEFERINO e DERCHAIN, 2006).

Têm-se priorizado também a periodicidade trienal do exame colpocitológico, baseando-se em estudos que sugerem que não há diferenças significativas na redução da incidência do câncer cervical, quando se realizam exames com intervalos anuais ou trienais. Por exemplo, estudos de coorte e de caso-controle, realizados em diferentes países, mostram que o rastreamento de 100% da população feminina com idade de 35 a 64 anos, anualmente ou com intervalos trienais, apresenta resultados semelhantes quanto à redução na incidência do câncer cervical, 93,5% e 91,4%, respectivamente (DAY, 1986). No entanto, os custos para um programa de rastreamento anual seriam bem mais elevados, devido ao maior número de coletas de material cérvico-vaginal exigidas, ferindo, portanto, a lógica custo-benefício que permeia as políticas de saúde, principalmente em países com escassez de recursos. Como mostrou Day (1986), o rastreamento com frequência menor que de três anos pode elevar os custos, sem aumentar a expectativa de vida ou sem diminuir os custos de tratar a doença invasora.

Conhecer a história natural do câncer cervical, particularmente a duração das lesões precursoras, pode ajudar na determinação da frequência do rastreamento. A lesão precursora mais importante é a Neoplasia Intraepitelial de alto grau (Neoplasia Intraepitelial de alto grau – NIC 3) que pode regredir ou progredir para carcinoma invasor em um longo período de tempo (ZEFERINO e DERCHAIN, 2006).

Em 1988 (WHO, 1988), o Ministério da Saúde passou a seguir a recomendação da Organização Mundial da Saúde para que o teste de Papanicolaou fosse realizado a cada três anos em mulheres com idade entre 25 e 60 anos, após dois exames anuais negativos, com representação adequada da junção escamocolumnar e o canal endocervical. Mais

recentemente, em 1996, o Ministério da Saúde, em parceria com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), implantou o programa Viva Mulher, de âmbito nacional, envolvendo cinco capitais brasileiras, tendo como população-alvo as mulheres pertencentes à faixa etária mais restrita, entre 35 e 49 anos. Em 1998, foi realizada a fase de intensificação da coleta, durante a Campanha Nacional de Combate ao Câncer Cérvico-Uterino (BRASIL, 1996).

A continuidade das ações nos anos seguintes (de 1999 a 2001) deu-se por meio da ampliação da oferta de serviços, tendo sido realizados 8 milhões de exames citopatológicos por ano. Em 2002, o fortalecimento e qualificação da rede de atenção básica e a ampliação de centros de referência possibilitaram a realização de uma segunda fase de intensificação, priorizando mulheres com idade entre 35 a 49 anos que jamais haviam se submetido ao exame preventivo ou que estavam sem fazê-lo há mais de três anos. Nessa segunda fase, foram examinadas mais de 3,8 milhões de mulheres (REDE CÂNCER on-line, 2010).

No ano de 2003 e 2004, procurou-se contribuir para a qualidade dos exames citopatológicos com a publicação do livro “Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais e Condutas Clínicas Preconizadas” (BRASIL, 2003b). Mais ênfase foi dada à rede de atenção oncológica e à interface entre os vários níveis de complexidade (Atenção Básica, Média e Alta), sem o recurso do mecanismo de convênio, mas com proposta de novas estratégias de financiamento e envolvimento gerencial de estados e municípios. Nesse mesmo período, o Sistema de Informação (SISCOLO) foi modernizado. Foram elaborados indicadores de monitoramento das ações de controle do câncer do colo do útero (REDE CÂNCER on-line, 2010).

A partir de 2005, as diretrizes estratégicas de implementação das ações de controle contemplaram a formação de uma rede nacional integrada, com base em um núcleo geopolítico gerencial, local ou regional, construído para ampliar o acesso aos serviços de saúde (REDE CÂNCER on-line, 2010).

Em 2006, o INCA assessorou os estados brasileiros na organização do Programa, por meio de seminários, palestras, cursos e capacitações.

Entre os projetos de pesquisa, que respaldam as ações de diagnóstico precoce, destacaram-se o seguimento das mulheres com alterações no exame citopatológico na região metropolitana do estado do Rio de Janeiro (REDE CÂNCER on-line, 2010).

Uma metodologia de programação de ações foi elaborada. O Sistema de Monitoramento do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO) ganhou uma nova versão (4.0) e o diagnóstico dos pólos de Cirurgia de Alta Frequência foi atualizado. Dentre as outras ações, o INCA participou da construção dos Cadernos de Atenção Básica, junto ao Departamento de Atenção Básica da Secretaria de Atenção à Saúde, da Agenda da Mulher e do Caderno do Climatério da Secretaria Especial de Políticas para Mulheres do Ministério da Saúde (REDE CÂNCER on-line, 2010).

Em 2007, em oficina realizada em outubro com os coordenadores estaduais do Programa, foi avaliada a versão 4.0 do SISCOLO. A Portaria nº 2918/SAS de 13/11/07 criou novos procedimentos e revisou os existentes com o objetivo de aprimorar a informação a ser coletada no Sistema de Informação Ambulatorial (SAI/SUS) e Sistema de Informação Hospitalar (SIH/SUS) para o acompanhamento das ações de controle. Ao completar 10 anos de existência, o Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero registrou, de acordo com a estimativa de incidência de câncer no Brasil para 2008, uma estabilização na curva de incidência do câncer do colo do útero na população. Nas capitais brasileiras, a estimativa foi de redução da incidência (REDE CÂNCER on-line, 2010).

Vários pesquisadores citam os países escandinavos como os pioneiros na organização de programas de rastreamento para o câncer cervical (WALBOOMERS et al., 1999, BJORGE et al., 1994). Os melhores resultados foram encontrados na Finlândia, Islândia, Bélgica, Escócia e no Reino Unido, (ICCFACC, 2000; ANTTILA et al., 1999; SIGURDSSON e SIGVALDASON, 2006; VYSLOUZILOVA, 1997; ARBYN e GEYS, 2002; SWERDLOW et al., 1998; COMBER e GAVIN, 2004) contudo, tem sido observado um aumento na sua incidência nas faixas etárias mais baixas. Na Finlândia, por exemplo, foi evidenciado um decréscimo na mortalidade pela

doença, de cerca de 80%, no período compreendido entre 1963-1995 (ANTTILA et al., 1999). Em comum, esses países já apresentam um programa de rastreamento organizado há pelo menos três décadas.

Um dos melhores programas observados está na Columbia Britânica, Canadá, iniciado em 1949 e ampliado gradualmente na década de 60, demonstrando declínio, tanto nas taxas de incidência dos tumores invasores, quanto na mortalidade (ANDERSON et al., 1988). Sendo que, atualmente, as taxas padronizadas de incidência e mortalidade são iguais a 6,6 e 1,9 respectivamente (GLOBOCAN, 2008).

Apesar do sistema de rastreamento configurar-se, à primeira vista, como um processo simples, ele envolve um imbricado sistema de procedimentos clínicos e laboratoriais, sob a responsabilidade de vários indivíduos, que vai desde a obtenção adequada e representativa do esfregaço cérvico-vaginal, passando pela preparação da lâmina, coloração e identificação, até a leitura e interpretação acurada do esfregaço. Logo, esse sistema, ao contrário do que se imagina, é um processo altamente especializado, dependente da competência laboratorial e maestria profissional (FRANCO et al., 2006).

Austin e Mclendon, (1997) defendem a opinião de que a maioria das falhas no sistema de rastreamento, principalmente os relacionados à coleta inadequada, é decorrente dos esforços não realistas para fornecerem um procedimento altamente especializado, mas com baixo custo, devido ao objetivo de torná-lo acessível à população feminina, o que se tornaria, financeira e tecnicamente, inviável para muitos laboratórios, além de ameaçar a acuidade diagnóstica do teste de Papanicolaou.

A sensibilidade do exame citopatológico varia entre os diferentes trabalhos, mas pode ser considerada em torno de 70%, podendo aumentar para 80% quando associado à colposcopia (visualização do colo do útero por um sistema ótico de aumento, após coloração das células por ácido acético (IVA) e lugol (IVL), por exemplo (TUON et al., 2002; BRASIL, 2001a). Em locais onde o rastreamento citológico já está implantado, a IVA poderia

funcionar como método auxiliar à colpocitologia oncótica, aumentando a sua sensibilidade e melhorando a detecção destas lesões em um terço, sem custos adicionais (PARASHARI et al., 2000, SANKARANARAYANAN et al., 2003)

Um aspecto importante e que deve ser destacado é a qualidade dos exames realizados no país. Segundo o INCA, em 2005, apenas seis estados brasileiros e o Distrito Federal apresentaram 100% dos seus municípios com taxas de exames insatisfatórias menores que 5%, como preconizado em 2000 pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) (MARRET, 2000; BRASIL, 2006d).

Em um estudo realizado na cidade de Goiânia em 2002, onde se avaliou a qualidade dos exames citopatológicos no rastreamento do câncer cervical, observou-se que, apesar de se ter pequeno número de amostras inadequadas, aproximadamente 60% apresentaram-se satisfatórias, mas limitadas. Os principais fatores limitantes encontrados foram a ausência de células endocervicais, dessecamento, áreas espessas etc. A ausência de células endocervicais inviabiliza o diagnóstico de adenocarcinoma do colo do útero. (AMARAL et al., 2006, FRANCO et al., 2006).

No Brasil, particularmente no estado de São Paulo, a introdução do teste de Papanicolaou ocorreu em meados da década de 70 e se ampliou com o surgimento do PAISM (Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher), em 1983, o que tinha como objetivos programáticos implantar ou ampliar as atividades de diagnóstico precoce do câncer cervical, promover ações educativas na prevenção da doença, estendendo, assim, a assistência à saúde da mulher para além dos limites do ciclo gravídico-puerperal (BRENNAN et al., 2001).

Em São Paulo, a realização do Papanicolaou pelo menos uma vez na vida passou de 68,9%, em 1987 (NASCIMENTO et al., 1996) para 86,1%, em 2000 (PINHO et al., 2003). Em Pelotas, a realização do preventivo nos últimos três anos foi de 65% em 1992 (COSTA et al., 1998), 72,2% em 1999/2000 (DIAS da COSTA et al., 2003) e 68,8% em 2002 (QUADROS et

al., 2004). Em 1994, segundo pesquisa feita pelo Ibope (Instituto Brasileiro de Opinião Pública e Estatística), 64% das mulheres com mais de 15 anos de idade haviam feito o exame pelo menos uma vez na vida (BRASIL, 2002a).

Um estudo de base populacional, realizado em 2003, com abrangência nacional, apresentou que a cobertura do exame Papanicolaou no país tinha sido menor que 70% nos três anos anteriores analisados (SZWARCOWALD et al., 2004). Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), uma cobertura de 80% do exame citológico, entre mulheres com idade de 35 a 59 anos, seria suficiente para causar impacto nos indicadores de morbimortalidade (WHO, 1998; BRASIL, 2006b).

Existem dificuldades em se saber o número real de acesso aos programas de prevenção, pois não se sabe o status das mulheres que não participaram ou não querem fazer a prevenção. A estimativa de cobertura pelos órgãos oficiais é baseada no número total de exames realizados anualmente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (Quadro 1), não considerando, portanto, o intervalo trienal entre os exames; não permite distinguir as mulheres, que fizeram vários exames, daquelas que fizeram apenas um teste; a inclusão de mulheres com idade acima de 15 anos, sem dados sobre início da atividade sexual e, principalmente, a não consideração dos exames colpocitológicos realizados em serviços privados ou conveniados, fora do Sistema Único de Saúde (ZEA et al., 2007).

Quadro 1 - Número de exames citopatológico e anatomopatológicos realizados no município de Goiânia – Goiás, de 2002 a 2006.

Ano	Citopatológicos	Histopatológicos
2006	21.317	185
2005	87.575	1.278
2004	54.963	1.036
2003	42.177	1.064
2002	47.286	646

Fonte: DATASUS – SISCOLO

Além das dificuldades em se saber o número de mulheres rastreadas, existem as desigualdades regionais da cobertura do exame de Papanicolaou na população feminina brasileira, com a realização do teste concentrando-se, geralmente, entre os grupos de menor risco para o câncer cervical (MARTINS; THULER; VALENTE, 2005; MERIGHI; HOGA; PRAÇA, 1997; NIEMINEN et al., 2007).

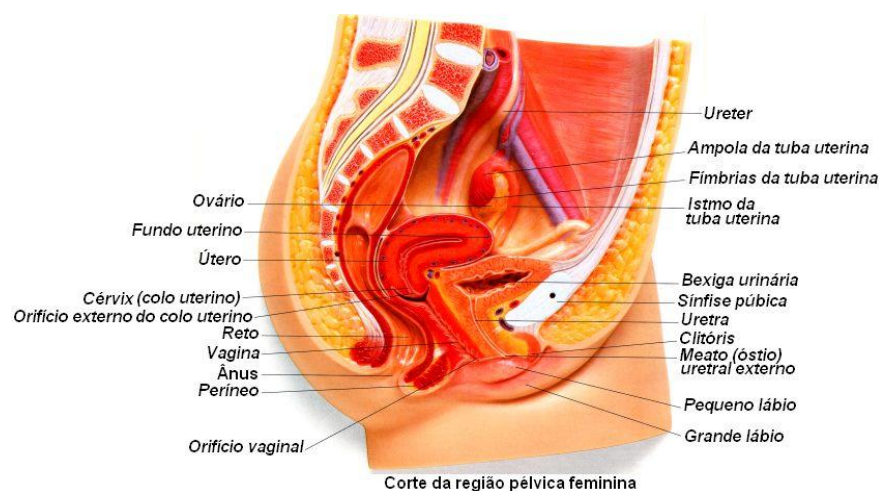
Nos países desenvolvidos os programas de rastreamento têm reduzido a morbidade e a mortalidade decorrente do câncer cervical. Os métodos citológicos foram o esteio nesses países. Um estudo realizado no México (PONCE et al., 2008), em 2008, demonstrou que, após a implantação do programa de prevenção do câncer cervical, houve uma redução significativa na mortalidade por esse câncer, em decorrência do aumento de 66% da utilização do exame preventivo.

Estudo recente (SMAILYTE e KURTINAITIS, 2008), realizado na Lituânia, onde foi observada a tendência de mortalidade por diferentes tipos de câncer, no período de 1993 a 2004, a mortalidade por câncer do colo do útero foi crescente, variação percentual anual média (AAPC) de 0,69% ao ano, com valor de p igual a 0,02. Na Lituânia, o programa de rastreamento começou apenas em 2004 e ainda não contribuiu para a diminuição das taxas de mortalidade por câncer do colo do útero (SMAILYTE e KURTINAITIS, 2008).

1.1. Considerações sobre a anatomia do colo uterino

Anatomicamente, o colo uterino é a porção cilíndrica do útero em contato com a vagina. Mede cerca de 2 a 4 cm de comprimento na mulher nulípara e relaciona-se anteriormente com a bexiga, posteriormente com o reto e superiormente com o corpo uterino (Figura 2). O colo uterino projeta-se na vagina, criando quatro bolsas ou fundos de sacos: anterior, posterior, lateral direito e lateral esquerdo (BRASIL, 2001a).

Figura 2: Foto ilustrativa do colo do útero.



O colo uterino está conectado à vagina através de pontes fibrosas oblíquas, onde aproximadamente um terço da parede anterior e aproximadamente metade da parede posterior estão visíveis na vagina (FERENCZY e WRIGTH, 1994). A região intra-vaginal é convexa. O orifício cervical externo é localizado centralmente na ectocévice e o tamanho dessa abertura varia, dependendo da idade da mulher e da paridade. A partir do orifício cervical externo, começa o canal cervical, elíptico, que termina no orifício cervical interno. Nesse ponto, o colo se liga ao istmo uterino. O colo uterino supra-vaginal, em suas faces anterior e posterior, é recoberto por peritônio parietal (LEVENBACK et al., 2004).

Na parede do canal cervical encontram-se inúmeras pregas transversais e canais laterais que são ramificações dessas pregas. O colo uterino é composto de estroma de tecido fibroso e músculo liso. O

revestimento do canal cervical (endocévice) é formado por uma única camada de epitélio simples colunar, que secreta muco relativamente espesso, hialino, viscoso, chamado muco cervical. A porção do colo do útero que se estende do óstio do útero (externo) ao fórnice da vagina é denominada ectocévice e está revestida por epitélio estratificado escamoso (pavimentoso) não-queratinizado (SINGER, 1975; LEVENBACK et al., 2004).

1.2 – Histologia e história natural do carcinoma cervical

Estudos mostram que a infecção pelo vírus HPV precede o desenvolvimento de lesões malignas, e tem sido associada a lesões precursoras de câncer cervical (PINTO, TULLIO e CRUZ, 2002; THOMISON, THOMAS e SHROYER, 2008). Na cérvix, a infecção inicial ocorre nas células basais, por meio de pequenas lesões no tecido ou durante o processo de metaplasia de células escamosas na zona de transformação quando as células basais são expostas (MURTA et al., 2000). Uma vez que o HPV invade as células alvo, esse permanece latente ou inicia seu processo de replicação no núcleo, resultando na síntese e na liberação de partículas virais infectantes (BRENNAN e SYRJANEN, 2003).

O HPV é um vírus de DNA e os seus genes podem manipular o controle do ciclo celular do hospedeiro para promover a sua persistência e replicação. Os HPVs são classificados como de baixo ou alto risco oncogênico; esses diferem em sua capacidade de induzir a imortalização e a transformação das células infectadas, bem como de interagir com os vários componentes do ciclo celular. Proteínas dos vírus HPV de alto risco oncogênico, tais como E6 e E7, ligam-se às proteínas reguladoras do ciclo celular do hospedeiro e interferem no mesmo, mais efetivamente do que os HPVs de baixo risco. A interação entre proteínas virais e proteínas do ciclo celular do hospedeiro resulta na perda de pontos de checagem da replicação do DNA, importantes para a manutenção do genoma do hospedeiro, e também no acúmulo de anormalidades genéticas (BRENNAN e SYRJANEN, 2003).

A maioria dessas infecções regride espontaneamente, sendo, na maioria das vezes, totalmente assintomáticas (FRANCO et al., 1999); entretanto, em alguns casos, a infecção por HPV pode ser responsável pelo desenvolvimento de lesões de alto grau de malignidade. Esta interação tem como mediador o sistema imunológico, e a evolução das neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) para o câncer cervical depende, entre outras variáveis, do estado geral do hospedeiro, do tipo de vírus, da carga viral e da persistência da infecção pelo HPV (BORGES et al., 2004)

As lesões precursoras ocorrem, principalmente, em mulheres jovens, com pico de incidência em torno dos 30 anos. Mundialmente, tem-se observado um aumento da frequência dessas alterações em torno dos 20 anos e, ocasionalmente, em faixas etárias mais jovens (HERBST et al., 1992).

Na maioria das vezes, o câncer do colo uterino pode se desenvolver na zona de transformação da cérvix, região localizada entre os epitélios glandular e estratificado, nas proximidades do orifício externo do colo. Essa área apresenta constante processo regenerativo e alta taxa de mitoses, ocasionados por agentes agressores vaginais, como o pH ácido e a microbiota (KOSS, 1988; RICHART, 1969).

Segundo a Organização Panamericana da Saúde, NIC I corresponde à displasia leve: as células atípicas estão restritas ao terço inferior do epitélio, enquanto os dois terços superiores apresentam diferenciação e maturação normais com achatamento das células. A proliferação de células atípicas traduz, em geral, infecções por HPV e apresenta-se frequentemente com coilocitose do epitélio (PIATO, 1997).

A NIC II corresponde à displasia moderada: as células atípicas ocupam a metade inferior do epitélio (dois terços), mas na porção superior observa-se maturação e diferenciação com achatamento das células. As anormalidades nucleares podem se estender por todo o epitélio, porém são mais acentuadas na porção inferior onde podem existir mitoses em número acentuado com algumas formas anormais. Mitoses anormais estão

presentes em todas as camadas epiteliais e pode haver extensão da alteração ao longo dos canais criptas endocervicais e focos de microinvasões verdadeiras (ROBBINS, COTRAN e KUMAR, 1996). Ainda, observam-se núcleos celulares atípicos e maturação citoplasmática incompleta, com desenvolvimento de células intermediárias (PIATO, 1997).

Por sua vez, a NIC III corresponde à displasia acentuada e carcinoma *in situ*: as células atípicas estendem-se por toda a espessura do epitélio, com um mínimo de diferenciação e maturação na superfície. As células escamosas são do tipo basal e parabasal, com alta relação núcleo/citoplasma, hipercromasia, mitoses atípicas e contornos nucleares atípicos. Dispõe-se totalmente sem polaridade ou à semelhança da camada basal e as vezes queratinizadas (PIATO, 1997).

O risco de progressão de lesões pré-malignas para formas graves é de 16% e 34% para NIC I e II respectivamente, e 22% para o câncer invasivo ou NIC III (PIATO, 1997). Uma vez que a mulher tenha adquirido uma NIC III, essa lesão pode permanecer nessa fase por um longo período; no estudo realizado por Zeferino et al. (1998) esse período foi de 10,3 anos.

A maioria dos estudos sobre a duração da neoplasia do colo uterino analisou o carcinoma *in situ* (CIS) e as estimativas variaram largamente. Souen e Salvatore (1981), com base na idade média ao diagnóstico, estimaram a duração do CIS em 6,3 anos e identificaram seis estudos, publicados entre 1961 e 1976, cujas estimativas da duração do carcinoma *in situ* variaram de 4,2 a 10,5 anos. Outros estudos que utilizaram métodos baseados na análise da prevalência e da incidência do CIS, obtiveram valores que variaram entre oito e 14 anos (COPPLESON e BROWN, 1975; BARRON, CAHIL e RICHART, 1978). Gustafsson e Adami (1989) elaboraram um modelo que considera os resultados do rastreamento do câncer do colo uterino e estimaram a duração do CIS em 13,3 anos; porém, em mulheres que não realizaram controles colpocitológicos periódicos este tempo foi de quatro anos. As variações observadas entre as estimativas podem ser decorrentes das diferenças entre os métodos

adotados, qualidade das informações e também de diferenças epidemiológicas reais entre as populações de estudo.

Esse período relativamente longo permite ações preventivas eficientes que podem alterar o quadro evolutivo da doença (PINHO e MATTOS, 2002). Ações preventivas, como por exemplo, a implementação de vacinas contra o HPV, demonstraram elevada eficácia na prevenção e na diminuição da incidência de tumores benignos e malignos causados por alguns tipos de HPV; no entanto, essas vacinas profiláticas, que estimulam a produção de anticorpos, não são capazes de eliminar infecções pré-existentes (HILDESHEIM et al., 2007, LINHARES e VILLA, 2006).

O carcinoma espinocelular (CEC) representa de 85% a 90% dos carcinomas invasores do colo. Pacientes com carcinoma adenoescamoso apresentam pior prognóstico quando comparadas com as pacientes com carcinoma escamoso e adenocarcinoma (AC) (LOOK et al., 1996).

Outros tipos histológicos, menos comuns, são: carcinoma verrucoso, mucinoso, papilar, endometrióide, de células claras, *glassy cell* (células vítreas), sarcomas, melanoma, linfoma e tumores metastáticos (DISAIA e CREASMAN, 2002; LAWRENCE et al., 2000).

1.2.1 – Estadiamento

O estadiamento é determinado clinicamente, baseando-se principalmente no tamanho do tumor ou na sua extensão para a pelve, através do exame especular e dos toques vaginal e retal (WAGGONER, 2003; BENEDET et al., 2000).

Para se avaliar a extensão do tumor, são utilizados parâmetros da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO on-line), de 1995, onde são considerados (BENEDET et al., 2000; AJCC, 2002):

- Estágio I – Tumor Limitado ao Colo
Ia – Componente invasor identificado apenas microscopicamente

Ia1 – Invasão estromal < 3 mm em profundidade e < 5 mm em largura

Ia2 – Invasão estromal > 3 mm e < 5 mm de profundidade e 7 mm em largura

Ib – Lesão clinicamente confinada ao colo

Ib1 – Tumor menor de 4 cm

Ib2 – Tumor maior de 4 cm

- Estágio II – Tumor invade a vagina e/ou os paramétrios

IIa – Lesão estende-se à vagina sem atingir o 1/3 inferior

IIb – Lesão infiltra os paramétrios sem atingir a parede pélvica

- Estágio III – Tumor invade a vagina e/ou os paramétrios distais

IIIa – Lesão infiltra a 1/3 inferior da vagina

IIIb – Lesão infiltra os paramétrios até a parede pélvica ou produz alteração na urografia excretora

- Estágio IV – Tumor infiltra estruturas extra uterinas.

IVa – Lesão infiltra a bexiga e/ou o reto

IVb – comprometimento de estruturas extrapélvicas

1.3 – Dados geográficos e demográficos do município Goiânia.

No período de 1940/2000, na Região Centro-Oeste, o crescimento populacional ocorreu principalmente em Goiás, sendo que Goiânia apresentou uma das mais altas taxas de incremento do país, somente superada por algumas Unidades da Federação da Região Norte (BRASIL, 2003, 2007b).

Goiânia possui uma área de 739,49km² e uma população total de 1.162.897 habitantes no ano de 2004, e 1.281.975 habitantes, no ano de 2009 (IBGE on-line, 2009). Cerca de 97,39% da população vive em áreas urbanas, com uma taxa de crescimento anual de 1,2%. A população censitária do sexo feminino, residente em Goiânia, foi de 450.458, 481.625 e 608.528 mulheres para os anos de 1988, 1991 e 2004 (DATASUS on-line, 2009).

A pirâmide populacional (Figura 3), que era típica de país em desenvolvimento em 1970, em 2000 (Figura 4), apresenta composição populacional típica de locais que estão apresentando um decréscimo nas suas taxas de natalidade e fecundidade, bem como dos coeficientes de mortalidade (LATORRE, 2001).

Figura 3 - Pirâmide da população de Goiânia em 1970 (IBGE on-line, 2009a).

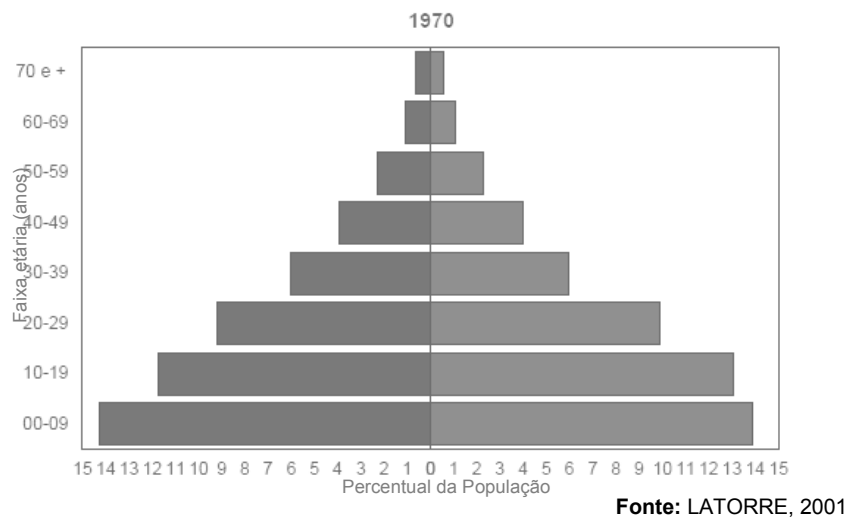
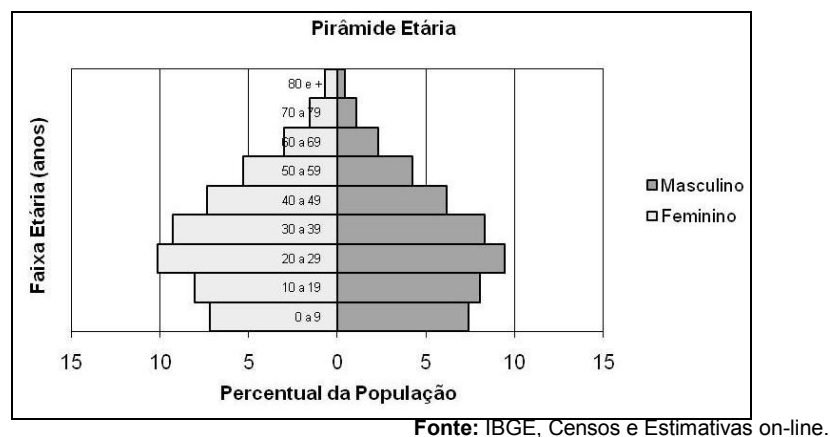


Figura 4 - Pirâmide da população de Goiânia, em 2000 (IBGE on-line, 2009a).



O processo global de industrialização, ocorrido principalmente no século passado, conduziu a uma crescente integração das economias e das sociedades dos vários países. Paralelamente, deu-se uma significativa

alteração na demografia mundial, devido à redução nas taxas de mortalidade e natalidade com aumento da expectativa de vida e de envelhecimento populacional (WATERS, 2001).

É nitido o aumento da expectativa de vida da população, deixando as pessoas mais expostas a fatores de risco para o aparecimento do câncer, como exemplo, os padrões de vida sedentária, hábitos alimentares, uso do tabaco, etilismo e condições reprodutivas que são reflexos da disseminação de padrões de vida ocidental (WATERS, 2001).

1.4 - Considerações sobre o Registro de Câncer de Base Populacional

Os registros de câncer de base populacional (RCBP) foram criados, em fins dos anos 60, devido à necessidade de padronização das informações sobre as neoplasias malignas, uma vez que a falta de tal padronização, impede que comparações adequadas, entre os diferentes serviços de saúde, possam ser conduzidas, interferindo no controle e tratamento adequados da doença (PARKIN et al., 2001).

Os registros de câncer de base populacional funcionam como uma ferramenta essencial na monitoração e na vigilância das neoplasias, na tentativa de se identificar e registrar todos os novos casos de câncer que ocorrem em uma população bem definida. Além disso, os RCBP's têm por objetivo calcular a incidência, a prevalência, a mortalidade e a sobrevida das pacientes acometidos por câncer, em determinadas regiões, durante um período de tempo definido (IARC, 1991; MOURA et al., 2006).

O Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia (RCBP) foi criado em 1986 com a participação da Secretaria de Saúde do Estado de Goiás, sob a orientação do Ministério da Saúde, e, desde 1994, está sob a coordenação e administração da Associação de Combate ao Câncer em Goiás. Desde 1996 o diagnóstico dos casos incidentes de câncer, em Goiânia, vem sendo monitorado de forma contínua (CURADO, 2000; MOURA et al., 2006).

O RCBP de Goiânia integra a rede de informações do Instituto Nacional do Câncer. Todos os procedimentos ali desenvolvidos baseiam-se nas normas de padronização recomendadas pela Associação Internacional dos Registros de Câncer/ Organização Mundial da Saúde (IACR/OMS), cujos objetivos são:

- I. Determinar, anualmente, a incidência e a distribuição dos diferentes tumores malignos no município.
- II. Determinar, anualmente, a mortalidade por câncer no município.
- III. Colaborar na elaboração de programas de prevenção e controle, educação e pesquisa do câncer em nível individual, coletivo e institucional (IARC, 1991; SILVA, 1999)

O RCBP de Goiânia atende os objetivos propostos em função da capacidade de determinar anualmente, a incidência, a mortalidade e a distribuição das diferentes neoplasias no município, sendo aceitável, segundo preconização pela Associação Internacional dos Registros de Câncer/ Organização Mundial da Saúde (IACR/OMS) (MOURA et al., 2006).

A percentagem de casos com dados pessoais incompletos, como idade, sexo e endereço é próxima de zero. A confirmação microscópica é um procedimento que garante a qualidade da informação do registro. A recomendação internacional é de que cerca de 60% a 70% de todos os casos de câncer considerados pelo registro sejam verificados microscopicamente (BRASIL, 2006a).

Assim, o câncer do colo do útero das moradoras do município de Goiânia vem sendo bem documentado e, atualmente, é possível fazer um levantamento adequado de como tem sido o padrão de incidência e de mortalidade, através dos vários anos em que o registro de câncer tem atuado. Dessa maneira, a análise descritiva e analítica do câncer do colo uterino em Goiânia, nos tem dado indicadores que têm norteados políticas

publicas que objetivam a detecção precoce dessa neoplasia nessa cidade (CURADO, 2000).

1.5 Critérios Epidemiológicos

A epidemiologia tem suas origens na ideia presente em muitas civilizações antigas de que os fatores ambientais podem influenciar na ocorrência da doença (SILVA, 1999; SCHOTTENFELD; FRAUMENI, 2006).

Há muito tempo, reconheceu-se que a epidemiologia descritiva é essencialmente caracterizada pelos seus objetivos exploratórios. Ela é utilizada em uma primeira abordagem a qual visa definir o alvo de um problema de pesquisa, não permitindo a geração de dúvidas. As suas técnicas de base foram tomadas por empréstimo da demografia: as taxas de mortalidade e morbidade eram vistas como as principais ferramentas descritivas, sofrendo apenas uma sofisticação metodológica necessária para as avaliações de comparação e padronização (SILVA, 1999).

A variabilidade estatística raramente foi levada em consideração, por vezes, produzindo graves erros de interpretação. Vários fatores parecem ter inspirado o desenvolvimento das técnicas que compõem a epidemiologia descritiva moderna. A primeira é, provavelmente, a proliferação e a melhoria dos dados epidemiológicos. Na área da investigação oncológica, esses desenvolvimentos, sem dúvida, foram maiores para os dados de incidência do que para os dados de mortalidade (SILVA, 1999).

Os registros de câncer têm se multiplicado e tem se trabalhado para normatizar as suas definições e procedimentos de registro. A coleta de dados demográficos, que fornece os denominadores das taxas, apresentou também uma melhoria significativa, nomeadamente na frequência da sua publicação (SILVA, 1999).

As estatísticas de mortalidade têm sido utilizadas com frequência em estudos epidemiológicos e são indispensáveis para a construção de indicadores de saúde de uma população, constituindo-se um importante instrumento para a análise dos padrões de evolução das doenças. Na

Europa, vêm sendo utilizadas desde o fim do século XVI e, no Brasil, passaram a ser utilizadas de forma sistemática no país, quando o Ministério da Saúde criou o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Atualmente, os dados do SIM são disponibilizados pelo banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS), pela internet (DATASUS on-line, 2009b).

A incidência é um dos fatores determinantes do nível de prevalência de determinado agravo. A prevalência descreve o número de pessoas vivas em um ponto particular do tempo com a doença de interesse; porém, em relação ao câncer, a definição de prevalência não é clara, uma vez que o significado de o indivíduo ter sido “curado” é difícil de ser determinado. Para efeito de comparação, a prevalência é geralmente apresentada como número de pessoas vivas após o conhecimento do número de anos de seguimento do diagnóstico (PISANI; BRAY; PARKIN, 2002).

Em Goiás, o câncer do colo uterino é a segunda neoplasia maligna de maior incidência nas mulheres quando se exclui os tumores de pele, não melanoma (CURADO, 2000). Assim, as taxas de incidência e mortalidade por câncer na população goianiense devem ser monitoradas constantemente e investigadas de maneira detalhada.

Torna-se importante analisar os dados disponíveis do Registro de Câncer em nossa cidade para traçar metas para a melhoria da qualidade das informações obtidas, de modo que se consiga atuar de modo efetivo e direto na nossa comunidade.

Assim, esperamos contribuir com um mapeamento científico do câncer do colo na cidade de Goiânia, de forma que decisões futuras possam ser tomadas com bases sólidas em conhecimentos científicos bem estabelecidos.

2.1 Geral

Determinar o perfil epidemiológico das neoplasias cervicais do colo uterino, diagnosticadas na população feminina do município de Goiânia, Goiás, durante o período de 1988 a 2004, documentadas por meio do Registro de Câncer de Base Populacional dessa cidade.

2.2 Específicos

1. Determinar a incidência do câncer do colo uterino em mulheres de acordo com a idade, extensão (*in situ* e invasores) e tipo histológico no município de Goiânia no decorrer dos 17 anos estudados;
2. Verificar a tendência de incidência do câncer do colo uterino na população feminina de Goiânia de 1988 a 2004;
3. Determinar a variação da taxa de mortalidade por câncer do colo uterino na cidade de Goiânia, no decorrer dos 17 anos estudados;

É um estudo analítico e descritivo de base populacional, onde foram utilizados os dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia (RCBP), coletados, ano a ano, de 1988 até 2004; e de fontes secundárias oriundas do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) e do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM).

3.1 - Métodos do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia (RCBP-Goiânia)

3.1.1 – Definição de caso

É considerado caso elegível para o RCBP-Goiânia toda a neoplasia do colo uterino diagnosticada, no período de 1988 a 2004, em mulheres residentes na área de 739,49 km², que constitui o município de Goiânia, cujo diagnóstico de câncer seja por meio de exames anatomopatológicos, citológicos, exame clínico ou necropsia, e cujo diagnóstico apresente data posterior de pelo menos um ano à fixação da sua residência neste município.

3.1.2 – População

Para este estudo foi considerada como população de risco, toda população residente na área de 739,49km² que constitui o município de Goiânia. De acordo com o censo oficial, realizado em 2000, essa população compreendia 1.093.007 habitantes, sendo 521.055 homens e 571.952 mulheres (DATASUS on – line, 2009).

Os dados da população da cidade de Goiânia – GO, nos anos de 1988 a 2004, foram tomados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), de acordo com a população censitária dos anos de 1991 e 2000 e intercensitária para os demais anos (BRASIL, 2007b).

Para o cálculo da taxa bruta de incidência foram utilizados dados da população feminina de Goiânia, com idade superior ou igual a 15 anos.

3.1.3 – Notificação

Os coletadores do Registro visitam anualmente, entre fontes primárias e secundárias, cerca de 340 instituições, entre laboratórios de patologia clínica e anatomia patológica, centros de diagnóstico, consultórios médicos, hospitais públicos, privados e filantrópicos e a Divisão de Morbi-mortalidade da Secretaria Estadual de Saúde.

As informações incompletas e dúbias são sistematicamente investigadas pelos coletadores do Registro e os dados finais são anotados em ficha própria e arquivados. Três arquivos separados são comparados, a fim de se evitarem as duplicidades. O sistema de processamento de dados do RCBP foi inicialmente desenvolvido em Dbase III Plus e a partir de 1996 foi convertido para PROGRES.

Os dados insuficientes ou ausentes no questionário, que interessaram ao desenvolvimento desta pesquisa em questão, foram novamente investigados individualmente nas fontes de coleta (Figura 5).

Os casos que não continham a informação sobre a extensão do tumor e que realizaram radioterapia foram considerados cânceres invasores. Os que permaneceram incompletos foram distribuídos, segundo o ano do diagnóstico, e analisados ao longo dos anos conjuntamente com os demais casos completos. Simulando-se duas situações: (1) considerando todos os casos como cânceres *in situ*, e (2) como sendo todos como invasores.

desenvolver a doença, no ponto médio do período de tempo em questão. É expresso em coeficiente por 100.000 habitantes.

$$\text{Taxa de Incidência Bruta (TB)} = \frac{\text{Casos novos de câncer do colo uterino no ano} \times 100.000}{\text{População feminina de Goiânia no ano}}$$

3.2.3 - Coeficiente específico por idade

É a razão entre o número de casos especificados em faixas etárias e a população local obtida para cada faixa etária. O coeficiente específico por idade é expresso em coeficiente por 100.000 habitantes.

3.2.4 - Taxa padronizada de incidência (TP)

É um coeficiente artificial calculado, a fim de se fazer a comparação de populações distintas, apresentando diferentes distribuições por faixas etárias. É calculado com base em uma população mundial hipotética e expresso por 100.000 habitantes, conforme a fórmula abaixo (PEREIRA, 2000; SEGI, 1960; IARC, 2002). A população de referência mais utilizada para comparações globais é a proposta por Segi (1960).

$$\text{Taxa de incidência padronizada} = \frac{\text{TB da faixa etária} \times \text{pop. padrão da faixa etária}}{100.000}$$

TB = Taxa Bruta de incidência

3.2.5 - Mortalidade

A mortalidade é o número de óbitos ocorridos em um determinado período em uma determinada população. Ela pode ser expressa como um número absoluto de mortes por ano ou como uma taxa por 100.000 pessoas, por ano (PARKIN et al., 2005).

3.3 – Definição das variáveis

Foram analisadas as variáveis como:

- Idade em anos completos, por ocasião do diagnóstico do câncer do colo uterino;

- A extensão do tumor (*in situ* e invasor¹);

- Tipo histopatológico (Tabela 2).

3.3.1 - Variáveis da ficha de coleta de dados

3.3.1.1 - Dados de identificação

Nome da paciente; nome da mãe; número do prontuário e número do exame.

3.3.1.2 - Dados demográficos

Data de nascimento; idade na data do diagnóstico; profissão e endereço completo.

3.3.1.3 - Dados referentes ao tumor

Ano; topografia; morfologia; meio de diagnóstico; extensão da doença, data do diagnóstico; data do óbito; tipo do óbito (por câncer e por não câncer).

3.3.1.4 - Fonte de informação

Fonte notificadora e fonte de endereço.

3.3.1.5 - Observações

Qualquer outra informação sobre o caso coletado.

3.3.2 – Quanto ao tipo histológico:

Quanto ao tipo histopatológico (Quadro 2), utilizou-se a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia – CID – 9ª revisão e CID – 10ª

¹ Foram consideradas como extensão *in situ* as lesões contidas pela membrana basal do epitélio e tumores invasores os que romperam a membrana basal do epitélio, incluindo os microinvasores, invasores francos e os metastáticos.

revisão (CID-9, CID-10) (OMS 1985; OMS 1997). Para o período de 1988-1995, aplicou-se a 9ª revisão da CID (CID-9), sendo que, para o restante do período, foi adotada a 10ª revisão (CID-10).

Para o cálculo das tendências de crescimento anual, dos tipos histológicos encontrados neste estudo, foram calculados apenas os de maior incidência na população goianiense (Espinocelular e Adenocarcinoma).

Quanto à variável extensão da doença, os casos foram classificados em tumores *in situ*, localizado, regional e metastáticos e sem dados. Sendo que foram considerados como invasores os casos codificados como: localizado, regional e metastático.

Quadro 2: Tipos histológicos agrupados

<p>Carcinoma Espinocelular <i>in situ</i></p>	<p>80772 – Neoplasia intraepitelial escamosa – Grau III <i>in situ</i></p> <p>80702 – Carcinoma Escamocelular <i>in situ</i></p>
<p>Carcinoma Anaplásico</p>	<p>80203 – Carcinoma indiferenciado, SOE</p> <p>80223 – Carcinoma pleomórfico</p> <p>80213 – Carcinoma anaplásico, SOE</p>
<p>Carcinoma Escamoso Invasor</p>	<p>80703 – Carcinoma Escamo celular</p> <p>80323 – Carcinoma Fuso celular, SOE</p> <p>80413 – Carcinoma Células pequenas, SOE</p> <p>82303 – Carcinoma Sólido – SOE</p> <p>80713 – Carcinoma Escamoso ceratinizado</p> <p>80723 – Carcinoma Escamoso de células grandes, não ceratinizado</p> <p>80733 – Carcinoma escamoso de células pequenas,</p>

	<p>não ceratinizado</p> <p>80503 – Carcinoma Papilar</p> <p>80763 – Carcinoma Escamoso, microinvasor</p> <p>80843 – Carcinoma Escamoso tipo células claras</p>
Adenocarcinoma Invasor	<p>81403 – Adenocarcinoma SOE</p> <p>82113 – Adenocarcinoma tubular</p> <p>82603 – Adenocarcinoma papilar</p> <p>83803 – Adenocarcinoma endometrióide, SOE</p> <p>84803 – Adenocarcinoma mucinoso</p> <p>84813 – Adenocarcinoma produtor de mucina</p> <p>84903 – Carcinoma de células em anel de sinete</p> <p>83103 – Adenocarcinoma de células claras, SOE</p>
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	<p>81402 – Adenocarcinoma <i>in situ</i>, SOE</p>
Sarcoma	<p>88003 – Sarcoma SOE</p> <p>88013 - Sarcoma fusocelular</p> <p>88903 – Leiomiossarcoma, SOE</p> <p>88913 – Leiomiossarcoma epitelióide</p> <p>89803 – Carcinossarcoma</p>
Adenoescamoso invasor	<p>85603 – Carcinoma adenoescamoso</p>

Outros	90603 – Disgerminoma
	80103 – Carcinoma, SOE
	80102 – “ <i>in situ</i> ”
	91003 – Coriocarcinoma, SOE
	80003 – Neoplasia maligna

SOE – Sem outras especificações

Utilizou-se a base de dados do SIM (Sistema de informações em Mortalidade) fornecido pela Secretária Municipal de Saúde de Goiânia para as análises da mortalidade.

O Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) software, versão 15.0 e o Joinpoint® 3.2.0 (KIM, 2001; JOINPOINT, 2008) foram utilizados para a análise estatística e o Editor de Planilhas Excel 2007, para a confecção dos gráficos.

Utilizou-se o modelo de regressão de Poisson para a determinação da taxa de crescimento anual da incidência, no período de 1988 a 2004, sendo considerado estatisticamente significativo o modelo cujos valores de p foram menores que 0,05, com intervalo de confiança de 95%.

A presente dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás encontra-se estruturada na forma clássica.

Segue em anexo um artigo que aborda uma análise descritiva sobre a situação do câncer do colo do útero em Goiânia, por 17 anos, durante o período de 1988 a 2004. Foi realizado um estudo ecológico de base populacional que utilizou informações secundárias de órgãos oficiais como: Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia, IBGE e SIM. Descrevemos, também, as características clínicoepidemiológicas coletadas no mesmo período, tais como: o número de casos, a base diagnóstica e a

extensão da doença no período de 1988 a 2004. Essa descrição permitiu que pudéssemos analisar as mudanças ocorridas ao longo dos 17 anos avaliados.

4 - RESULTADOS

Foram identificados 4446 casos de neoplasia do colo uterino no período de 1988 a 2004. Verificou-se que, 91,9% dos exames realizados, a base diagnóstica empregada foi à histológica (Tabela 1), o que demonstra a qualidade das informações empregadas neste estudo.

Tabela 1 – Frequências absolutas e relativas dos casos diagnosticados no município de Goiânia, segundo a base de diagnóstico, de 1988 a 2004 (n= 4446).

Base de Diagnóstico	N	%
Citológico	283	6,4
Histológico	4085	91,9
Clínico	24	0,5
Atestado de Óbito	47	1,1
Outros	07	0,1
Total	4446	100

Quanto à extensão, 14,2% dos casos não continham essa informação, mesmo após a revisão de suas fontes (Tabela 2). Esses casos foram distribuídos, segundo o ano do diagnóstico, e analisados ao longo dos anos conjuntamente com os demais casos que continham a informação. Simulando-se duas situações: (1) considerando todos os casos como *in situ* (Gráfico 1), e (2) como sendo todos invasores (Gráfico 2).

Tabela 2 – Frequências absolutas e relativas dos casos diagnosticados no município de Goiânia, segundo o estadiamento da doença, de 1988 a 2004 (n= 4446).

Extensão	N	%
<i>in situ</i>	2213	49,7
invasores	1603	36,1
Sem informação	630	14,2
Total	4446	100

Os tipos histológicos foram agrupados conforme o quadro 2, e podem ser observados na tabela 3.

Tabela 3 – Frequências absolutas e relativas dos casos diagnosticados no município de Goiânia, segundo a morfologia/ extensão da doença, de 1988 a 2004 (n= 3816).

Morfologia/ extensão	<i>in situ</i>		Invasores		Total	
	N	%	N	%	N	%
Espinocelular	1953	51,2	1268	33,2	3221	84,4
Adenocarcinoma	52	1,4	204	5,3	256	6,7
Adenoescamoso	-	-	41	1,1	41	1,1
Anaplásico	-	-	9	0,2	9	0,2
Sarcomas	-	-	12	0,3	12	0,3
Outros	-	-	277	7,3	277	7,3

Na análise por faixa etária agrupada de 5 em 5 anos (Gráfico 3), observou-se que as mulheres com idade inferior a 45 anos apresentaram neoplasias *in situ* com maior frequência que neoplasias invasoras, enquanto que para as mulheres com idade superior a 45 anos, esse quadro se inverte, tornando-se as neoplasias invasoras as mais incidentes. A média de idade foi de 40 anos e o desvio padrão (DP) de ± 13 anos para as neoplasias *in situ* e de 52 anos e o DP de 14 anos para as lesões invasoras. A distribuição por faixas etárias, para as neoplasias *in situ*, demonstrou que, 32% ocorreram entre 30 e 49 anos. Já para as invasoras, 22,4% das pacientes tinham a idade superior a 50 anos.

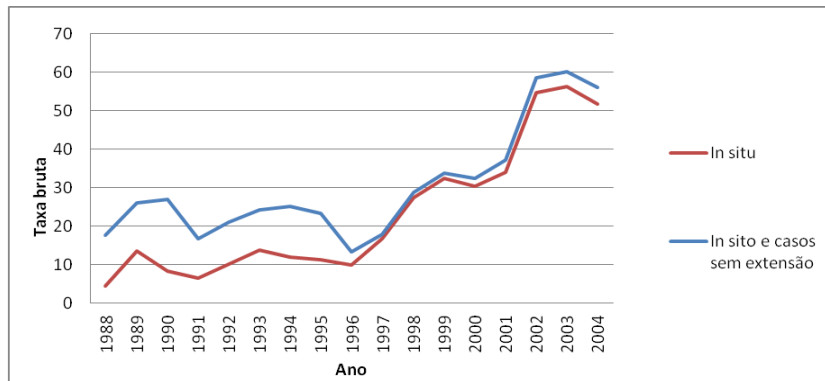


Gráfico 1: Comparação entre a distribuição dos casos de câncer do colo do útero segundo o ano de seu diagnóstico, com extensão *in situ* e *in situ*/casos sem informação quanto à extensão, distribuídas ao longo do período de 1988 a 2004.

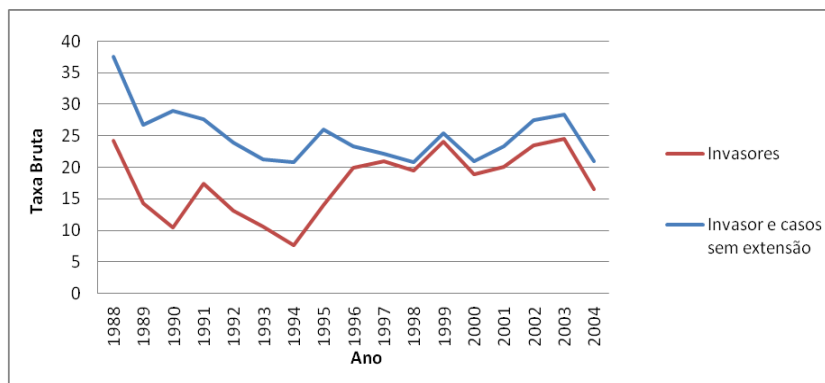


Gráfico 2: Comparação entre a distribuição dos casos de câncer do colo do útero com extensão invasora e invasora/casos sem informação quanto à extensão, distribuídas ao longo do período de 1988 a 2004.

Na análise por faixa etária agrupada de 5 em 5 anos (Gráfico 3), observou-se que as mulheres com idade inferior a 45 anos apresentaram neoplasias *in situ* com maior frequência que neoplasias invasoras, enquanto que para as mulheres com idade superior a 45 anos, esse quadro se inverte, tornando-se as neoplasias invasoras as mais incidentes. A média de idade foi de 40 anos e o desvio padrão (DP) de ± 13 anos para as neoplasias *in situ* e de 52 anos e o DP de 14 anos para as lesões invasoras. A distribuição por faixas etárias, para as neoplasias *in situ*, demonstrou que, 32% ocorreram entre 30 e

49 anos. Já para as invasoras, 22,4% das pacientes tinham a idade superior a 50 anos.

O pico de incidência para as neoplasias *in situ* foi de 30 anos e para as invasoras de 45 anos conforme observado no gráfico 3.

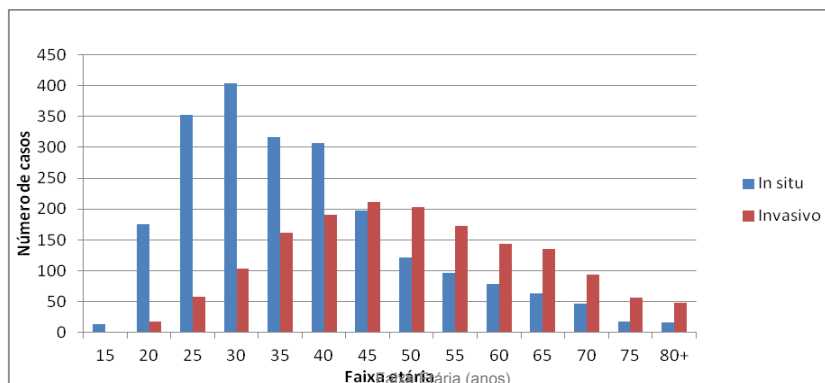


Gráfico 3: Distribuição do número de casos das neoplasias *in situ* e invasoras, segundo a faixa etária no período de 1988 a 2004, em Goiânia, Goiás, Brasil.

Com relação à distribuição anual das taxas padronizadas de incidência das neoplasias, observou-se que, em 1988, era de 5,83 e 34,01 para as neoplasias *in situ* e invasoras respectivamente, enquanto que em 2004, a taxa foi de 47,35 para a neoplasia *in situ* e 18,36 para as invasoras (Gráfico 4).

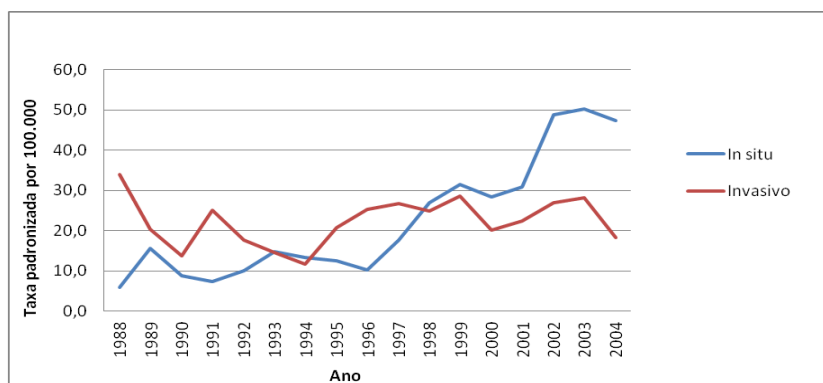


Gráfico 4: Comparação das taxas anuais padronizadas de incidência, por 100.000 mulheres, segundo a extensão do câncer do colo do útero, de 1988 a 2004, em Goiânia, Goiás, Brasil.

A taxa de mudança percentual anual para a incidência nas neoplasias *in situ*, nos 17 anos analisados, foi de 13,08% ao ano (IC95% 9,75 – 16,50; $p < 0,001$) (Gráfico 5).

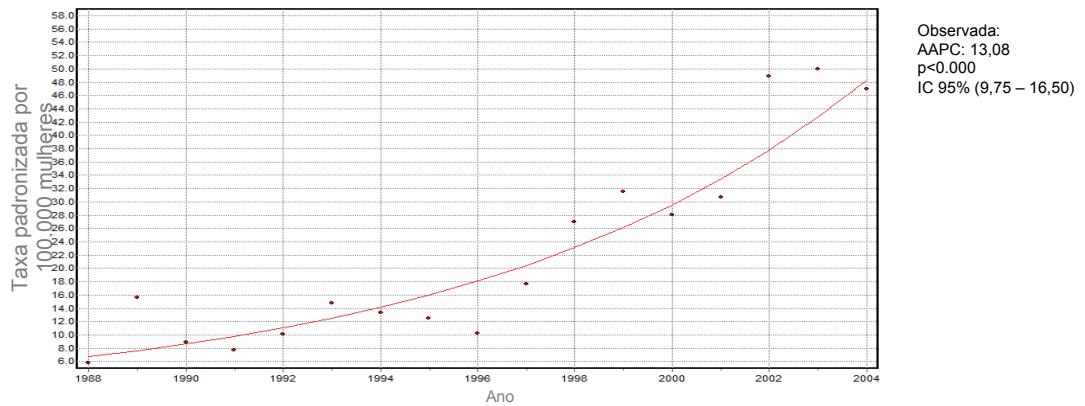


Gráfico 5: Curva de tendência anual de incidência das neoplasias *in situ* do colo do útero, pelo modelo de regressão de Poisson, no período de 1988 a 2004, em Goiânia, Goiás, Brasil. AAPC - Variação percentual anual média, IC – Intervalo de Confiança.

Para as neoplasias invasoras, a taxa de mudança percentual anual foi de 1,27% ao ano (IC95% -1,74 – 4,37; $p = 0,386$) (Gráfico 6). AAPC - Variação percentual anual média, IC – Intervalo de Confiança.

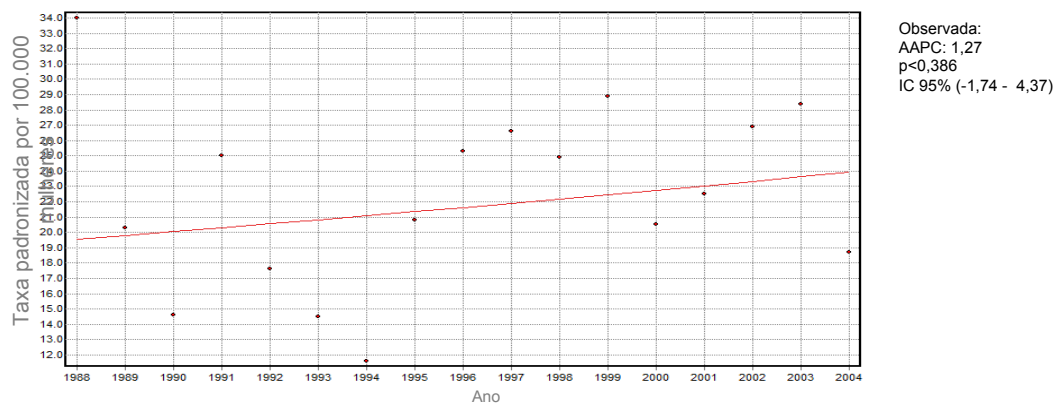


Gráfico 6: Curva de tendência anual de incidência das neoplasias invasoras do colo do útero, pelo modelo de regressão de Poisson, no período de 1988 a 2004, em Goiânia, Goiás, Brasil. AAPC - Variação percentual anual média, IC – Intervalo de Confiança.

As taxas brutas de incidência dos tumores do colo uterino, segundo o tipo histológico, agrupados conforme a tabela 3, podem ser observadas no gráfico 7. Dos tipos histológicos estudados, observou-se que o CEC (33,2%) e o Adenocarcinoma (5,3%), ambos invasores, foram os mais frequentes na população. Sendo que, no primeiro ano, a taxa padronizada do CEC invasor foi de 25,0 contra 3,8/ 100.000 para o AC invasor (Gráfico 8).

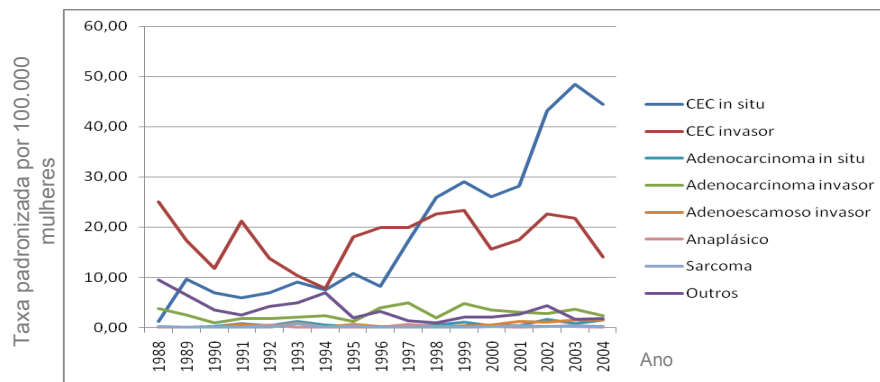


Gráfico 7: Comparação das taxas brutas de incidência, por 100.000 mulheres, segundo o tipo histológico das neoplasias do colo do útero, diagnosticadas de 1988 a 2004, em Goiânia, Goiás, Brasil

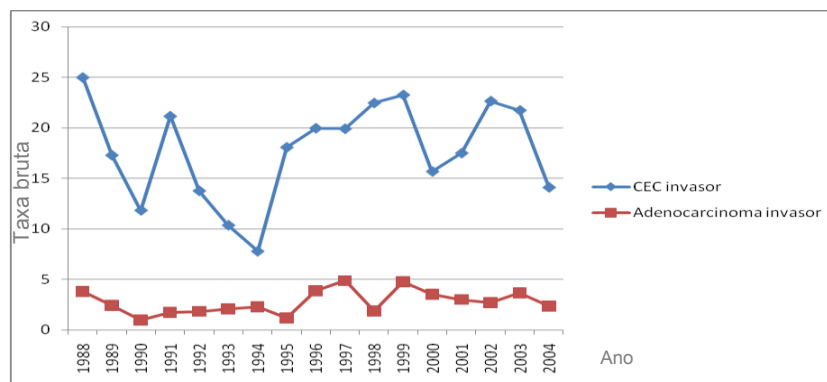


Gráfico 8: Comparação das taxas brutas de incidência, por 100.000 mulheres, entre os tumores espinocelular invasor e adenocarcinoma invasor do colo do útero, de 1988 a 2004, em Goiânia, Goiás, Brasil.

Já os valores para 2004 foram de 14,1 e de 2,4 para o CEC invasor e o AC invasor, respectivamente. A distribuição por faixa etária pode ser observada

em anexo (tabela 4 e 5). As curvas de tendência do crescimento anual para a incidência do CEC invasor pode ser observada no gráfico 9 e do Adenocarcinoma, no gráfico 10. Observou-se a incidência de 10 casos de Adenocarcinoma invasor e 81 de carcinomas espinocelulares invasores em pacientes com idade < 30 anos, no decorrer do período analisado.

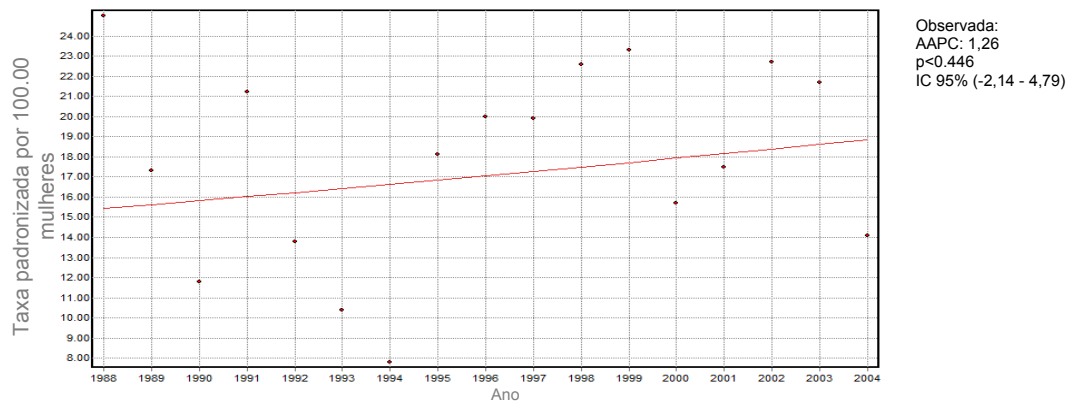


Gráfico 9: Curva de tendência anual de incidência do Carcinoma Espinocelular invasor do colo do útero, pelo modelo de regressão de Poisson, no período de 1988 a 2004, em Goiânia, Goiás, Brasil. AAPC - Variação percentual anual média, IC – Intervalo de Confiança.

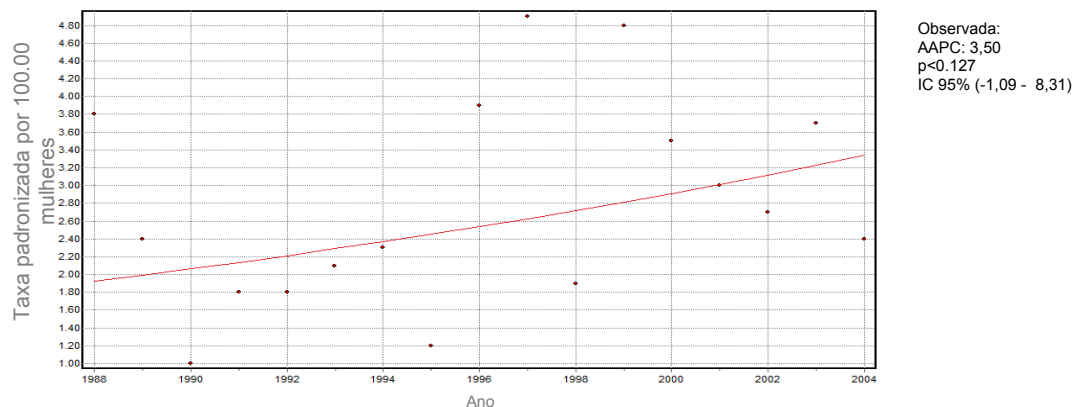


Gráfico 10: Curva de tendência do crescimento anual para incidência do adenocarcinoma invasor do colo do útero, pelo modelo de regressão de Poisson, no período de 1988 a 2004, em Goiânia, Goiás, Brasil. AAPC - Variação percentual anual média, IC – Intervalo de Confiança.

Quanto à mortalidade (Gráfico 11), a taxa padronizada observada em 1989 foi a mais alta registrada nos 17 anos analisados, com valor igual a

12,23/100.000 mulheres, e a menor taxa (de 4,86/100.000) foi observada em 2002. A distribuição das taxas de mortalidade por faixa etária foram agrupadas de 5 em 5 anos e podem ser analisadas na gráfico 12. Os dados da mudança percentual anual da mortalidade por câncer do colo do útero são descritos na gráfico 13, onde se observou uma queda de 3,02% ao ano (IC95% -5,36 -0,62; p<0,017).

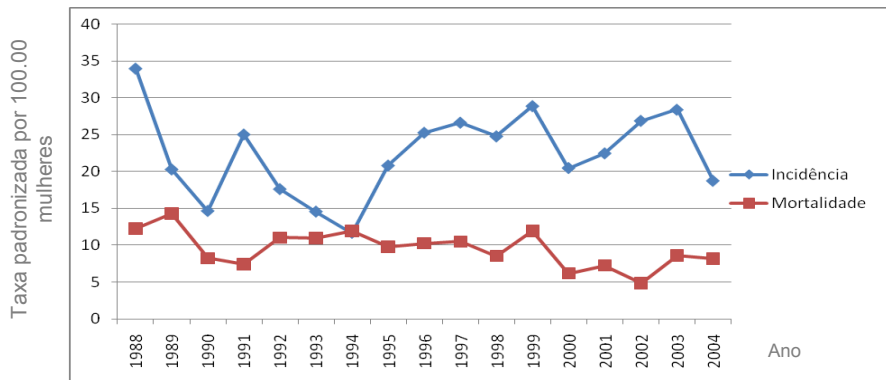


Gráfico 11: Comparação entre as taxas padronizadas (por 100.000 mulheres) de incidência, entre os tumores invasores e a mortalidade por câncer do colo do útero, de 1988 a 2004, em Goiânia, Goiás, Brasil.

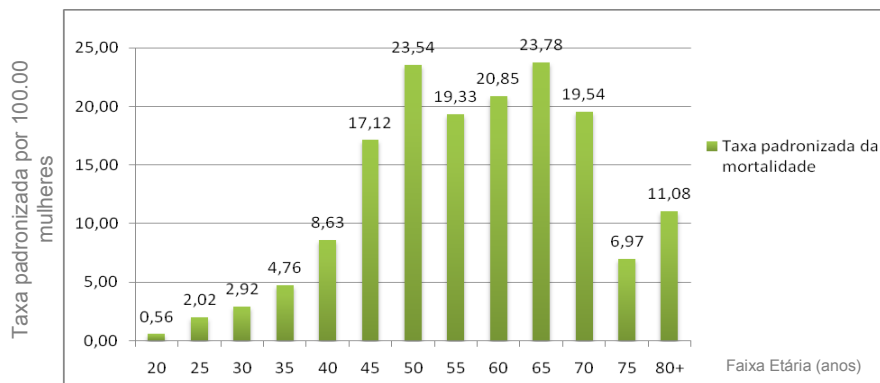


Gráfico 12: Taxa padronizada da mortalidade (por 100.000 mulheres) por câncer do colo do útero distribuída por faixa etária, no período de 1988 a 2004, em Goiânia, Goiás, Brasil.

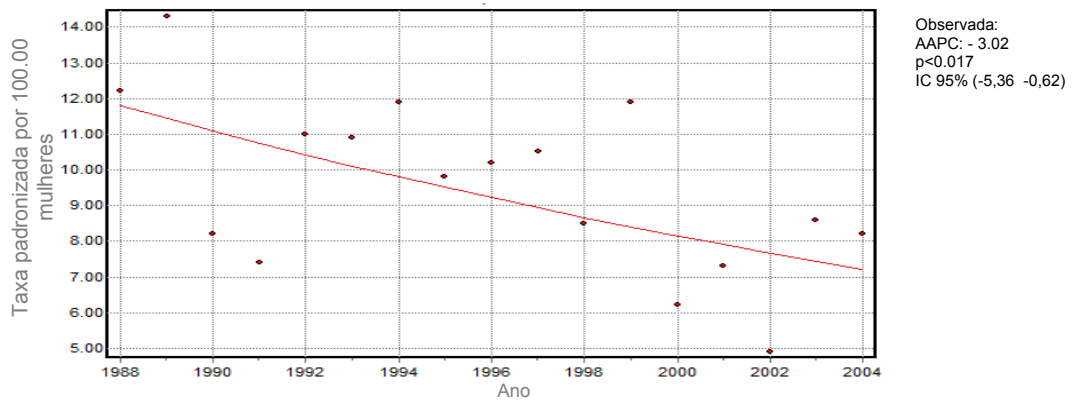


Gráfico 13: Curva de tendência anual da mortalidade por câncer do colo do útero, pelo modelo de regressão de Poisson, no período de 1988 a 2004, em Goiânia, Goiás, Brasil. AAPC - Variação percentual anual média, IC – Intervalo de Confiança.

5 - DISCUSSÃO

Programas de rastreamento do câncer do colo uterino têm significativa importância pelo fato de interromperem a história natural da doença, pois detectam as lesões ainda em fase pré-invasora e permite o seu tratamento (ANDERSON, 1991; WHO, 2002). Segundo Hakama (1993), a eficácia de uma estratégia de rastreio do câncer do colo do útero é avaliada pela redução na incidência de tumores invasores e pela diminuição no número de mortes pela doença (WHO, 2002).

A base diagnóstica (Tabela 1) mais empregada nos casos analisados foi a histopatológica (91,9%) (IARC, 1991), o que produz notificação mais fidedigna da doença e que reafirma a qualidade e a aceitabilidade dos dados incluídos no estudo.

A média geral da idade (Gráfico 3) das mulheres com diagnóstico de neoplasia do colo do útero, em Goiânia, foi de 46 anos, a mediana de 44 e o desvio padrão de ± 15 anos. Para as lesões *in situ*, o pico de incidência foi aos 30 anos e para as invasoras foi de 45 anos, semelhante ao observado por outros autores (SPANOS et al., 1989; KODAMA et al., 1991; CALAZAN et al., 2008). Na literatura, a doença invasora é fortemente associada ao aumento da idade, sendo frequente nas mulheres mais idosas, tornando a idade um fator de risco para o câncer cervical (CALAZAN et al., 2008). Essa situação também foi encontrada neste estudo, onde 63% das pacientes com idade ≥ 45 anos apresentaram a forma invasora da doença em seus diagnósticos, contra 37% das pacientes que desenvolveram lesões *in situ*.

A taxa de incidência do câncer do colo uterino reflete, até certo ponto, o padrão social, o estilo de vida, o grau de informação da população e a existência de programas de rastreamento e acessibilidade a eles em cada região (MULLER et al., 2003). O rastreamento populacional abrangente e constante está associado a uma redução da mortalidade em mais de 70% em relação às populações não cobertas (PETO et al., 2004; EDDY, 1990; ANDERSON et al., 1991). Há dois importantes motivos para esse efeito: (1) um grande número de mulheres, nas quais a doença foi detectada em sua

forma pré-invasora (neoplasia *in situ*), e (2) quando a doença é detectada na sua forma invasora, essa tende a ocorrer em estádios mais precoces, quando as chances de cura são maiores (SIGURDSSON e SIGVALDASON, 2006).

Os resultados demonstraram que as lesões precursoras do câncer do colo uterino corresponderam a 58%, enquanto 42% dos casos foram classificados como invasores. Vale ressaltar que as neoplasias *in situ*, (Gráfico 4) apresentaram um aumento de 710,34% em seu diagnóstico, entre o primeiro e o último ano analisados. Verificou-se também uma tendência de crescimento de 13,08% ao ano ($p < 0,001$) (Gráfico 5). O maior aumento foi a partir de 1996, o que coincide com a implementação, no país, do programa de prevenção dos cânceres de mama e do colo uterino – o “Viva Mulher” (BRASIL, 1996). O aumento observado na frequência das neoplasias *in situ*, na população goianiense, explica-se em parte pela melhoria substancial no diagnóstico, pelo aumento à exposição dos fatores de risco para essa doença e também devido à melhora na notificação.

Quanto à forma invasora, não foi observada uma tendência ($p = 0,386$) estatisticamente significativa de redução ao longo do período (Gráfico 6). O que talvez fosse esperado devido à melhora do diagnóstico e também pelo aumento das taxas de incidência dos casos diagnosticados precocemente. É importante destacar que a estimativa da razão entre exames citopatológicos cérvico-vaginais em mulheres com a idade de 25-59 anos e a população feminina nesta faixa etária para Goiânia, no ano de 2007, foi de 0,05 e, em 2004, foi de 0,11 (DATASUS on-line, 2010). Essa medida é utilizada para indicar a cobertura do exame de rastreamento na população-alvo, o que avalia, de forma direta, a disponibilidade de ações básicas de prevenção e controle (educação para a saúde, captação e diagnóstico precoce) do câncer do colo de útero. Razões acima de 0,3 podem ser consideradas adequadas, na medida em que é preconizada a realização de um exame a cada três anos, após dois resultados negativos de exames anuais (BRASIL, 2006c). Assim sendo, o valor estimado para a cidade e acima referido mostra-se ainda insatisfatório, indicando que a quantidade realizada do exame Papanicolaou está aquém da necessidade do Estado.

Através das taxas padronizadas de incidência (Gráfico 4), observou-se que os tumores invasores foram predominantes sobre os tumores *in situ*, nos anos de 1988 a 1997, com exceção dos anos de 1993 e 1994. A partir de 1998, as taxas de incidência começaram a sofrer uma inversão, tornando-se a neoplasia *in situ* mais frequente que a invasora. Em 1988, a lesão *in situ* correspondia a 15,5% dos casos registrados, passando para 75,7% em 2004. Deve-se levar em consideração que a incorporação progressiva da prática do exame de Papanicolaou nos serviços de saúde talvez seja um fator muito importante, pois sua disponibilidade, mesmo que orientada apenas por demanda, provavelmente possibilite tanto o tratamento de maior número de lesões precursoras quanto à realização de diagnósticos de lesões invasoras iniciais, aumentando a possibilidade de cura da doença e reduzindo o seu efeito na mortalidade (KALAKUN e BOZZETTI, 2005).

A cobertura varia bastante em diferentes estados da nação. No ano 2000, em São Paulo, 86,1% das mulheres com a idade de 15 a 59 anos realizaram o Papanicolaou (PINHO et al., 2003). Em São Luís, em 1998, aproximadamente 85% das mulheres com idade de 25 a 49 anos haviam realizado o exame pelo menos uma vez na vida (OLIVEIRA et al., 2006) e em Pelotas, em 2002, aproximadamente 79% das mulheres com idade de 25 a 59 anos haviam realizado o Papanicolaou pelo menos uma vez na vida (QUADROS et al. 2004). Dessa maneira, existem desigualdades no atendimento à população de risco no país (BRASIL, 2006b). Há, portanto a necessidade de padronização da cobertura, para que se possa atingir a população em todos os estados de maneira homogênea.

Algumas estratégias poderiam ser adotadas em Goiânia, pois além de eficazes, são usadas para aumentar a cobertura do rastreamento, da detecção e do tratamento do câncer do colo do útero nos países desenvolvidos e incluem a convocação por meio de convites (personalizados ou não) por e-mail ou telefone para as mulheres, por distribuição de panfletos ou cartas com informações sobre câncer do colo uterino e explicações sobre o exame de Papanicolaou, a implementação de diretrizes para os profissionais de saúde e também o uso de sistemas informatizados

que controlam o processo de seleção. Os resultados são satisfatórios e atingem taxas de participação superior a 70% (PONCE et al., 2008).

Em Goiânia, seguem-se as recomendações do Ministério da Saúde brasileiro, que recomenda que toda mulher que tem ou já teve atividade sexual deve se submeter a exame preventivo periódico, especialmente dos 25 aos 59 anos de idade, com periodicidade trienal, semelhante ao recomendado nos países latino-americanos. (ROBLES; WHITE; PERUGA, 1996; BRASIL, 2010). Nos Estados Unidos e no Canadá, o rastreamento deve ser iniciado aos 18 anos ou, o mais tardar, com 21 anos de idade ou três anos após o primeiro coito (ZOROB et al., 2001; SASLOW et al., 2002); na França, na Itália e na Inglaterra, priorizam a faixa etária dos 20 aos 65 anos e a periodicidade trienal; países como a Finlândia e os países baixos priorizam faixas etárias mais restritas, entre 30 e 60 anos, e intervalos mais longos entre os exames; e há ainda países, como a Alemanha, que adotam a periodicidade anual e convidam todas as mulheres, a partir dos 20 anos de idade, a participarem dos programas de rastreamento (LINOS e RIZA, 2000); portanto, a idade de início dos programas de prevenção é variável mesmo nos países desenvolvidos.

É amplamente aceito que um rastreamento de boa qualidade baseado no exame de Papanicolaou é eficaz na prevenção principalmente dos CEC's, e que seu efeito sobre o AC e o adenoescamoso é menos evidente; principalmente quando essas lesões ocorrerem na região do canal endocervical, onde são menos passíveis de detecção precoce através da citologia esfoliativa (ETHERINGTON e LUESLEY, 2001, SCHOOLLAND et al., 2002, KALIR et al., 2005; SOK et al., 2007).

Em Goiânia, as taxas anuais de incidência do AC invasor são baixas, e aparentemente demonstraram uma distribuição homogênea entre 1988 e 2004 (Gráfico 8), tendo seu maior pico em 1997 (com 4,9 por 100.000 mulheres). Por outro lado, a tendência da AAPC não foi estatisticamente significativa ($p=0.12$) para o período em análise (Gráfico 10). O que não permite inferir que houve aumento ou diminuição na incidência do AC invasor.

Estudos têm demonstrado aumento tanto na incidência dos AC invasores quanto dos *in situ* durante as últimas três décadas, especialmente em mulheres com idade inferior a 40 anos (ZHENG et al., 1996; VIZCAINO et al., 1998; BERGSTROM et al., 1999; PLAXE e SALTZSTEIN, 1999; SMITH et al., 2000; LI et al., 2000; LIU, S; SEMENCIW; MAO, 2001; SASIENI e ADAMS, 2001; VISIOLI et al., 2004; WANG et al., 2004; BRAY et al., 2005). O aumento observado nesses países pode ser atribuído a dificuldades de interpretação (SOK et al., 2007) e/ou ainda por dificuldades na qualidade das laminais que, muitas vezes, não apresentam elementos glandulares (AMARAL et al., 2006; 2008). Os fatores citados acima podem resultar na manutenção das taxas de incidência dos cânceres invasores, principalmente do AC, diagnosticados em Goiânia.

O CEC é o tipo histológico predominante, representando atualmente cerca de 75% a 90% das neoplasias do colo do útero, nos países desenvolvidos (PARKIN, et al., 2002, CALAZAN et al., 2008). No presente estudo, o CEC foi responsável por 84,4% dos casos registrados. A forma invasora demonstrou queda de 43,6%, entre o primeiro e o último ano; entretanto, o gráfico 8 demonstra também oscilações no período. Quanto a análise da tendência dos 17 anos, os resultados não demonstraram queda significativa ($p=0,44$), o que resulta em provável estabilização das taxas de incidências do CEC invasor (Gráfico 9).

Para o CEC *in situ*, observou-se um aumento de 3.315% em suas taxas de incidência, entre o primeiro e último ano (Gráfico 7). Esses resultados são indicadores de impacto do Programa sobre a população-alvo, o que demonstra numericamente a melhora ocorrida no diagnóstico, no sistema de notificação e também que os casos da doença têm sido diagnosticados em estádios mais iniciais; entretanto, apesar de isso poder ser considerado um grande avanço, os objetivos de um programa organizado que são a redução da forma invasora e conseqüentemente da taxa de mortalidade, ainda estão aquém daqueles observados em países desenvolvidos.

Em países onde o rastreamento é organizado, como o Reino Unido e a Dinamarca, as taxas de incidência do CEC invasor estão diminuindo (KYNDI; FREDERIKSEN; KRUGER, et al., 2006; PETO et al., 2004). Em contrapartida, na Eslováquia e na Eslovênia, por exemplo, observou-se o aumento nas taxas de incidência do CEC entre mulheres jovens, sendo que as deficiências dos programas de triagem nesses países talvez possam explicar tais alterações (POMPE KIRN; KOVACIC; e PRIMIC Z AKELJ; 1992, VLAS`AK, et al., 1991).

A observação dos dados de mortalidade por câncer do colo do útero demonstra que de 1988 a 2004, 96% dos óbitos ocorreram em mulheres com 35 anos ou mais de idade (Gráfico 12). Constatou-se uma tendência de redução da mortalidade (Gráfico 13) por câncer cervical de cerca de 3,02% ao ano para o município de Goiânia. Nesse sentido cabe comentar que estudos têm demonstrado queda nas taxas de mortalidade por essa doença, ao longo dos anos, em diversas regiões (ALVES et al., 2009; SIGURDSSON e SIGVALDASON, 2006; VYSLOUZILOVA et al., 1997; ARBYN e GEYS, 2002; SWERDLOW et al., 1998; KALAKUN e BOZZETTI, 2005; FONSECA et al., 2004), sugerindo o aumento do acesso a métodos de diagnóstico e ao tratamento oportuno e adequado nos locais e períodos considerados. Não foi prevista, entretanto, a convocação/mobilização da população-alvo para a sua realização; portanto, o modo como tem se organizado o sistema de saúde brasileiro para o enfrentamento dessa patologia não nos permite atribuir apenas ao rastreamento a redução observada na mortalidade pela doença (KALAKUN e BOZZETTI, 2005; FONSECA et al., 2004; ALVES, 2009), mesmo por que o rastreamento não foi capaz de reduzir a incidência da doença invasora.

Para efeitos de comparação, em Recife, por exemplo, as taxas de mortalidade ajustadas pela população mundial apresentaram uma redução de 54,7% entre 1990 e 2004, passando de 10,6 para 4,8 por 100.000 mulheres (DATASUS, 2009b). Em Goiânia, foi observada a redução de aproximadamente 33,2%, entre 1988 e 2004 (Gráfico 11), sendo que no primeiro ano a taxa foi de 12,23, passando para 8,17 por 100.000 mulheres em 2004 (DATASUS, 2009b; BRASIL, 2002b). Semelhantes a países como

a Venezuela (14,4), o México (9,9) e a Lituânia (7,1) (GLOBOCAN, 2008). É importante destacar que esses valores continuam elevados, sobretudo se os compararmos àqueles observados nos países onde a doença está sob controle, como o Canadá (1,9), os Estados Unidos (1,7), a Austrália (1,4) e a Finlândia (0,9) (GLOBOCAN, 2008). O que indica que a resolutividade do tratamento, para os casos diagnosticados mais precocemente, parece estar ainda aquém do que se poderia esperar.

Em países desenvolvidos como a Islândia e a Finlândia, existem programas de rastreamento do câncer cervical organizados desde a década de 60, o que, em parte, explica a queda na mortalidade observada nesses países; entretanto, esses países sofreram um aumento na incidência de casos de câncer do colo de útero no início dos anos 90. Mudanças no comportamento sexual são sugeridas como prováveis fatores responsáveis pelo mencionado aumento na incidência, que não é refletido na mortalidade, devido, provavelmente, ao efetivo tratamento oferecido às pacientes acometidas pela doença. Além disso, deve-se considerar o fato de que, apesar do aumento da incidência observado para as faixas etárias mais baixas, os casos da doença têm sido diagnosticados em estádios iniciais na Islândia (ANTTILA et al., 1999; SIGURDSSON e SIGVALDASON, 2006).

Estudos têm demonstrado que avanços na abordagem terapêutica têm colaborado para a queda da mortalidade pela doença. A inclusão, a partir de 1999, da quimioterapia com cisplatina semanal ao tratamento tradicional radioterápico em tumores localmente avançados, por exemplo, possibilitou a diminuição do risco de morte em aproximadamente 50% dos casos, devido à redução da recorrência local e à distância (MONK; TEWARI; e KOH, 2007).

Ainda sobre a mortalidade, em seu estudo Mendonça et al. (2008) compararam a declaração de óbito com os prontuários médicos das pacientes e encontraram que 50% dos casos referidos como “câncer do útero em localização não especificada”, representavam câncer do colo, o que elevou a taxa de mortalidade por câncer do colo do útero em cerca de 20% (ZEFERINO e DERCHAIN, 2006; MENDONÇA et al., 2008). Outro

estudo publicado sobre a mortalidade por câncer cervical, na Europa, demonstrou que, em 1995, países como a França e a Itália ainda apresentavam proporções superiores a 50% de casos classificados como câncer de útero localização não especificada (LEVI et al., 2000). Portanto, os resultados apresentados demonstram que os dados oficiais podem estar subestimados.

Os efeitos benéficos dos programas de rastreamento organizado podem ser constatados, observando-se a redução da doença invasora principalmente nos países nórdicos e no Reino Unido (PETO et al., 2004). Também nota-se que houve bons resultados na França e na Suíça, que adotam programas em que a procura dos serviços de prevenção é espontânea, não havendo obrigatoriedade da realização dos exames (BRAY et al., 2005), isso demonstra a importância dos programas como ferramentas eficientes no combate ao câncer cervical.

Em um estudo realizado na Dinamarca, no período de 1973 a 2002, com mulheres de idade entre 30 e 64 anos, demonstrou-se que a organização do programa de rastreamento acelerou o declínio da incidência do câncer cervical, quando comparado com áreas onde a seleção ainda é oportunista (LYNGE et al., 2006). Isso talvez demonstre que há diferença na eficiência dos programas de rastreamento, em virtude do modo como eles são conduzidos.

São importantes as atividades de prevenção primária, tais como o uso de preservativo, a vacinação contra o HPV em adolescentes de ambos os sexos (SILVA et al. 2009) e o estímulo à prática de estilo de vida saudável, com a finalidade de eliminação ou diminuição, de maneira eficaz, dos fatores de risco associados ao câncer. Além disto, as estratégias de prevenção secundária que, na experiência de outros países, tiveram impacto positivo na redução da mortalidade, como, por exemplo, a prevenção pela citologia (Papanicolaou), devem se tornar políticas prioritárias. Na Inglaterra, por exemplo, foi evidente o aumento da cobertura e a redução da mortalidade por câncer do colo do útero, quando foi introduzida a convocação periódica das mulheres para realizar exame citológico (QUINN et al., 1999), ou seja, o

que fez a diferença foi uma ação relacionada à melhor organização do sistema.

O achado de 14,2% de casos em que não foi possível a identificação da extensão (se *in situ* ou invasora) talvez demonstre dificuldades inerentes ao diagnóstico, que possivelmente pudessem ser sanadas com o uso de metodologias mais avançadas, como marcadores de invasão pela imunohistoquímica (NEGRI et al., 2006, PINTO et al., 1998). Os resultados, quando analisados após a simulação, demonstraram uma distribuição semelhante à dos casos completos; entretanto com maior número de casos incompletos registrados no início do período, demonstrando uma possível melhora da análise diagnóstica (Gráfico 1 e 2).

No Brasil, aproximadamente 80% dos exames ainda são feitos quando a mulher procura os serviços de saúde por razões ginecológicas ou obstétricas (BRENNAN et al., 2001). Na prática, os exames concentram-se nas mesmas mulheres, enquanto que um contingente significativo fica sem realizá-los. (FREITAS et al., 2008). Além disso, alguns motivos são citados na literatura para a não-adesão ao exame. Dentre eles, a ausência de sintomas e a vergonha, por exemplo, foram as principais razões relatadas pelas mulheres, seguidas por sentimentos de desconforto físico, medo do exame ou do diagnóstico (SILVA et al., 2006; GAMARRA et al., 2005).

Nos anos de 2000 e 2001, 67,5% dos exames foram realizados em mulheres fora da faixa etária prioritária do Programa Nacional de Prevenção do Câncer do Colo Uterino, com de 35 a 49 anos de idade, e somente 15,3% e 13,7%, respectivamente, estavam sendo submetidas ao primeiro exame na vida (THULER, 2004). Já em 2002, em virtude da intensificação de ações nacionais por meio de uma campanha, o percentual de exames fora da faixa etária prioritária foi de 42,1% e o percentual de mulheres que estavam sendo submetidas ao seu primeiro exame na vida foi de 20,2% (BRASIL, 2003b), o que permite especular que a situação no país seja ainda mais grave.

E importante ressaltar também a necessidade de se levar em consideração, na interpretação dos achados deste trabalho, as limitações

inerentes ao estudo, a saber: o fato de não se saber ao certo o número real da incidência das neoplasias do colo uterino, porque, apesar de se acessarem todos os diagnósticos realizados nos diferentes laboratórios, não se tem a informação de quantas pacientes ficaram sem os seus diagnósticos, por não se ter um rastreamento organizado e sim de um rastreamento de caráter oportunista, com fiscalização inadequada e de pouco impacto na mortalidade (MENDONÇA et al., 2008; VAN BALLEGOIJEN, et al., 2000).

Deve-se ainda considerar sobre a forma oportunista de rastreamento desenvolvida no país, ou seja, a realização dos exames por demanda espontânea, permitindo a inclusão de mulheres em faixas etárias mais jovens e com pequeno intervalo entre os exames, conforme dados demonstrados em São Luís, Maranhão, Brasil, onde 65% das mulheres pesquisadas repetiram o exame em até um ano (OLIVEIRA et al., 2006). Grupo que provavelmente apresentava baixo risco para apresentar câncer do colo uterino (D'OTTAVIANO MORELLI et al., 2004).

Uma forma utilizada pelo México para a identificação da cobertura foram as enquetes por amostragem populacional, onde as próprias pacientes informavam a existência ou não de atendimento e a frequência de atendimento anual (PONCE et al., 2008). Outra medida que poderia ser adotada seria a modernização dos programas de informática, com a unificação e a inclusão de dados de pacientes atendidas nas diversas instituições privadas, conveniadas e públicas, com o cruzamento desses dados. Isso nos forneceria o elemento principal que é a real cobertura da população pelo programa e o seguimento dos casos positivos e negativos.

Esta discussão serve como base para a adoção de políticas públicas. Em particular, com a finalidade de se elevar e de se manter a cobertura em níveis ideais, a necessidade de se desenvolverem estratégias inovadoras para garantir a aplicação do teste para as mulheres que não foram incluídas no programa ou que tenham realizado o exame preventivo há três ou mais anos e garantindo o acompanhamento de todas as pacientes, cujos resultados são anormais. Além disso, a criação de serviços de atenção às

mulheres de maior necessidade, tais como aquelas que têm mais fatores de risco para o desenvolvimento de câncer do colo do útero ou que tenham feito pouco ou nenhum exame de Papanicolaou em sua vida, por dificuldades de acesso ao serviço de atendimento, ou o não conhecimento sobre a doença, e aos serviços a que têm direito.

Sendo assim, são necessários outros estudos que possam investigar de forma mais precisa estas observações. Vale salientar a importância de se garantir a cobertura e a qualidade das informações produzidas pelos RCBPs, de forma que possam oferecer ferramentas eficientes para a gestão da atenção em câncer. Atualmente, pelo conhecimento que a ciência propicia para a prevenção, o câncer do colo do útero não deveria continuar como um problema de Saúde Pública.

6 - CONCLUSÃO

O pico de maior incidência das neoplasias do colo do útero, em mulheres residentes em Goiânia, foi de 30 anos de idade para as lesões *in situ* e de 45 anos para as neoplasias invasoras.

A análise de tendência não demonstrou queda da doença invasora no período analisado, sendo que provavelmente tenha permanecido estável. No entanto, o diagnóstico das lesões *in situ* apresentou tendência anual de crescimento significativo.

Os tipos histológicos mais incidentes na população foram: o CEC e o Adenocarcinoma. Ambos os tipos histológicos de extensão invasora não apresentaram resultados significativos na análise da tendência anual, o que demonstra estabilização da doença.

Quanto à mortalidade por câncer do colo uterino, houve tanto a diminuição das taxas de incidência, assim como na tendência anual de crescimento.

7 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos dados observados neste estudo, principalmente os relacionados com o aumento do número de diagnóstico das neoplasias *in situ* e com a queda nas taxas de mortalidade, podemos inferir que a prevenção, a melhora na notificação, no tratamento e o diagnóstico precoce constituem as formas ideais para reduzir a morbimortalidade decorrentes das neoplasias do colo uterino, sobretudo nos países em desenvolvimento.

O câncer cervical é prevenível ou curável quando detectado precocemente, porém o impacto sobre a morbimortalidade por essa doença depende não só da disponibilidade e cobertura do exame preventivo, como também da qualidade do diagnóstico, do tratamento e do registro adequado das informações em prontuário médico.

A confiabilidade do exame depende de dois fatores: os relacionados à coleta e os relacionados aos procedimentos laboratoriais. O aprimoramento e a garantia da qualidade devem abranger todas as etapas do processo, desde a colheita dos espécimes (fase pré-analítica) até a emissão dos laudos (fase pós-analítica) incluindo todos os diagnósticos negativos, pré-neoplásicos e neoplásicos e casos insatisfatórios (fase analítica).

Pouco pode ser feito no laboratório, em termos de redução de resultados falso-negativos, quando uma lesão no colo não está representada na amostra enviada, principalmente por ausência das células da junção escamocolunar (JEC) e endocérvice. Desta maneira, o coletador precisa se conscientizar da importância de uma coleta bem feita e com a garantia da representatividade da endocérvice, sendo imprescindível que se utilize neste caso, a escova endocervical ou o citobrush.

Os dados deste trabalho demonstram que, houve um aumento de demanda de exames citopatológicos, porém muito aquém da meta governamental, que estimava uma adesão de 12 milhões de mulheres ao Programa até o ano 2000. A ausência de acompanhamento dessas mulheres, a falta de sensibilização e compromisso profissional em relação à

busca ativa para o seguimento das mulheres e a desinformação por parte das usuárias aparecem como condição para os baixos níveis de cobertura.

Programas de treinamento nas Unidades de Saúde como, por exemplo, a educação continuada, são a melhor estratégia para garantir a diminuição do número de exames insatisfatórios. O acolhimento das mulheres de forma organizada nos diversos níveis hierárquicos e a facilitação no recebimento das informações sobre seguimento podem contribuir para a melhoria do Programa.

Finalmente, cabe destacar que a educação em saúde, o aprimoramento dos programas de rastreamento, a melhoria da qualidade da informação e, até mesmo, o aumento da abrangência dos RCBP devem ser consideradas como importantes estratégias a serem adotadas para a redução da morbimortalidade e das repercussões físicas, psíquicas e sociais do câncer do colo uterino em nosso país. Apesar da tendência de redução da mortalidade por câncer cervical observada ao longo dos últimos 17 anos em Goiânia, ainda existe um longo caminho a ser percorrido para que se possa alcançar a cobertura preconizada e o acesso às medidas preventivas direcionadas ao controle da doença, especialmente no que se refere ao diagnóstico precoce.

REFERÊNCIAS

AJCC CANCER STAGING MANUAL. **TNM classification of malignant tumors**. 6. ed. New York: **Springer Verlag**. Sixth ed. John Wiley e Sons, 2002.

ALVES, C.M.M.; GUERRA, M.R.; BASTOS, R.R. Tendência de mortalidade por câncer do colo do útero para o Estado de Minas Gerais, Brasil, 1980-2005. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n.8, p. 1693-1700, ago. 2009.

AMARAL, G. et al. Fatores que podem comprometer a qualidade dos exames citopatológicos no rastreamento do câncer do colo do útero. **Rev. Bras. Anal. Clínicas**, v. 38, n. 1, p. 3-6, 2006.

AMARAL, R.G.; MANRIQUE, E.J.C.; GUIMARÃES, J.V.; SOUSA, P.J.; MIGNOLI, J.R.Q.; XAVIER, A.F.X.; OLIVEIRA, A. Influência da adequabilidade da amostra sobre a detecção das lesões precursoras do câncer cervical. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** v.30, n.11, Rio de Janeiro Nov. 2008.

ANDERSON, G. H. Cytologic screening programs. In: BIBBO, M. *Comprehensive cytopathology*. **Philadelphia**: WB Saunders, p. 48-53, 1991.

ANDERSON, G. H. et al. Organization and results of the cervical cytology screening program in British Columbia, 1955–85. **BMJ**, v. 296, p. 975–978, 1988.

ANTTILA, A. et al. Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increased in cervical cancer incidence. **Int. J. Cancer**, v. 83, p. 59-65, 1999.

ARBYN, M.; GEYS, H. Trends of cervical cancer mortality in Belgium (1954-1994): tentative solution for the certification problem of unspecified uterine cancer. **Int J Cancer**, v. 102, p. 649-54, 2002.

AUSTIN, RM.; MCLENDON, W. W. The Papanicolaou smear: medicine's most successful cancer screening procedure is threatened [editorial]. **JAMA**, v. 277, p. 754-5, 1997.

BARRON, B.A.; CAHIL, M.C.; RICHART, R. A statistical model of the natural history of cervical neoplastic disease: The duration of carcinoma *in situ*. **Gynecol Oncol**, v. 6, p. 196-205, 1978.

BARRON, B.A.; CAHIL, M.C.; RICHART, R. A statistical model of the natural history of cervical neoplastic disease: The duration of carcinoma *in situ*. **Gynecol Oncol**, v. 6, p. 196-205, 1978.

BENEDET, J. L. et al. Figo Staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 70, p. 209-62, 2000.

BERGSTROM, R.; SPAREN, P.; ADAMI, H. O. Trends in cancer of the cervix uteri in Sweden following cytological screening. **Br J Cancer**, v. 81, p. 159–166, 1999.

BJORGE, T. et al. Cervical mass screening in Norway—510,000 smears a year. **Cancer Detect Prevent**, v. 18, p. 463–470, 1994.

BLEGGI-TORRES, L. F. B. et al. Cervical cancer screening program of Paraná: cost-effective model in a developing country. **Diagn Cytopathol**, v. 29, n.1, p. 49-54, Jul. 2003.

BORGES, S.C.V.; MELO, V.H.; MORTOZA, J.R.G.; ABRANCHES, A.; LIRA, N.; TRIGUEIRO, M.C. Taxa de detecção do papilomavírus humano pela captura híbrida II, em mulheres com neoplasia intra-epitelial cervical. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 26, n. 2, p. 105-10, 2004.

BOULCH, D. M. et al. International Correlation between Human Papillomavirus Prevalence and Cervical Cancer Incidence. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 17, n. 3, Mar. 2008.

BRASIL. IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas. **Acesso a Utilização de Serviços de Saúde 2003**. PNAD-Saúde, 2003.

BRASIL. IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estudos e Pesquisas. Informação Geográfica e Socioeconômica. **Uma análise da população com base nos resultados dos Censos Demográficos 1940 e 2000**. Rio de Janeiro, RJ, 2007b.

BRASIL. INCA Instituto Nacional de Câncer. Biblioteca virtual em Saúde do Ministério da saúde. **Câncer de colo de útero, dicas de saúde**. Disponível em: < http://bvsmis.saude.gov.br/html/pt/dicas/138colo_uterio.html> Acesso em: 24 de agosto de 2010.

BRASIL. INCA Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. Coordenadoria de Programas de Controle do Câncer-Pro-Onco. **Viva Mulher: Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo Uterino**. Rio de Janeiro; INCA, 1996.

BRASIL. INCA Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. **Conhecendo o Viva Mulher; Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama**. Rio de Janeiro: INCA, 2001b.

BRASIL. INCA Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Manual de rotinas e procedimentos para registros de câncer de base populacional**. Rio de Janeiro: INCA, 2006a.

BRASIL. INCA Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde**. 2. ed. – Rio de Janeiro: INCA, p. 56, 2006d.

BRASIL. INCA Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Viva mulher. **Câncer do colo do útero, informações técnico gerenciais e ações desenvolvidas** – Rio de Janeiro: INCA, 2002a.

BRASIL. INCA Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância - Comprev. **Atlas de mortalidade por câncer no Brasil 1979-1999**. Rio de Janeiro: INCA, 2002b.

BRASIL. INCA Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **A situação do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2006b.

BRASIL. INCA Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde: **Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais e Condutas Clínicas Preconizadas**. Rio de Janeiro: INCA, 2003b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº. 493, de 10 de março de 2006**. Aprova a Relação de Indicadores da Atenção Básica – 2006, cujos indicadores deverão ser pactuados entre municípios, estados e o Ministério da Saúde. Diário Oficial da União 13 mar, 2006c.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa de qualidade em radioterapia**. Instituto Nacional de Câncer. INCA, 2001a.

BRAY, F. et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 14, p. 2191–2199, 2005.

BRENNA, S.M.F.; HARDY, E.; ZEFERINO, L.C.; NAMURA, I. Conhecimento, atitude e prática do exame de Papanicolau em mulheres com câncer de colo uterino. **Cad S Públ**, v. 17, n. 4, p. 909-14, 2001.

BRENNA, S.M.F.; SYRJÄNEN, K.J. Regulation of cell cycles is of key importance in human papillomavirus (HPV) associated cervicalcarcinogenesis. **São Paulo Med J**, v. 121, n. 3, p.128-32, 2003.

CALAZAN, C.; LUIZ, R.R.; FERREIRA, I. O diagnóstico do câncer do colo uterino invasor em um centro de referencia brasileiro: tendência temporal e potenciais fatores relacionados. **Rev. Brasileira de Cancerologia**, v. 54, n.4, p. 325-331, 2008.

COMBER, H.; GAVIN, A. Recent trends in cervical cancer mortality in Britain and Ireland: the case for population-based cervical screening. **Br J Cancer**, v. 91, p. 1902-4, 2004.

COPPLESON, L.W.; BROWN, B. Observations on a model of the biology of carcinoma of the cervix: A poor fit between observation and theory. **Am J Obstet Gynecol**, v. 112, p. 127-36, 1975.

COSTA, J.S.D. et al. Cobertura do exame citopatológico na cidade de Pelotas, Brasil. **Rev. Panam Salud Pública**, v. 3, p. 308-13, 1998.

CURADO, M. P.; LATORRE, M. R. D. O. Câncer em Goiânia: tendências (1988 – 1997). **Max Gráfica**, Goiânia, v. 1, p. 108, 2000.

DATASUS on-line. **Pacto de Atenção Básica 2006**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?siab/pacto2006/pacgo.def>> acesso: 17 de junho de 2010.

DATASUS on-line. **Pacto de Atenção Básica 2006**. Sitio na internet. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/cadernos/go.htm>>. Acesso em: 25 de outubro de 2009.

DATASUS on-line. **Sistema de informação em Mortalidade (SIM)** [Internet] 2008 [citado 2008, novembro 09]. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2008/matriz.htm>>. Acesso em: 18 novembro 2009b.

DAY, N. E. The epidemiological basis for evaluating different screening policies. In: HAKAMA M, MILLER AB, DAY NE, editors. Screening for cancer of the uterine cervix. Lyon: **IARC** ; 1986.

DIAS-da-COSTA, J.S. et al. Cobertura do exame citopatológico na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cad Saúde Pública**, v. 19, p. 191-7, 2003.

DISAIA, P. J.; CREASMAN, W. T. Clinical Gynecologic Oncology. 6th edition. **Mosby Inc**, p. 53-113, 2002.

D'OTTAVIANO MORELLI, M.G. et al. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma based on cytological screening in the region of Campinas, São Paulo, Brazil. **Cad Saúde Publ**, v. 20, n. 153-9, 2004.

EDDY, D.M. Screening for cervical cancer. *Ann Intern Med*. 1990; 113(3):214-22. Comment in: *Ann Intern Med*. 1990; 113(10):803; **Ann Intern Med**. v. 113, n.7, p. 560-1, 1990.

ETHERINGTON, I. J.; LUESLEY, D. M. Adenocarcinoma *in situ* of the cervix – controversies in diagnosis and treatment. **J Low Genit Tract Dis**. v. 5, p. 94–98, 2001.

FERENCZY, A.; WRIGHT, T. C. Anatomy and histology of the cervix. In: KURMAN RJ, ed. Blaustein's pathology of the female genital tract. 4th ed. New York: **Springer-Verlag**, p. 185–201, 1994.

FONSECA, L.A.M.; RAMACCIOTTI, A.S.; ELUF NETO J. Tendência da mortalidade por câncer do útero no Município de São Paulo entre 1980 e 1999. **Cad Saúde Pública**, v. 20, p. 136-42, 2004.

FRANCO, E.L.; VILLA, L.L.; SOBRINHO, J.P.; PRADO, J.M.; ROUSSEAU, M.C.; DÉSY, M. et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. **J Infect Dis**, v. 180, n. 5, p. 1415-23, 1999.

FRANCO, R. et al. Fatores associados a resultados falso-negativos de exames citopatológicos do colo uterino. **Rev. Bras. Ginecol Obstet.** v. 28, n. 8, p. 479-85, 2006.

FREITAS, R.A.P.; CARVASAN, G.A.F.; MORAIS, S.S.; ZEFERINO, L.C. Excessive pap smears due to opportunistic cervical cancer screening. **Eur J Gynaecol Oncol**. In press 2008.

GAMARRA, C.J.; PAZ, E.P.A.; GRIEP, R.H. Conhecimentos, atitudes e prática do exame de Papanicolaou entre mulheres argentinas. **Rev Saúde Pública**. v. 39, n. 2, p. 270-6, 2005.

GLOBOCAN 2008. **Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide**. IARC CancerBase No. 10 <<http://globocan.iarc.fr>>. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.

GUERRA, M.R.; GALLO, C.V.M.; AZEVEDO, G.S.M. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. **Rev Bras Cancerol**. v. 5, n. 3, p. 227-34, 2005.

GUSTAFSSON, L., ADAMI, H.O. Natural history of cervical neoplasia: consistent results obtained by an identification technique. **Br J Cancer**, v. 60, p. 132-41, 1989.

HAKAMA M. **Potential contribution of screening to cancer mortality reduction**. *Cancer Detect Prev*, v. 17, p. 513–520, 1993.

HERBST, A. L.; MISHELL, D. R.; STENCHEVER, M. A. Intraepithelial neoplasia of the cervix In: **Comprehensive Gynecology**, 2nd ed. Pp.821-859, St Louis, Mosby Year Book. 1992.

HILDESHEIM, A.; HERRERO, R.; WACHOLDER, S.; RODRIGUEZ, A.C.; SOLOMON, D.; BRATTI, M.C.; et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. **JAMA**, v. 298, n. 7, p. 743–53, 2007.

HILDESHEIM, A.; WANG, S.S. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review. **Virus Res**, v. 89, p. 229-40, 2002.

HOLLOWAY, P. et al. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. **J Natl Cancer Inst**, v. 91, p. 252-258, 1999.

IARC - International Agency for Research on Cancer. **Cancer in Five Continents, Vol VIII** – Scientific Publications n.155, Lyon, 2002.

IARC - International Agency for Research on Cancer. **Cancer Registries: Principles and Methods**. Lyon: OMS; 1991.

IBGE - **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. IBGE-on-line. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/painel/painel.php?codmun=520870#>> acesso em: 25 outubro 2009a.

ICCFACC - INTERNATIONAL CONSENSUS CONFERENCE ON THE FIGHT AGAINST CERVICAL CANCER, March 18–22, 2000. **Features of successful organized screening programs**. Press Release, March 22, 2000.

JOINPOINT REGRESSION PROGRAM, Version 3.2.0. **Statistical Research and Applications Branch**. National Cancer Institute. 2008.

KALAKUN, L.; BOZZETTI, M.C.; Evolution of uterine cervical cancer mortality from 1979 to 1998 in the State of Rio Grande do Sul, Brazil. **Cad Saúde Pública**, v. 21, p. 299-309, 2005.

KALIR, T. et al. Obstacles to the early detection of endocervical adenocarcinoma. **Int J Gynecol Pathol**, v. 24, p. 399–403, 2005.

KAPEU, A. S. et al. Is smoking an independent risk factor for Invasive Cervical Cancer ? A nested case-control Study Within Nordic Biobanks. **Am J. Epidemiol**, v. 169, p. 480–88, 2009.

KHAN, M.J.; CASTLE, P.E.; LORINCZ, A.T. et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. **J Natl Cancer Inst**, v. 97, p. 1072-9, 2005.

KIM, H. J. et al. Permutation tests for Joinpoint regression with applications to cancer rates. **Stat Med**. n. 20, p.655, 2001.

KODAMA, S. et al. Age as a prognostic factor in patients with squamous cell carcinoma of uterine cervix. **Cancer**. v. 68, n.11, p. 2481-5, 1991.

KOSS, L. G. Minimal neoplasia as a challenge for early cancer detection. **Recent Results in Cancer Research**, v. 106, p. 1-8, 1988.

KYNDI, M.; FREDERIKSEN, K.; KRUGER, K. S. Cervical cancer incidence in Denmark over six decades (1943–2002). **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 85, p. 106–111, 2006.

LATORRE, M.R.D.O. Câncer em Goiânia: análise da incidência e mortalidade no período de 1988 a 1997. **Tese para obtenção de título de livre docente da universidade de São Paulo – USP**, São Paulo, 2001.

LAWRENCE, W. D. et al. Recommendations for the reporting of surgical specimens containing uterine cervical neoplasms. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. **Human pathology**, v. 31, n. 10, p. 1194-8, 2000.

LEVENBACK, C. et al. Clinical Lymphatic Mapping of Gynecologic Cancer (Hardcover). ed. 1. London: **Taylor e Francis Group**, 2004.

LEVI, F. et al. Cervical cancer mortality in young women in Europe: patterns and trends. **Eur J Cancer**; v. 32, p. 2266-71, 2000.

LI, H. et al. The decline in the mortality rates of cervical cancer and plausible explanation in Shandong, China. **Int. Journal of Epidemiology**, v. 29, p. 398-404, 2000.

LINHARES, A.C.; VILLA, L.L. Vaccines against rotavirus and humanpapillomavirus (HPV). **J Pediatr (Rio J)**, v. 82, n. 3S, p. S25-34, 2006.

LINOS, A.; RIZA, E. Comparisons of cervical cancer programmes in the European Union. **Eur J Cancer**, v. 36, p. 2260-5, 2000.

LIU, S.; SEMENCIW, R.; MAO, Y. Cervical cancer: the increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger women. **CMAJ**, v. 164, p. 1151-1152, 2001.

LOOK, K. Y. et al. An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix. **Gynecol Oncol**, v. 63, p. 304-311, 1996.

LYNGE, E. et al. What happens when organization of cervical cancer screening is delayed or stopped? **J Medical Screening**, v. 13, n. 6, p. 41-6, 2006.

MARRET, L. D. A conceptual model for an information system for cervical cancer screening programs in Latin America and Caribbean. **Pan American Health Organization (OPAS)**, 2000.

MARTINS, L. F. L.; THULER, L. C. S.; VALENTE, J. G. Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura. **Rev Bras Ginecol Obstet**. v. 27(8), p. 485-92, 2005.

MENDONÇA, V.G. et al. Mortalidade por câncer do colo do útero: características sociodemográficas das mulheres residentes na cidade de Recife, Pernambuco. **Rev Bras Ginecol Obstet**. v. 30, n. 5, p. 248-55, 2008.

MERIGHI, M. A. B.; HOGA, L. A. K.; PRAÇA, N. S. Detecção precoce do câncer cérvico-uterino numa unidade básica de saúde: uma estratégia de ensino. **Mundo Saúde**, v. 21, p. 300-6, 1997.

MONK, B.J.; TEWARI, K.S.; KOH, W.J. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. **J Clin Oncol**. v.25, p. 2952-65, 2007.

- MOURA, L. et al. Avaliação do Registro de Câncer de Base Populacional do Município de Goiânia, Estado de Goiás, Brasil. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 15, n. 4, p. 7-17, 2006.
- MULLER, T. et al. Cancer prevalence in Northern Europe: the Europrevall Study. **Ann Oncol**. v. 14, n. 6, p. 946-57, 2003.
- MURTA, E. F. C. et al. Câncer do colo uterino: Correlação com o início da atividade Sexual e Paridade. **Rev. Bras. De Ginecol. Obst.** v. 21, n. 9, 1999.
- MURTA, E.F.C.; SOUZA, M.A.H.; ARAÚJO, J.R.E.; ADAD, S.J. Incidence of Gardnerella vaginalis, Candida sp and human papilloma virus incytological smears. **São Paulo Med J**,v. 118, n. 4, p. 105-8, 2000.
- NASCIMENTO, C.M.R.; ELUF-NETO J.; REGO, R.A.; Cobertura do teste de Papanicolaou no município de São Paulo e características das mulheres que realizaram o teste. **Bol Sanit Panam**, v. 121, p. 491-501, 1996.
- NEGRI, G. et al. Laminin-5 γ 2 chain immunohistochemistry facilitates the assessment of invasiveness and improves the diagnostic reproducibility of glandular lesions of cervix uteri. **Elsevier Human Pathology**, v. 37, p. 704-710, 2006.
- NIEMINEN, P. et al. Organized vs. spontaneous Pap smear screening for cervical cancer: a case-control study. **Int J of Cancer**. v. 83, p. 55 – 58, 2007.
- OLIVEIRA, M.M.H.N. et al. Cobertura e fatores associados a não realização do exame preventivo de Papanicolaou em São Luís, Maranhão. **Rev Bras Epidemiol**, v. 9, n. 3, p. 325-34, 2006.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. OMS. **CID – 10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde**. Organização Mundial de Saúde; colaboração tradução centro colaborador da OMS para a classificação de doenças em português. 2ª. Ed; 10ª. Revisão, v. 3, São Paulo, Edusp, 1997.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. OMS. **CID – 9 Manual da Classificação Estatística Internacional de Doenças, Lesões e Causas de Óbito**. Organização Mundial de Saúde; colaboração tradução centro colaborador da OMS para a classificação de doenças em português. Organização Pan-Americana de Saúde. 9ª. Revisão, São Paulo, 1985.
- PAPANICOLAOU, G.N. The Cell Smear Method of Diagnosing Cancer. **Am J. Pub health**, v. 38, p. 202-05, 1948.
- PARASHARI, A.; SING, V.; SEHGAL, A. et al. Low-cost technology for screening uterine cervical cancer. **Bull World Health Organ.**; v. 78, p. 964-7, 2000.
- PARKIN, D. M. et al. Global Cancer Statistics 2002. **CA Cancer J clin**. v. 55, p. 74-108, 2005.

- PARKIN, D. M., et al. **Cancer incidence in five continents. Vol. VIII.** Lyon: IARC Press; 2002.
- PARKIN, D.M.; BRAY, F.; DEVESSA, S.S. Cancer burden in the year 2000. The global picture. **Eur J Cancer**, v. 37, p. S4-S66, 2001.
- PEREIRA, M.G. **Epidemiologia Teórica e prática.** 4 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2000.
- PETO, J.; GILHAM, C.; FLETCHER, O.; MATTHEWS, F.E. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet*. v. 364, n. 9430, p. 249-58, 2004. Comment in: **Lancet**. v. 364, n. 9430, p.224-6, 2004.
- PIATO, S.; organizador. **Tratado de ginecologia.** Porto Alegre: Artes Médicas; 1997.
- PINHO, A.A.; FRANÇA JÚNIOR, I.; SCHRAIBER, L.B.; D'OLIVEIRA, A.F.P.L. Cobertura e motivos para a realização ou não do teste de Papanicolaou no Município de São Paulo. **Cad Saúde Pública**, v. 19, n. S2, p. S303-S13, 2003.
- PINHO, A.A.; MATTOS, M.C.F.I. Validade da citologia, cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero. **J Bras Patol Méd Lab**, v. 38, p. 225-231, 2002.
- PINTO, A.P.; TULIO, S.; CRUZ, O.R. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. **Rev Assoc Med Bras**, v. 48, n. 1, p. 73-8, 2002.
- PINTO, A.P.; TULIO, S.; CRUZ, O.R. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. **Rev Assoc Med Bras**, v. 48, n. 1, p. 73-8, 2002.
- PINTO, G. A et al. Immunohistochemical study of basement membrane collagen IV in uterine cervix carcinoma. **São Paulo Med J**. v. 116, n. 6, p. 1846-51, Nov – Dec 1998.
- PISANI, P.; BRAY, F.; PARKIN, M. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. **In. J. Cancer**, v. 97, p. 72-81, 2002.
- PLAXE, S. C.; SALTZSTEIN, S. L. Estimation of the duration of the preclinical phase of cervical adenocarcinoma suggests that there is ample opportunity for screening. **Gynecol Oncol**, v. 75, p. 55–61, 1999.
- POMPE KIRN, V., KOVAČIČ, J. and PRIMIC ZAKELJ, P., Epidemiological evaluation of cervical cancer screening in Slovenia up to 1986. **Europ. J. Gynaecol. Oncol.** v. 13, p. 75–82, 1992.
- PONCE, E. L. et al. Decreasing Cervical Cancer Mortality in Mexico: Effect of Papanicolaou Coverage, Birthrate, and the Importance of Diagnostic Validity of Cytology. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 17, n. 10, Oct-2008.

QUADROS, C.A.T.; VICTORA, C.G.; DIAS-DA-COSTA, J.S. Coverage and focus of a cervical cancer prevention program in Southern Brazil. **Rev Panam Salud Publica**, v. 16, p. 223-32, 2004.

QUINN, M.; BABB, P.; JONES, J.; ALLEN, E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. **BMJ**. v. 318, n. 7188, p. 904-8, 1999.

RAMA, C. H. et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. **Rev Saúde Pública**, v. 42, n. 1, p. 123:30, 2008.

REDE CÂNCER on-line. **Câncer do colo do útero**. Disponível em: <http://www.redecancer.org.br/wps/wcm/connect/cancercoloutero/site/home/historico_programa++/historico>. Acesso em: 05 de abril de 2010.

RICHART, R. M. A theory of cervical carcinogenesis. **Obstetrics and Gynecology Survey**, v. 24, p. 874-879, 1969.

ROBBINS, S.L.; COTRAN, R.S.; KUMAR, V. **Patologia estrutural e funcional**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.

ROBLES, S.C.; WHITE, F.; PERUGA, A. Tendencias de la mortalidad por cáncer de cuello de útero en las Américas. **Bol Sanit Panam**, v. 121, p. 478-90, 1996.

SANKARANARAYANAN, R. et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. **N Engl J Med**, v. 360, p. 1385-1394, 2009.

SANKARANARAYANAN, R.; NENE, B.M.; DINSHAW, K. et al. Early detection of cervical cancer with visual inspection methods: a summary of completed and on-going studies in India. **Salud Publica Mex.**; v. 45 n. S3, p. S399-407, 2003.

SASIENI, P.; ADAMS, J. Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England. **Lancet**. v. 357, p. 1490–1493, 2001.

SASLOW, D. et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. **CA Cancer J Clin**. v. 52, n. 6, p. 342-62, nov-dec, 2002.

SCHOOLLAND, M. et al. Adenocarcinoma *in situ* of the cervix. **Cancer**. v. 96, p. 330– 337, 2002.

SCHOTTENFELD, D.; FRAUMENI, J.F. Jr. eds. Cancer Epidemiology and Prevention, 3rd ed. New York: **Oxford University Press**, 2006.

SEGI, M. Cancer Mortality for Selected Sites in 24 Countries (1950–57), Sendai, **Tohoku University School of Public Health**. 1960.

SIGURDSSON, K.; SIGVALDASON, H. Effectiveness of cervical cancer screening in Iceland, 1964-2002: a study on trends in incidence and mortality

and the effect of risk factors. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 85, p. 343-9, 2006.

SILVA, I.S. **Cancer epidemiology: principles and methods**.1999. ISBN 92 832 0405 0. Ano, 1999.

SILVA, M.J.P.M.A.; GONÇALVES, A.K.S.; GIRALDO, P.C.; PONTES, A.C.; DANTAS, G.L.; SILVA, R.J.O.; SILVA, L.G.P. A eficácia da vacina profilática contra o HPV nas lesões HPV induzidas. **FEMINA**, v. 37, n. 10, 2009.

SINGER, A. The uterine cervix from adolescence to the menopause. **Br J Obstet Gynaecol**, v. 82, p. 81-99, 1975.

SMAILYTE, G.; KURTINAITIS, J. Cancer mortality differences among urban and rural residents in Lithuania. **BMC Public Health**, p. 8:56, 2008.

SMITH, H. O. et al. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States – a 24-year population-based study. **Gynecol Oncol**. v. 78, n. 2, p. 97–105, 2000.

SOK, C.P.; MARTJE, M.; RUUD, B. et al. Pap smear screening history of women with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. **Aust N Z J Obstet Gynaecol**. v. 47, p. 504-507, 2007.

SOUEN, J.S.; SALVATORE, C.A. **O colo do útero**. In: Pré-câncer em ginecologia. São Paulo: Editora Manole, p. 71-150, 1981.

SPANOS, W. J. et al. Age as a prognostic factor in carcinoma of the cervix. **Gynecol Oncol**, v. 35, p. 66-8, 1989.

SWERDLOW, A. J. et al. Trends in cancer incidence and mortality in Scotland: description and possible explanations. **Br J Cancer**, v. 77, n. 3, p. 1-54, 1998.

SZWARCWALD, C. L. et al. Pesquisa Mundial de Saúde 2003: o Brasil em números. **RADIS**. v. 23, p. 14-33, 2004.

THOMISON, J. 3rd; THOMAS, L.K.; SHROYER, K.R. Humanpapillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspectsrelated to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. **Hum Pathol**; v. 39, n. 2, p. 154-66, 2008.

THULER, L.C.S. Lesões precursoras do câncer do colo uterino: aspectos epidemiológicos. In: FIGUEIREDO, E.M.A. Ginecologia oncológica. Rio de Janeiro: **Revinter**, p. 3-6, 2004.

TUON, F. F. B. et al. Avaliação da sensibilidade e especificidade dos exames citopatológico e colposcópico em relação ao exame histológico na identificação de lesões intra-epiteliais cervicais. **Rev Assoc Med Bras**, v. 48, n. 2, p. 140-4, 2002.

VAN BALLEGOOIJEN, M. et al. Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and cost-effectiveness. **European Journal of Cancer**. v. 36, p. 2177-2188, 2000.

VISIOLI, C. B. et al. Increasing trends of cervical adenocarcinoma incidence in Central Italy despite extensive screening programme, 1985–2000. **Cancer Detect Prev**, v. 28, p. 461–464, 2004.

VIZCAINO, A. P. et al. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. **Int J Cancer**, v. 75, p. 536–545, 1998.

VLAS`AK, V., PLESKO, I., DIMITROVA, E. and HUD`AKOV`A, G., Recent trends in uterine cervix cancer in Slovakia. **Neoplasma**. v. 3, p. 533–539, 1991.

VYSLOUZILOVA, S. et al. Cervical cancer mortality in Belgium, 1955-1989: a descriptive study. **Eur J Cancer**, v. 33, p. 1841-5, 1997.

WAGGONER, S. E. Cervical cancer. **Lancet**, v. 361, p.2217-25, 2003.

WALBOOMERS, J. M. M. et al. Human papilloma virus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **J Pathol**, v. 189, p. 12–19, 1999.

WANG, S. S. et al. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976–2000. **Cancer**, v. 100, p. 1035–1044, 2004.

WATERS, W. F. Globalization, socioeconomic restructuring, and community health. **J Community Health**. v. 26, n. 2, p. 79-92, apr. 2001.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cervical cancer screening in developing countries: report of a WHO consultation**. Switzerland, 2002.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice**. Geneva, 2006.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Cytological screening in the control of cervical cancer: technical guidelines**. Geneva; 1988.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Manual on the prevention and control of common cancers**. Geneva, p. 8-31, 1998.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Planning. Cancer Control: Knowledge into action: WHO guide for effective programmes; module 1**. ISBN 92 4 154699 9. Seitzerland, 2006b.

YLITALO, N. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. **The Lancet**, v. 355 n. 9222, p. 2194-2198, 2000.

ZEA, J. R. et al. Accesibilidad la citologia cervical em Medellín, Colombia em 2006. **Rev. Esp. Salud Pública**, v. 81, n. 6, 2007.

ZEFERINO, L.C.; DERCHAIN, S.F. Cervical cancer in the developing world. **Best Pract Rev Clin Obstet Gynaecol**. v. 20, n. 3, p. 339-54, 2006.

ZHENG, T. et al. The continuing increase in adenocarcinoma of the uterine cervix: a birth cohort phenomenon. **Int J Epidemiol**, v. 25, p. 252–258, 1996.

ZOOROB, R. et al. Cancer screening guidelines. **Am Fam Physician**, v. 63, p.1101-12, 2001.

Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Associação de Combate ao Câncer em Goiás.

Anexo 2 – Ficha de Coleta do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia.

Anexo 3 - Tabela 4 – Distribuição das taxas padronizadas de Incidência por 100.000 mulheres dos Carcinomas Espinocelulares invasores do colo do útero distribuído por faixa etária no período de 1988 a 2004, Goiânia, Goiás, Brasil.

Anexo 4 - Tabela 5 – Distribuição das taxas padronizadas de Incidência por 100.000 mulheres dos CEC *in situ* do colo do útero distribuído por faixa etária no período de 1988 a 2004, Goiânia, Goiás, Brasil.

Anexo 5 - Tabela 6 – Distribuição das taxas padronizadas de Incidência por 100.000 mulheres dos AC invasor do colo do útero distribuído por faixa etária no período de 1988 a 2004, Goiânia, Goiás, Brasil.

Anexo 6 - Tabela 7 – Distribuição das taxas padronizadas de Incidência por 100.000 mulheres dos AC *in situ* do colo do útero distribuído por faixa etária no período de 1988 a 2004, Goiânia, Goiás, Brasil.

Anexo 7 – Normas para publicação da Revista: CANCER CAUSES & CONTROL

ANEXO 1



PROTOCOLO CEPACCG Nº 016/08

Goiânia, 14/05/2008

INVESTIGADOR (A) RESPONSÁVEL (IES): Biomédico: Fábio Marques de Almeida

TÍTULO: “Perfil do estadiamento clínico a anatomopatológico do câncer de colo uterino ao diagnóstico na cidade de Goiânia: Análise de 17 anos (1988 – 2004)”

Área Temática: Grupo III

Local de Realização: Hospital Araújo Jorge/ACCG – Registro de Câncer de Base Populacional.

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa da ACCG **analisou e aprovou** o projeto de Pesquisa acima referido, juntamente com os documentos apresentados e os mesmos foram considerados em acordo com os princípios éticos vigentes.

Não há necessidade de aguardar o parecer da CONEP- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa para iniciar a pesquisa.

Após iniciar a pesquisa, o Pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP/ACCG, relatórios trimestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusão (ões) e publicação (ões).

DRA. JULIANA CASTRO DOURADO PINEZI
Coordenadora do CEP/ACCG

ANEXO 2

Anexo I - Modelo da ficha de coleta do RCBP de Goiânia

REGISTRO DE CÂNCER DE BASE POPULACIONAL DE GOIÂNIA										FICHAS INCOMPLETAS			
NOTIFICAÇÃO										FICHAS COMPLETAS			
NOME COMPLETO													
PROFISSÃO	SEXO	IDADE	DATA DE NASCIMENTO		1-BRANCA		3-NEGRO		1-SOLT.				
	<input type="checkbox"/> 1-M <input type="checkbox"/> 2-F				<input type="checkbox"/> 2-PARDA		<input type="checkbox"/> 4-OUTRO		<input type="checkbox"/> 2-NÃO SOLT.				
NOME DA MÃE										ENDEREÇO (AV., RUA)			
CIDADE	QUADRA	LOTE	Nº	COMPLEMENTO		SETOR/BAIRRO		TELEFONE					
			CEP	DDD									
Nº DE NEO	BASE DIAGNÓSTICA		EXTENSÃO DA DOENÇA		DATA DO DIAGNÓSTICO		DATA DO ÓBITO		1-CA				
	<input type="checkbox"/> 1-CITOL.	<input type="checkbox"/> 3-CL	<input type="checkbox"/> 5-CIR	<input type="checkbox"/> 7-IHQ	<input type="checkbox"/> 1-IS	<input type="checkbox"/> 3-RE	<input type="checkbox"/> 5-SD			<input type="checkbox"/> 2-NCA			
	<input type="checkbox"/> 2-HP	<input type="checkbox"/> 4-RX	<input type="checkbox"/> 6-AO					CID - 10		CID - O3			
TOPOGRAFIA										LATERALIDADE			
MORFOLOGIA										1-D		2-E	
FONTE										CÓDIGO			
FONTE DE COMPLEMENTAÇÃO		BIÓPSIA		MÉDICO									
DOCUMENTO		COLETADOR		DATA DA COLETA		DIGITADOR		DATA DA DIGITAÇÃO					
TRATAMENTO		1-CIR		3-QT		5-CIR + QT		7-RXT + QT		ST. VITAL			
		<input type="checkbox"/> 2-RXT		<input type="checkbox"/> 4-CIR + RXT		<input type="checkbox"/> 6-CIR + RXT + QT				<input type="checkbox"/> 1-M			
										<input type="checkbox"/> 2-V			
										<input type="checkbox"/> 3-PS			
OBSERVAÇÃO													

F-40.06

Rua 239, nº 181 - Setor Universitário - Goiânia-GO Tel/fax: (62) 3243-7076 - www.accg.org.br

ANEXO 3

Tabela 4 – Distribuição das taxas padronizadas de Incidência por 100.000 mulheres dos Carcinomas Espinocelulares invasores do colo do útero distribuído por faixa etária no período de 1988 a 2004, Goiânia, Goiás, Brasil.

	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	Total
1988	0,0	0,5	0,5	1,0	1,8	3,5	2,9	3,9	2,4	1,8	2,3	2,0	0,7	1,8	25,0
1989	0,0	0,2	0,3	0,8	1,7	1,4	2,2	2,4	1,4	1,7	2,2	1,4	0,4	1,3	17,3
1990	0,2	0,0	0,5	0,5	0,7	1,2	1,5	1,3	1,0	1,7	1,7	0,9	0,3	0,4	11,8
1991	0,0	0,0	0,3	0,9	1,7	0,9	2,6	3,2	3,1	0,8	2,5	3,4	1,3	0,4	21,2
1992	0,0	0,0	0,2	0,6	0,8	2,1	1,1	1,5	1,5	1,5	2,0	0,4	0,9	1,1	13,8
1993	0,0	0,0	0,5	0,4	0,8	0,4	2,3	1,9	0,6	1,9	0,8	0,4	0,0	0,4	10,4
1994	0,0	0,0	0,0	0,3	0,2	0,8	1,4	0,3	0,6	1,1	2,0	0,8	0,3	0,0	7,8
1995	0,0	0,0	0,2	0,7	0,7	0,8	4,1	2,4	1,8	3,0	1,2	2,4	0,3	0,7	18,1
1996	0,0	0,1	0,8	0,5	0,6	1,4	2,5	2,1	3,0	3,0	2,7	2,0	0,3	1,1	20,0
1997	0,0	0,1	0,8	0,1	1,4	1,9	1,4	3,5	2,7	1,6	1,6	2,9	0,5	1,3	19,9
1998	0,0	0,0	0,5	0,7	0,9	1,7	3,3	3,2	2,1	3,5	2,9	2,2	0,5	0,8	22,3
1999	0,0	0,5	0,5	0,7	1,7	3,0	3,0	2,4	3,1	1,9	2,9	1,6	1,5	0,5	23,3
2000	0,0	0,1	0,7	0,6	1,6	1,6	1,9	2,0	1,4	1,1	1,7	2,3	0,2	0,6	15,7
2001	0,0	0,0	0,6	0,8	0,9	2,1	2,2	1,8	1,6	2,5	1,9	1,7	1,2	0,4	17,5
2002	0,0	0,1	0,9	0,6	0,5	2,2	3,0	3,1	2,0	2,4	4,8	2,0	0,6	0,6	22,7
2003	0,0	0,1	0,1	1,0	1,6	0,9	1,2	2,7	4,5	2,9	4,0	1,2	1,0	0,6	21,7
2004	0,0	0,0	0,6	0,5	1,6	0,6	1,7	1,7	1,9	2,3	1,6	0,2	0,8	0,7	14,1

ANEXO 4

Tabela 5 – Distribuição das taxas padronizadas de Incidência por 100.000 mulheres dos CEC *in situ* do colo do útero distribuído por faixa etária no período de 1988 a 2004, Goiânia, Goiás, Brasil.

	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	Total
1988	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	1,3
1989	0,0	0,5	0,0	1,1	1,5	1,7	1,9	0,3	1,4	0,4	0,0	0,5	0,0	0,4	9,6
1990	0,0	0,5	0,3	1,5	0,7	1,4	0,3	0,7	0,0	0,4	0,9	0,0	0,3	0,0	7,0
1991	0,0	0,2	0,2	1,0	0,9	0,2	1,5	1,0	0,3	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	5,9
1992	0,2	0,2	0,2	1,4	0,7	1,3	1,4	0,3	0,3	0,4	0,0	0,0	0,0	0,7	6,9
1993	0,0	0,1	0,6	1,4	0,7	1,7	2,3	0,0	0,3	1,5	0,4	0,0	0,0	0,0	9,0
1994	0,0	0,0	0,5	1,1	1,5	1,1	0,0	0,9	0,6	0,0	1,6	0,4	0,0	0,0	7,6
1995	0,0	0,4	1,5	0,9	1,0	1,2	1,1	2,1	0,3	0,8	0,4	0,8	0,0	0,4	10,8
1996	0,0	0,3	1,1	0,8	1,0	1,4	0,7	0,8	0,6	0,3	0,7	0,7	0,0	0,0	8,3
1997	0,0	0,4	2,2	1,5	1,6	2,6	2,0	1,3	0,8	2,6	1,6	0,3	0,3	0,0	17,1
1998	0,0	1,4	4,4	2,9	2,3	3,9	2,9	1,2	1,6	2,9	1,3	0,6	0,3	0,3	25,8
1999	0,2	2,3	2,8	4,0	2,9	4,7	3,3	2,7	2,6	2,2	1,0	0,0	0,0	0,3	28,8
2000	0,0	1,0	4,3	3,8	3,2	2,5	3,2	2,4	1,6	1,1	1,1	1,3	0,4	0,0	25,8
2001	0,4	2,0	3,2	4,0	3,9	3,1	2,6	2,4	1,8	0,8	0,8	2,5	0,2	0,6	28,1
2002	0,3	3,4	7,0	6,6	5,4	5,3	3,8	3,1	2,2	1,6	2,7	1,2	0,2	0,4	43,1
2003	0,7	3,8	9,6	6,5	6,0	5,4	4,2	2,3	2,4	2,4	2,1	1,0	1,1	0,4	47,9
2004	0,3	4,0	8,9	5,8	4,3	4,4	3,8	3,0	3,0	2,9	2,1	1,0	0,6	0,6	44,4

ANEXO 5

Tabela 6 – Distribuição das taxas padronizadas de Incidência por 100.000 mulheres dos AC invasor do colo do útero distribuído por faixa etária no período de 1988 a 2004, Goiânia, Goiás, Brasil.

	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	Total
1988	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,3	0,3	0,7	0,7	0,5	0,0	0,5	0,7	0,0	3,8
1989	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,3	0,0	0,7	0,9	0,0	0,0	0,4	0,0	2,4
1990	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,3	0,0	1,0
1991	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,3	0,0	0,8	0,0	0,3	0,0	1,8
1992	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,3	0,0	0,6	0,4	0,0	0,0	0,0	0,4	1,8
1993	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,2	0,0	0,3	0,3	0,0	0,4	0,4	0,3	0,0	2,1
1994	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,2	0,0	0,3	0,0	1,1	0,0	0,0	0,0	0,4	2,3
1995	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,3	0,0	0,4	0,0	0,0	0,3	0,0	1,2
1996	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,5	1,1	0,8	0,8	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	3,9
1997	0,0	0,0	0,2	0,1	0,3	0,2	0,9	0,8	0,5	1,0	1,0	0,0	0,0	0,0	4,9
1998	0,0	0,0	0,2	0,1	0,4	0,2	0,4	0,0	0,3	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	1,9
1999	0,0	0,0	0,0	0,4	0,6	0,5	0,2	0,0	1,6	1,3	0,0	0,3	0,0	0,0	4,8
2000	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,3	0,7	0,8	0,0	0,6	0,6	0,0	0,2	0,0	3,5
2001	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,6	0,2	0,4	0,4	0,3	0,3	0,5	0,0	0,0	3,0
2002	0,0	0,0	0,0	0,1	0,5	0,3	0,7	0,4	0,4	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	2,7
2003	0,0	0,0	0,3	0,4	0,4	0,4	0,2	0,4	0,2	0,5	0,5	0,2	0,2	0,0	3,7
2004	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,7	0,4	0,2	0,5	0,0	0,0	0,2	0,0	2,4

ANEXO 6

Tabela 7 – Distribuição das taxas padronizadas de Incidência por 100.000 mulheres dos AC *in situ* do colo do útero distribuído por faixa etária no período de 1988 a 2004, Goiânia, Goiás, Brasil.

	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	Total
1988	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1989	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1990	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2
1991	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,4	0,0	0,0	0,8
1992	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4
1993	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,3	0,0	0,4	0,0	0,0	0,3	0,0	1,2
1994	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5
1995	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3
1996	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1997	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4
1998	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5
1999	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,4	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0
2000	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4
2001	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3
2002	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,1	0,5	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,7
2003	0,0	0,1	0,0	0,2	0,1	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8
2004	0,0	0,4	0,1	0,1	0,0	0,0	0,3	0,0	0,2	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4

ANEXO 7

CANCER CAUSES & CONTROL

TYPES OF PAPERS

Original Papers, Reviews, Brief Communications, commentaries, Letters to the Editor and Book Reviews will be considered for publication. Authors must suggest a minimum of 3 Reviewers when submitting their manuscripts for any article type.

Language

We appreciate any efforts that you make to ensure that the language is corrected before submission. This will greatly improve the legibility of your paper if English is not your first language.

MANUSCRIPT SUBMISSION

Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online Submission

Authors should submit their manuscripts online. Electronic submission substantially reduces the editorial processing and reviewing times and shortens overall publication times. Please follow the hyperlink “Submit online” on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

TITLE PAGE

Title Page

- The title page should include:
- The name(s) of the author(s)
- A concise and informative title
- The affiliation(s) and address(es) of the author(s)
- The e-mail address, telephone and fax numbers of the corresponding author

Abstract

Please provide a structured abstract of 150 to 250 words which should be divided into the following sections:

- Purpose (stating the main purposes and research question)
- Methods
- Results
- Conclusions

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

TEXT

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.

- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.

Note: If you use Word 2007, do not create the equations with the default equation editor but use the Microsoft equation editor or MathType instead.

- Save your file in doc format. Do not submit docx files.
- [Word template \(zip, 154 kB\)](#)

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX.

- [LaTeX macro package \(zip, 182 kB\)](#)

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section before the reference list. The names of funding organizations should be written in full.

SCIENTIFIC STYLE

Please always use internationally accepted signs and symbols for units, SI units.

SCIENTIFIC STYLE

Generic names of drugs and pesticides are preferred; if trade names are used, the generic name should be given at first mention.

REFERENCES

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

- Journal article

Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. doi: 10.1007/s00421-008-0955-8

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 965:325–329

- Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. doi:10.1007/s001090000086

- Book

South J, Blass B (2001) The future of modern genomics. Blackwell, London

- Book chapter

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) The rise of modern genomics, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257

- Online document

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

- Dissertation

Trent JW (1975) Experimental acute renal failure. Dissertation, University of California

Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see

- www.issn.org/2-22661-LTWA-online.php

For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in-text citations and reference list.

- [EndNote style \(zip, 2 kB\)](#)

Authors preparing their manuscript in LaTeX can use the bibtex file spbasic.bst which is included in Springer's LaTeX macro package.

TABLES

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

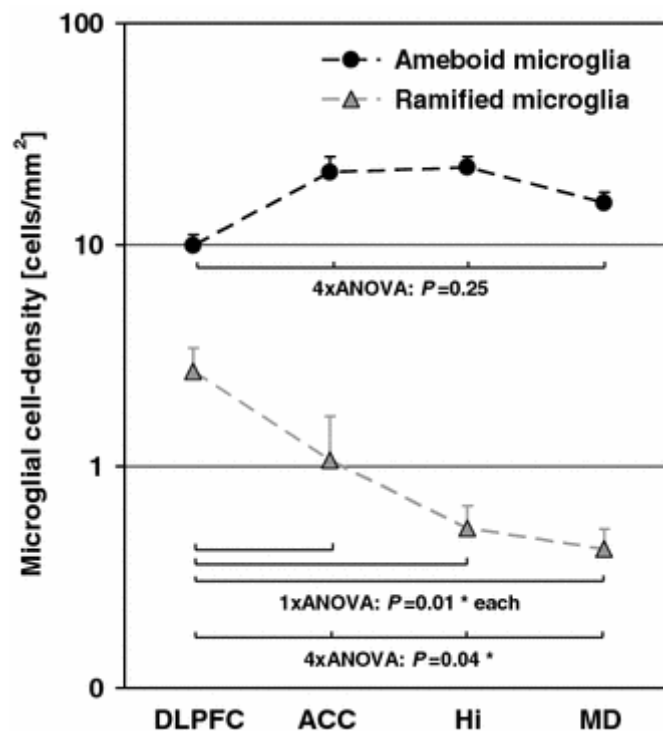
ARTWORK

For the best quality final product, it is highly recommended that you submit all of your artwork – photographs, line drawings, etc. – in an electronic format. Your art will then be produced to the highest standards with the greatest accuracy to detail. The published work will directly reflect the quality of the artwork provided.

Electronic Figure Submission

- Supply all figures electronically.
- Indicate what graphics program was used to create the artwork.
- For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MS Office files are also acceptable.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.
- Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

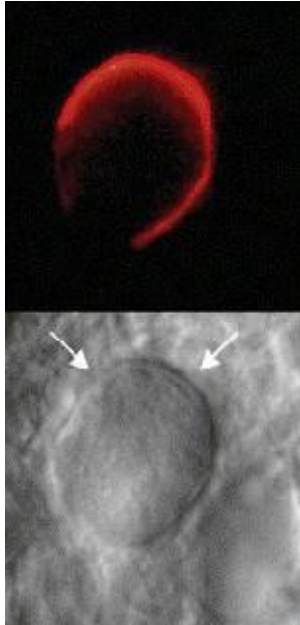
Line Art



- Definition: Black and white graphic with no shading.
- Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.
- All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.

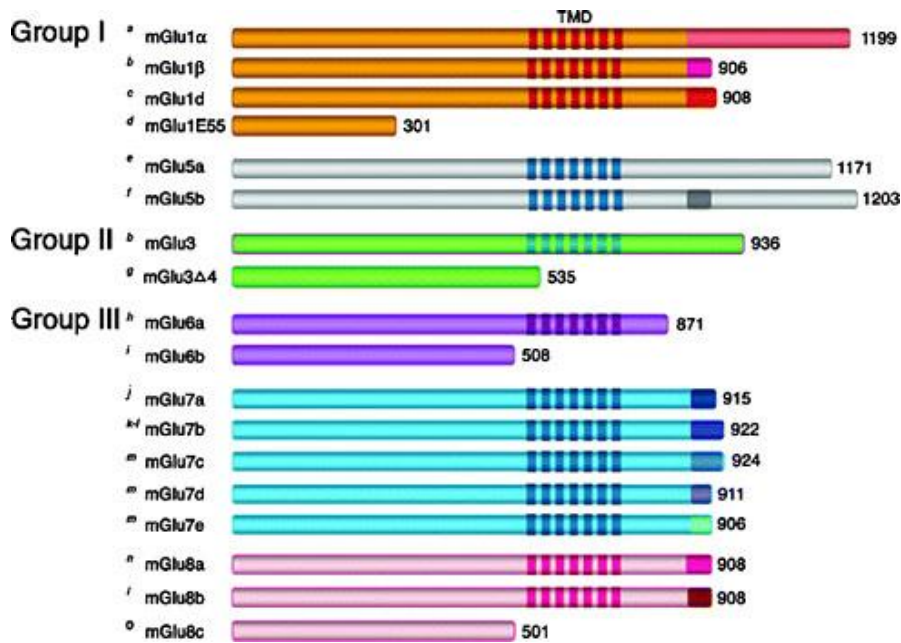
- Scanned line drawings and line drawings in bitmap format should have a minimum resolution of 1200 dpi.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Halftone Art



- Definition: Photographs, drawings, or paintings with fine shading, etc.
- If any magnification is used in the photographs, indicate this by using scale bars within the figures themselves.
- Halftones should have a minimum resolution of 300 dpi.

Combination Art



- Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc.
- Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

Color Art

- Color art is free of charge for online publication.
- If black and white will be shown in the print version, make sure that the main information will still be visible. Many colors are not distinguishable from one another when converted to black and white. A simple way to check this is to make a xerographic copy to see if the necessary distinctions between the different colors are still apparent.
- If the figures will be printed in black and white, do not refer to color in the captions.
- Color illustrations should be submitted as RGB (8 bits per channel).

Figure Lettering

- To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).
- Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).
- Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.

- Avoid effects such as shading, outline letters, etc.
- Do not include titles or captions within your illustrations.

Figure Numbering

- All figures are to be numbered using Arabic numerals.
- Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.
- Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).
- If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures, "A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices (Electronic Supplementary Material) should, however, be numbered separately.

Figure Captions

- Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.
- Figure captions begin with the term **Fig.** in bold type, followed by the figure number, also in bold type.
- No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.
- Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.
- Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure Placement and Size

- When preparing your figures, size figures to fit in the column width.
- For most journals the figures should be 39 mm, 84 mm, 129 mm, or 174 mm wide and not higher than 234 mm.

- For books and book-sized journals, the figures should be 80 mm or 122 mm wide and not higher than 198 mm.

Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format. Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that

- All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware)
- Patterns are used instead of or in addition to colors for conveying information (color-blind users would then be able to distinguish the visual elements)
- Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1

ELECTRONIC SUPPLEMENTARY MATERIAL

Springer accepts electronic multimedia files (animations, movies, audio, etc.) and other supplementary files to be published online along with an article or a book chapter. This feature can add dimension to the author's article, as certain information cannot be printed or is more convenient in electronic form.

Submission

- Supply all supplementary material in standard file formats.
- Please include in each file the following information: article title, journal name, author names; affiliation and e-mail address of the corresponding author.

- To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during downloading.

Audio, Video, and Animations

- Always use MPEG-1 (.mpg) format.

Text and Presentations

- Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability.
- A collection of figures may also be combined in a PDF file.

Spreadsheets

- Spreadsheets should be converted to PDF if no interaction with the data is intended.
- If the readers should be encouraged to make their own calculations, spreadsheets should be submitted as .xls files (MS Excel).

Specialized Formats

- Specialized format such as .pdb (chemical), .wrl (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

Collecting Multiple Files

- It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.

Numbering

- If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables.
- Refer to the supplementary files as “Online Resource”, e.g., “... as shown in the animation (Online Resource 3)”, “... additional data are given in Online Resource 4”.
- Name the files consecutively, e.g. “ESM_3.mpg”, “ESM_4.pdf”.

Captions

- For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.

Processing of supplementary files

- Electronic supplementary material will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your supplementary files, please make sure that

- The manuscript contains a descriptive caption for each supplementary material
- Video files do not contain anything that flashes more than three times per second (so that users prone to seizures caused by such effects are not put at risk)

CONFLICT OF INTEREST

Authors must indicate whether or not they have a financial relationship with the organization that sponsored the research. This note should be added in a separate section before the reference list.

If no conflict exists, authors should state: The authors declare that they have no conflict of interest.

AFTER ACCEPTANCE

Upon acceptance of your article you will receive a link to the special Author Query Application at Springer's web page where you can sign the Copyright Transfer Statement online and indicate whether you wish to order OpenChoice, offprints, or printing of figures in color.

Once the Author Query Application has been completed, your article will be processed and you will receive the proofs.

Open Choice

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a subscription), Springer provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular subscription-based article, but in addition is made available publicly through Springer's online platform SpringerLink. We regret that Springer Open Choice cannot be ordered for published articles.

- [Springer Open Choice](#)

Copyright transfer

Authors will be asked to transfer copyright of the article to the Publisher (or grant the Publisher exclusive publication and dissemination rights). This will ensure the widest possible protection and dissemination of information under copyright laws.

Open Choice articles do not require transfer of copyright as the copyright remains with the author. In opting for open access, they agree to the Springer Open Choice Licence.

Offprints

Offprints can be ordered by the corresponding author.

Color illustrations

Online publication of color illustrations is free of charge. For color in the print version, authors will be expected to make a contribution towards the extra costs.

Proof reading

The purpose of the proof is to check for typesetting or conversion errors and the completeness and accuracy of the text, tables and figures. Substantial changes in content, e.g., new results, corrected values, title and authorship, are not allowed without the approval of the Editor.

After online publication, further changes can only be made in the form of an Erratum, which will be hyperlinked to the article.

Online First

The article will be published online after receipt of the corrected proofs. This is the official first publication citable with the DOI. After release of the printed version, the paper can also be cited by issue and page numbers.

Springer Open Choice

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a subscription), Springer now provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular subscription-based article, but in addition is made available publicly through Springers online platform SpringerLink. To publish via Springer Open Choice, upon acceptance please click on the link below to complete the relevant order form and provide the required payment information. Payment must be received in full before publication or articles will publish as regular subscription-model articles. We regret that Springer Open Choice cannot be ordered for published articles.

- www.springer.com/openchoice

ARTIGO 1 – TITLE: MONITORING PROFILE OF CERVICAL CANCER IN DEVELOPING CITY

Autores: Fábio Marques de Almeida, Ruffo de Freitas Junior; Marise Amaral Rebouças Moreira, Maria Paula Curado, Edesio Martins, José Carlos de Oliveira.

A ser enviado para a Revista: **CANCER CAUSES & CONTROL**

**MONITORING PROFILE OF CERVICAL
CANCER IN DEVELOPING CITY**

MONITORING PROFILE OF CERVICAL CANCER IN DEVELOPING CITY

Fábio Marques de Almeida¹, José Carlos de Oliveira², Edésio Martins³, Maria Paula Curado^{3,4}, Ruffo de Freitas Junior⁵, Marise Amaral Rebouças Moreira⁶

1- Post-graduate Student in Health Science of the Health Science Post-graduate Program of the Medical College of the Federal University of Goiás, Brazil,

2 - Population Base Register of Cancer of the Cancer Combat Association in Goiás (ACCG) and Senior Doctor of the head and neck service of Araújo Jorge Hospital, Brazil,

3 - Population Base Register of Cancer of the Cancer Combat Association in Goiás (ACCG), Brazil.

4 - Senior Researcher of International Prevention Research Institute – IPRI, Lyon - France

5 - Gynecology and Breast Service of Hospital Araújo Jorge, Goiás Anticancer Association (ACCG) Goiás-Brazil.

6 - Adjudant professor of Department of Medicine of the Federal University of Goiás and department of Imaging and Pathology of Federal University of Goiás, Brazil.

Corresponding Author:

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás. Rua 235 c/ 1ª avenida. s/n - S. Universitário, CEP 74605-020, Goiânia - Goiás – Brasil.

Phone: 55-62-32829238

Fax:55-62-32096248

fabiocbb@yahoo.com.br

Purpose: It was to determine tendencies of incidence and of mortality of *in situ* and invasive neoplasias of the uterine cervix diagnosed in Goiânia during the period from 1988 to 2004. Methods: The cases were identified in the Population Base Register of Cancer database of Goiânia. Population data were collected from census data of the Brazilian Institute of Geography and Statistics. For mortality analysis, data were extracted from the Mortality Information System. The Regression of Poisson was used to determine the rate of annual increase of incidence and of mortality; values of p less than 0.05 were considered statistically significant. RESULTS: Four thousand, four hundred, forty-six cases of *in situ* and invasive neoplasias of the uterus were identified. There was no significant reduction of invasive cervical cancer ($p=0.386$) while *in situ* carcinomas presented a tendency of annual increase of 13.08% ($p<0.001$). There was a tendency towards reduction of mortality at 3.02% per year ($p=0.017$). Conclusion: Invasive cancer of the uterine cervix has not shown a reduction in its incidence; however, there has been a tendency toward increase of *in situ* lesions with a consequent fall in mortality. This shows that there has been a change in the profile of incidence of cervical cancer in the 17 years researched with a significant increase of the diagnosis of non invasive neoplasias. This increase may be the result of screening programs that have been instituted or may be an improvement which has occurred in the system of notification.

Keywords: Neoplasias of the uterine cervix, tendency, incidence, study of temporal series, Brazil.

Introducion

Cervical cancer occurs all over the world; however, the greatest incidence rates are encountered in Central and South America, East Africa, South and Southeast Asia and Malaysia. In the United States, 15.700 new cases of cervical cancer are diagnosed each year at an incidence rate of 5,7 per 100.000 women; there are 4.900 deaths per year among American women for the tumor. In Europe, the greatest incidence of cancer of the uterine cervix is observed in Portugal at 12.2 per 100.000; the smallest incidence is in Luxembourg with 6.2 [1, 2].

In Brazil, the appearance of 18.430 new cases of cervical cancer has been estimated for 2010 with 19 predicted deaths per 100.000 women. Cervical cancer is the second most incident in the world female population.[3, 4]. In Goiânia, the standard incident rate was 33.9 in 2002; the adjusted death rate was 10.3 in 1984, 14.4 in 1986, and 7.9 in 2004[2, 4].

In 1996, the Brazilian Health Ministry launched “Viva Mulher,” the National Program for Control of Cancer of the Uterus and the Breast. Its objective was to reduce the number of deaths caused by cervical cancer by permitting women an effective access to precocious diagnosis by the Papanicolaou test[5].

The object of this study is to analyze tendencies of incidence and of mortality by cancer of the uterus in the city of Goiânia in the period from 1988 to 2004.

Methods

This is an analytic study, retrospective of the population base of incident cases of neoplasias of the cervix of the uterus, both invasive and non-invasive, diagnosed in Goiânia, Goiás, Brazil. The incident cases, from the period 1988 to 2004, belong to the database of the Population Base Register of Cancer (RCBP—Goiânia.). The RCBP proposes to determine annual incidence, mortality and the distribution of the different neoplasias in the city it is recognized by the International Association of Registers of Cancer of the World Health Organization.

Population data for the city of Goiânia was obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) from the normal census of 1991 and of 2000 and from inter-census data for the remaining years. The Municipal Secretary of Health furnished data from the System of Information on Mortality (SIM) for analyses regarding death. To be included in the study, the patients

had to have a fixed residence in the city for one year before the date of diagnosis.

The analyzed data were age, morphology, and the extension of the lesion, either *in situ* or invasive. Lesions contained by the basal membrane of the epithelium were classified as *in situ*; micro-invasive, frankly invasive, and metastasis lesions which broke through the basal membrane of the epithelium were classified as invasive. Cases which did not contain information about the extension of the tumor, but for which radiotherapy was done, were considered invasive. Diagnostic bases were cytology, histology, clinical diagnosis, and death certificates.

Cases which had incomplete information with respect to extension of the tumor after revision were analyzed with complete cases to observe their influence on the results. Two situations were simulated; the first situation considered all cases as *in situ* and the second considered all to be invasive.

Standard rates of incidence and mortality were calculated using a world population of Segi expressed per 100.000 inhabitants. Analyses of central tendency were done to determine average age. The model of regression of Poisson was used to determine the annual rate of increase and rate of incidence from 1988 to 2004. The model was considered statistically significant for values of p less than 0,05 and confidence intervals of 95%.

Results

Four thousand, four hundred, forty-six cases of neoplasia of the uterine cervix from were identified the period of 1988 to 2004. Histology was used in 91.9% of the examinations. The majority of the identified cases were *in situ*.

The cases which did not contain information with respect to extension (14.2%) were reclassified according to the data of their medical records and distributed with the rest of the complete cases. This redistribution did not modify the standard of incidence for *in situ* nor for invasive neoplasias.

In the analysis per age group, grouped in intervals of five years of age (Figure 1), it can be seen that women younger than 45 presented *in situ* neoplasias with greater frequency while in women older than 45, invasive neoplasias were more common. The average age of women with *in situ* neoplasias was 40 with a Standard Deviation (SD) of ± 13 years. For invasive neoplasias, the average age was 52 with a SD of ± 14 . Distribution by age groups for *in situ* showed that 32% occurred between 30 and 49 years of age. On the other hand, 22.4% of the patients with invasive cancer were over 50. Peak of incidence for *in situ* neoplasias occurred at 30 years of age; invasive neoplasias peaked at 45 (Figure 1).

The rate of Annual Percentage Change (AAPC) of incidence of *in situ* neoplasias was 13.08% per year ($p < 0.001$), a significant increase during the period (Figure 2). The AAPC for invasive tumors was 1.27% ($p < 0.386$), not a significant annual reduction (Figure 2).

With respect to standard incidence rates, they were 5.83 per 100.000 women for *in situ* lesions in 1988 and 34.01 for invasive ones; in 2004, the rates were 47.35 and 18.36 respectively (Figure 4).

The death rate behaved in an unstable manner (Figure 4); the highest rate (14.8) of the 17 analyzed years was registered in 1989; the lowest rate (4.8) was in 2002. There was a tendency towards reduction of mortality from cervical cancer at a rate of 3.02% per year ($P = 0.017$) (Figure 3).

Discussion

Epidemiological studies have demonstrated that the period of evolution from initial cervical lesion to the invasive form takes approximately 10 years. This relatively long period permits efficient preventive actions which may alter the evolutionary frame of the disease[6].

An increasing profile in the incidence of *in situ* cervical cancer in Goiânia has been demonstrated over the 17 analyzed years. This observation was possible because the Population Base Register of Cancer decided to collect information also on non-invasive neoplasias, showing the important role of registers in monitoring the efficiency of screening programs over long intervals.

Diagnosis of *in situ* neoplasias of the uterine cervix was greater in 1998 and after; this coincides with the launching of "Viva Mulher," the program of prevention of cervical and breast cancer by the federal government in 1997[7]. The large number of diagnoses of *in situ* neoplasias in young women indicates an increase in consciousness of this group of women in relation to cervical cancer.

In the first analyzed year of our study, invasive carcinoma of the uterine cervix was the most dominant, *in situ* lesions accounting for 15.5% of the registered cases. The latter increased to 75.7% in 2004. This increase may be due to a greater maturity in the registering of the collection of data as well as greater coverage of the population through cytological diagnosis. Progressive incorporation of the "Pap" test in health services has made possible the diagnosis and treatment of precursor lesions, resulting in reduction of the death rate[8].

The estimate of the ratio between Papanicolaou testing in women aged 25 to 59 and the corresponding female population in Goiânia in 2007 was 0.05;

in 2004 it was 0.11[9]. The estimate of the ratio between cyto-pathological examinations of a pre-determined group of women and the feminine population as a whole in a geographical area is used to indicate coverage of screening of the exams in the target population; it directly evaluates the availability of basic preventive actions and control of cervical cancer. Ratios above 0.3 are considered adequate[10]. The ratio encountered in Goiânia would be below the ideal for any geographical area of Brazil. It indicates that the offer of Papanicolaou testing, and its respective acceptance, is below the needs of the female population of the city of Goiânia.

In the Brazilian State of Paraná[11], there was an increase of coverage of the “Pap” test from 43% in 1997 to 86% in 2002, which was sufficient to reduce mortality by 30%. Papanicolaou testing was done on 86% of the women between 15 and 59 years of age in São Paulo in 2000[12]. Approximately 79% of women aged 25 to 59 surveyed in 2002 in Pelotas, Rio Grande do Sul affirmed to have had the “Pap” test done at least once in their lives[13]. From this we can see that there are inequalities in testing the population at risk. There is a need for standardization so that we can reach the feminine population in all states in a homogenous way.

Our results do not demonstrate a significant reduction of invasive carcinomas of the cervix, these being the most incident in the period from 1988 to 1998. To reach a Papanicolaou coverage rate of 100% of the population at risk is practically impossible. A significant proportion of women will continue to develop invasive cervical cancer, even those who are participating in a screening program, due to laxity in the collection or the diagnosis[14].

In a Danish study from 1973 to 2002 with women aged 30 to 64, it was demonstrated that organization of a screening program accelerated a decline in cervical cancer when compared with areas where selection is still opportunistic[15]. Reduction of death by cancer of the uterus became evident in England when women were periodically called to be examined[16]. This shows that screening programs continue to be a key tool in the reduction of the incidence of and mortality from this disease.

In Nordic countries, screening programs for cancer of the cervix have been organized and exist since the '60s; this explains, in part, the decrease of the invasive disease and a consequent reduction in mortality[15, 17, 18]. The same has been observed in France and Switzerland, countries which have adopted programs where adherence to screening programs is spontaneous, i.e., women are not invited to be examined[19, 20]. In summary, organized screening is not necessary to reduce the incidence of invasive cervical cancer.

In Brazil, approximately 80% of the cyto-pathological exams are still opportunistic[21]. In practice, the exams are concentrated in the same women while a significant contingent does not have them done[22].

In Goiânia, 96% of deaths occurred in women aged over 35; however, there was a noticeable tendency of reduction in mortality during the analyzed period. Studies done in developed countries have demonstrated a fall in death rates along the years in diverse regions[14, 18, 23-25], suggesting an improvement to the access to diagnostic methods and to adequate and oportune treatment in these places.

Screening in Brazil does not utilize individual calling/mobilization of the target population to be scrutinized. For this reason, the results described above do not permit us to attribute the observed reduction in the death rate to screening alone[14, 24, 25]. Studies have shown that advances in therapeutic treatment have collaborated in the decrease in mortality from the disease. For example, inclusion of weekly chemotherapy with cisplatina to the traditional radiotherapy treatment since 1999 has reduced the death risk by approximately 50% from locally advanced tumors, due to the reduction of local and distant recurrence[26].

In Goiânia there was a 33% reduction in mortality between 1988 (12.2 per 100.00) and 2004 (8.1) (Fig. 4). The rates in Goiânia are still high when compared with those of Canada (1,9), the United States (1.7), Australia (1.4), and those of Finland (0.9) [2]. This indicates that resolution of the treatment for cases that have been precociously diagnosed seem to be below that which would be expected, insufficient to significantly reduce rates of mortality to those observed in developed countries.

With respect to the quality of information on death certificates, Mendonça et al compared death certificates with doctors' medical records of their patients. They found that 50% of the cases referred to as "cancer of the uterus in unspecified location" represented cervical cancer; this raised the death rate by uterine cervical cancer by 20%[27]. Their results showed that official rates may be underestimated.

Identification of the extension of the lesion (if *in situ* or invasive) was not possible in 14.2% of the cases. This may be related to inherent difficulties in the diagnosis. These difficulties may be corrected through the use of more advanced methodologies such as invasion markers through immuno-histo-chemicals[28]. Another factor which perhaps explains this finding would be errors by RCBP during the collection period. The data, when reallocated, do not interfere with the final results and demonstrate a distribution similar to complete cases except for a greater number of incomplete cases at the beginning of the period.

The large majority of diagnoses were obtained by histological confirmation. These data demonstrate the efficiency of the register in the collection and the monitoring of the cases; the coverage therefore reflects that the majority of cases have been diagnosed adequately, similar to developing countries.

A study by Sankaranarayanan et al.[29] in 2009 has shown that tests for HPV will probably compare favorably with Papanicolaou cytology in the identification of high grade lesions of the cervix. It may be a more efficient strategy than cytology to select for the screening of high risk women older than 30.

Screening in Brazil has an opportunistic characteristic. This is a limitation to the interpretation of the study because it permits the inclusion of women in younger age groups and a shorter time period between examinations. Data from São Luis, Maranhão [30] show that 65% of the women researched repeated the exam in up to one year; this group probably presented a low risk for the incidence of cervical cancer.

One way used in Mexico for the identification of coverage was the utilization of surveys by population sampling. The patients themselves informed of the existence or not of attendance and the annual frequency of attendance[31]. Another suggested way would be modernization with centralization in a single database which would permit checking of duplicity and periodicity of exams per patient and per age group of the women attended to in private and public institutions.

The results observed in the study are important indicators of the adoption of public policies, especially toward the objective of raising the coverage of diagnosis of cervical cancer to recommended levels. It is necessary to develop novel strategies to guarantee participation of women at risk. Adoption of activities turned toward primary attention, such as the HPV vaccine in adolescents of both sexes could definitely change the profile of this neoplasia in countries with high rates of incidence. It is also important to monitor incidence through the RCPB to guarantee coverage and the quality of information so that they may offer efficient tools for adequate attention to cervical cancer.

Acknowledgments

The content is solely the responsibility of the authors. Editorial support (assembling tables and figures, collating author comments, grammatical editing, and referencing) was provided by Cláudia Maria Salgado and Rosane Figueiredo Alves of the Medical College of the Federal University of Goiás, who have greatly helped shape the content of the paper.

Conflicts of interest

We declare that we have no conflicts of interest.

References

1. WHO, *Comprehensive cervical cancer control : a guide to essential practice*. 2006, Switzerland: Publications of the World Health Organization. 284.
2. Ferlay, J., et al., *GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase*, in *IARC CancerBase No. 10*. 2010, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France.
3. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin*, 2005. **55**(2): p. 74-108.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. INCA. 2009 [cited 2011 10/05/2001]; Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/definicao.
5. REDE CÂNCER, o.-l. *Câncer do colo do útero*. 2010 [cited 2010 05/04/2010]; Available from: http://www.redecancer.org.br/wps/wcm/connect/cancercolouterio/site/home/historico_programa++/historico.
6. Holowaty, P., et al., *Natural history of dysplasia of the uterine cervix*. *J Natl Cancer Inst*, 1999. **91**(3): p. 252-8.
7. Negri, B., *Viva mulher. Câncer do cólo do útero: informações técnico-gerenciais e ações desenvolvidas*. , M.d. Saúde, Editor. 2002: Rio de Janeiro. p. 78.
8. DATASUS, *Pacto de Atenção Básica*. 2006.
9. BRASIL, Ministério da Saúde. *Portaria nº. 493, de 10 de março de 2006. Aprova a Relação de Indicadores da Atenção Básica – 2006, cujos indicadores deverão ser pactuados entre municípios, estados e o Ministério da Saúde*. , D.O.d. União, Editor. 2006: Brasilia.
10. Bleggi Torres, L.F., et al., *Cervical cancer screening program of Parana: cost-effective model in a developing country*. *Diagn Cytopathol*, 2003. **29**(1): p. 49-54.
11. Pinho, A., et al., *Cobertura e motivos para a realização ou não do teste de Papanicolaou no Município de São Paulo*. *Cad Saúde Pública*, 2003. **19**(S2): p. S303-S13.
12. Quadros, C., C. Victora, and J. Dias-da-Costa, *Coverage and focus of a cervical cancer prevention program in Southern Brazil*. . *Rev Panam Salud Publica*, 2004. **16**(4): p. 223-32.
13. ICCFAC, I.C.C.o.t.F.A.C.C. *Features of successful organized screening programs*. in *International Consensus Conference on the Fight Against Cervical Cancer*. 2000. Chicago.
14. Kalakun, L. and M.C. Bozzetti, *Evolution of uterine cervical cancer mortality from 1979 to 1998 in the State of Rio Grande do Sul, Brazil*. *Cad Saúde Pública*, 2005. **21**(1): p. 299-309.
15. Peto, J., et al., *The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK*. *Lancet*, 2004. **364**(9430): p. 249-56.
16. Quinn, M., et al., *Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics*. *BMJ*, 1999. **318**(7188): p. 904-8.
17. Anttila, A., et al., *Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence*. *Int J Cancer*, 1999. **83**(1): p. 59-65.
18. Sigurdsson, K. and H. Sigvaldason, *Effectiveness of cervical cancer screening in Iceland, 1964-2002: a study on trends in incidence and mortality and the effect of risk factors*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2006. **85**(3): p. 343-9.
19. Bray, F., et al., *Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. **14**(9): p. 2191-9.
20. Gustafsson, L., et al., *International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening*. *Cancer Causes Control*, 1997. **8**(5): p. 755-63.
21. Brenna, S.M., et al., *[Knowledge, attitudes, and practices related to the Pap smear among women with cervical cancer]*. *Cad Saúde Pública*, 2001. **17**(4): p. 909-14.
22. Freitas, R.A., et al., *Excessive Pap smears due to opportunistic cervical cancer screening*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2008. **29**(5): p. 479-82.
23. Alves, C.M., M.R. Guerra, and R.R. Bastos, *[Cervical cancer mortality trends in Minas Gerais State, Brazil, 1980-2005]*. *Cad Saúde Pública*, 2009. **25**(8): p. 1693-700.

24. Arbyn, M. and H. Geys, *Trend of cervical cancer mortality in Belgium (1954-1994): tentative solution for the certification problem of unspecified uterine cancer*. *Int J Cancer*, 2002. **102**(6): p. 649-54.
25. Fonseca, L.A., S. Ramacciotti Ade, and J. Eluf Neto, *[Mortality trends from uterine cervical cancer in the city of Sao Paulo from 1980 to 1999]*. *Cad Saude Publica*, 2004. **20**(1): p. 136-42.
26. Monk, B.J., K.S. Tewari, and W.J. Koh, *Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(20): p. 2952-65.
27. de Mendonca, V.G., et al., *[Uterus cervix cancer mortality: socio-demographic characteristics of women living in the city of Recife, Pernambuco, Brazil]*. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2008. **30**(5): p. 248-55.
28. Negri, G., et al., *Laminin-5 gamma2 chain immunohistochemistry facilitates the assessment of invasiveness and improves the diagnostic reproducibility of glandular lesions of the cervix uteri*. *Hum Pathol*, 2006. **37**(6): p. 704-10.
29. Sankaranarayanan, R., et al., *HPV screening for cervical cancer in rural India*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(14): p. 1385-94.
30. Oliveira, M., et al., *Cobertura e fatores associados a não realização do exame preventivo de Papanicolaou em São Luís, Maranhão*. *Rev Bras Epidemiol* 2006. **9**(3): p. 325-34.
31. Lazcano-Ponce, E., et al., *Decreasing cervical cancer mortality in Mexico: effect of Papanicolaou coverage, birthrate, and the importance of diagnostic validity of cytology*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008. **17**(10): p. 2808-17.

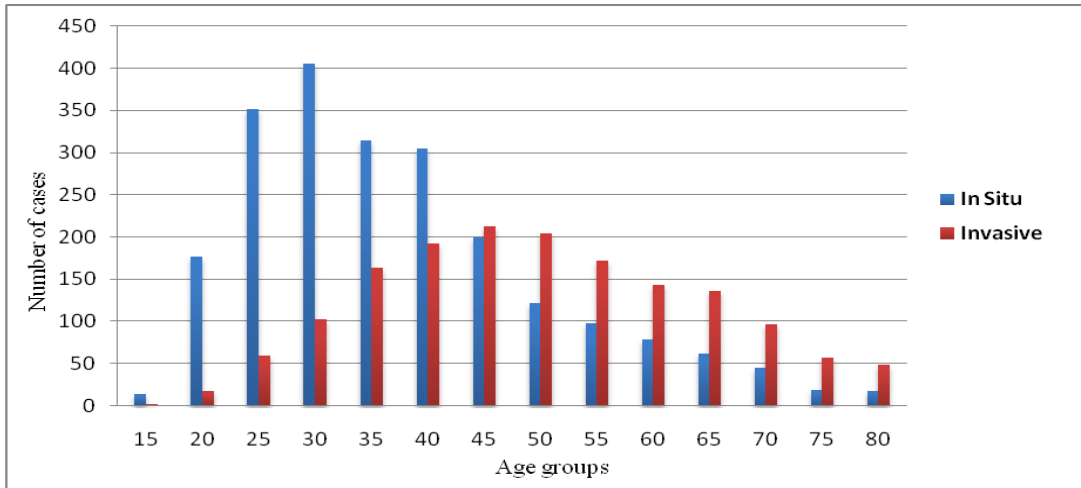


Figure 1: Comparison between the incidence of *in situ* and invasive tumors distributed by age groups from 1988 to 2004 in Goiânia, Goiás, Brazil.

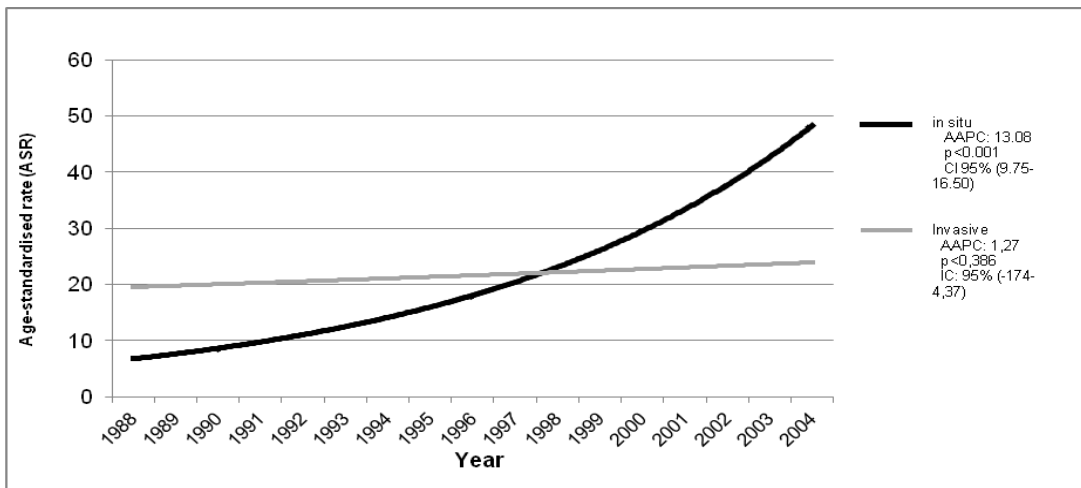


Figure 2: Curve of tendency of annual of incidence of *in situ* and invasive cervical cancer using the model of regression of Poisson in the period from 1988 to 2004 in Goiânia, Goiás, Brazil. AAPC (Annual Percentage Change), CI – Confidence Interval.

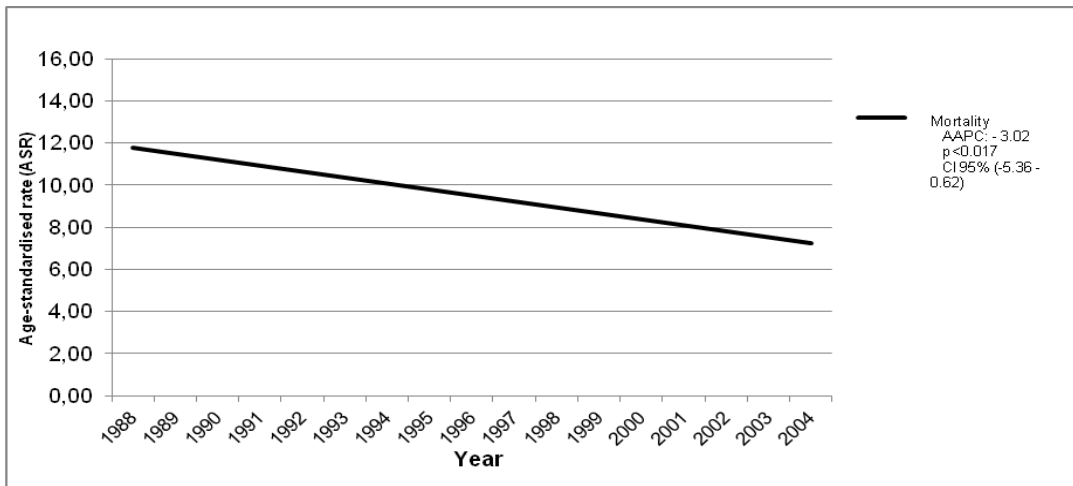


Figure 3: Curve of tendency of annual mortality from cervical cancer using the model of regression of Poisson in the period from 1988 to 2004 in Goiânia, Goiás, Brazil. AAPC (Annual Percentage Change), CI – Confidence Interval.

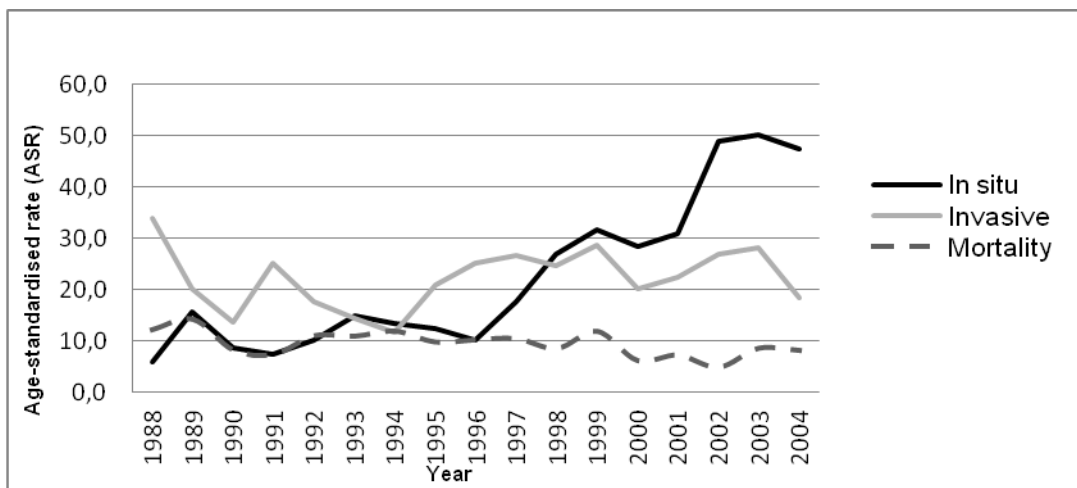


Figure 4: Comparison between standard rates per 100.000 women of *in situ* and invasive tumors and mortality from cervical cancer from 1988 a 2004 in Goiânia, Goiás, Brazil.