



PREVALÊNCIA DAS LESÕES NEOPLÁSICAS DO COLO DE ÚTERO:
RESULTADOS DE RASTREAMENTO CITOLÓGICO REALIZADO EM
CAMPINAS, SÃO PAULO, BRASIL

*PREVALENCE OF CERVICAL NEOPLASIA LESIONS: RESULTS OF A CYTOLOGICAL
SCREENING PERFORMED IN THE REGION OF CAMPINAS, STATE OF SÃO PAULO, BRAZIL*

Raphael Augusto Pioli de FREITAS¹
Gislaine Aparecida Fonsechi CARVASAN²
Sirlei Siani MORAIS²
Luiz Carlos ZEFERINO³

RESUMO

Objetivo

Analisar a prevalência das lesões neoplásicas do câncer do colo de útero com base no diagnóstico citológico.

Métodos

Foram incluídas 54 338 mulheres que realizaram o exame de Papanicolaou no período de janeiro a dezembro de 2003 nos serviços públicos de Campinas, SP, Brasil.

¹ Acadêmico, Bolsista de Iniciação Científica, Curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

² Estatísticas, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

³ Professor Doutor, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Rua Alexander Fleming, 101, Cidade Universitária Zeferino Vaz, 13083-970, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: L.C. ZEFERINO. E-mail: <zeferino@caism.unicamp.br>.

Apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), através da Bolsa de Iniciação Científica nº04/00921-0

Resultados

As prevalências por 100 mil mulheres foram 744 para lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; 387 para lesão intraepitelial escamosa de alto grau; 15 para carcinoma escamoso invasivo; 1 054 para células escamosas atípicas de significado indeterminado; 21 para células glandulares atípicas de significado indeterminado; seis para adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasivo. Foi identificada tendência de decréscimo da prevalência em relação à idade para o diagnóstico de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau, lesão intraepitelial escamosa de alto grau e células escamosas atípicas de significado indeterminado e aumento da prevalência para os diagnósticos de carcinoma escamoso invasivo, adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasivo, enquanto, para células glandulares atípicas de significado indeterminado, o teste não resultou significativo. Não se observou tendência de aumento ou decréscimo da prevalência das lesões em função do tempo decorrido desde o controle anterior.

Conclusão

As lesões intraepitelial escamosa de baixo grau, lesão intraepitelial escamosa de alto grau e células escamosas atípicas de significado indeterminado são prevalentes em mulheres mais jovens. O carcinoma escamoso invasivo, células glandulares atípicas de significado indeterminado, adenocarcinomas *in situ* e adenocarcinoma invasivo apresentam maior incidência em mulheres mais velhas. O estudo indica que, realizar rastreamentos citológicos deste tipo, seja com um ano ou mais de intervalo, tem o mesmo impacto na prevenção do câncer, pois não se observou tendência de aumento ou diminuição na prevalência das lesões do câncer do colo de útero.

Termos de indexação: diagnóstico; neoplasias do colo do útero; saúde da mulher; Campinas.

ABSTRACT

Objective

To analyze the prevalence of cervical neoplastic lesions, based on cytological diagnoses.

Methods

A sample of 54,338 women who had a Papanicolaou smear test between January and December, 2003 within the public health service in the region of Campinas, Brazil was included.

Results

Prevalence per 100,000 women was distributed as follows: 744 cases of low-grade squamous intraepithelial lesion; 387 high-grade squamous intraepithelial lesion; 15 invasive squamous carcinoma; 1,054 cases of atypical squamous cells of undetermined significance; 21 abnormal glandular cells of undetermined significance, and 6 cases of adenocarcinoma in situ and invasive adenocarcinoma. A trend towards a decrease in incidence in relation to age was identified for the diagnoses of low-grade squamous intraepithelial lesion, high-grade squamous intraepithelial lesion and atypical squamous cells of undetermined significance, while an increase was observed for the diagnoses of invasive squamous carcinoma, adenocarcinoma in situ and invasive adenocarcinoma. No significant variation was found with respect to the prevalence of abnormal glandular cells of undetermined significance diagnoses. No trend of increase or decrease in the prevalence of lesions with respect to time past since previous screening was verified.

Conclusion

There is higher incidence of low-grade squamous intraepithelial lesion, high-grade squamous intraepithelial lesion and atypical squamous cells of undetermined significance among younger women. Higher incidence of invasive squamous carcinoma, abnormal glandular cells of undetermined significance, adenocarcinoma in situ and invasive adenocarcinoma occur among older women. Cytological screening of this type, performed at intervals of either one year or more, seems to have the same impact in cancer prevention, since no trend was observed towards increase or decrease in the prevalence of cervical cancer lesions.

Indexing terms: *diagnosis; uterine cervical neoplasms; screening, women's health; Campinas.*

INTRODUÇÃO

O câncer do colo de útero é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres de todo o mundo, ainda que a incidência possa ser reduzida através de programas de rastreamento eficientes¹⁻³. As neoplasias do epitélio do colo uterino iniciam-se por ação do Papilomavírus Humano (HPV). Sua distribuição está principalmente associada à iniciação sexual precoce e à atividade sexual com diversos parceiros⁴⁻⁶. As lesões do epitélio do colo uterino passam por diversas etapas antes de se tornarem um carcinoma invasivo. Sua detecção precoce pode ser feita pelo exame de Papanicolaou, permitindo, então, medidas terapêuticas simples e curáveis em até 100% dos casos^{7,8}.

Sabe-se que a prevalência das lesões precursoras do câncer do colo uterino varia com a idade da mulher, sua história natural e, também, com o resultado da intervenção das ações preventivas⁹. Portanto, informações sobre a variação das taxas de prevalência destas lesões são importantes para o planejamento de ações preventivas e para servir de base na avaliação dos seguintes rastreamentos do câncer do colo uterino.

O município de Campinas tem programa de controle de câncer do colo uterino implantado desde 1968, porém não há registro de controle, acompanhamento e avaliação dos diagnósticos citológicos do colo uterino realizados ao longo deste período^{10,11}. Em decorrência disso, realizou-se este estudo com o objetivo de estimar a prevalência das lesões neoplásicas do colo de útero, tendo por base os diagnósticos

citológicos. A prevalência foi calculada de acordo com a idade e levou-se em conta a periodicidade entre os controles.

MÉTODOS

Este estudo foi do tipo corte transversal, realizado em população usuária do Sistema Único de Saúde (SUS) de Campinas, que tem 55 unidades de saúde. Os sujeitos foram todas as mulheres que se submeteram ao exame Papanicolaou de prevenção da neoplasia do colo uterino, naquelas unidades do SUS, durante os meses de janeiro a dezembro de 2003. A colheita de material para o exame de Papanicolaou foi realizada por profissional de enfermagem ou médico e todos os exames foram enviados para o Laboratório de Citopatologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Foram excluídas as seguintes pacientes: mulheres em seguimento médico em ambulatórios de doença cervical; as que realizaram o exame nos ambulatórios do Hospital das Clínicas e do CAISM da Unicamp; as histerectomizadas; as que receberam radioterapia prévia; as que se submeteram à cauterização; as que apresentavam o exame de Papanicolaou prévio alterado; e as que se encontravam realizando controle pós-tratamento.

As normas vigentes no ano de 2003 estabeleciam a necessidade de colheita de amostra do canal cervical com escova apropriada e amostra da

ectocérvice com espátula de Ayre. O diagnóstico citológico foi estabelecido de acordo com o Sistema de Bethesda¹². Os dados foram obtidos do sistema de informação do Laboratório de Citologia do CAISM, que registra as informações a partir do formulário de requisição e resultados do exame citológico. Este formulário foi editado para transmitir os dados através de leitora de marcas ópticas. Este sistema de informação dispõe de alguns itens que testam automaticamente a consistência dos dados. Para cada tipo celular, escamoso ou glandular, apenas um diagnóstico foi aceito.

A prevalência e a razão de prevalência foram calculadas para cada diagnóstico, de acordo com a idade e o intervalo desde o último controle. A tendência da prevalência foi analisada pelo Teste de Cochran-Armitage. O valor de significância adotado como referência foi $p < 0,05$. A razão de prevalência foi considerada como estimativa de risco relativo, tendo sido calculada com seu respectivo intervalo de confiança a 95%. A variação da razão de prevalência foi considerada significativa quando o respectivo intervalo de confiança não continha o valor um.

RESULTADOS

Depois de aplicados os critérios de exclusão, foram analisados 54 338 exames citológicos de rotina. Observou-se que 24,6% das mulheres tinham menos de 25 anos, 68,8% entre 25 e 59 anos e 6,5% com 60 anos ou mais. Desse total de mulheres, 9,1% estavam realizando o exame de Papanicolaou

pela primeira vez. A maior parcela dos exames (44,5%) foi realizada após um ano do exame anterior, enquanto que 25,9% dos exames foram realizados após dois anos, 8,8% após três anos, 2,7% após quatro anos, 1,4% após cinco anos e 3,1% após mais de cinco anos (dados não mostrados).

A média de idade das mulheres de acordo com os diagnósticos citológicos foram 26,5 anos para lesão de baixo grau (LIE BG), 30,7 para lesão de alto grau (LIE AG), 32,9 anos para células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), 40,6 anos para células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS), 49,1 anos para carcinoma escamoso invasivo, e 54 anos para adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasivo. Para todos os diagnósticos, a mediana variou de zero a três anos em relação à média das idades (Tabela 1).

A prevalência das lesões, calculada por 100 mil mulheres, distribuiu-se assim: 744 para LIE BG, 1 054 para ASCUS, 387 para LIE AG, 15 para carcinoma escamoso invasivo, 21 para AGUS e seis para adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasivo. Mil cento e vinte e seis mulheres da população estudada não tiveram diagnóstico por qualidade insatisfatória do esfregaço (Tabela 2).

De acordo com o teste de tendência Cochran-Armitage, as taxas de prevalência para LIE BG, LIE AG e ASCUS diminuíram significativamente com o aumento da idade da paciente. Ao contrário, as taxas de prevalência do carcinoma escamoso invasivo, adenocarcinoma *in situ* e do adenocarcinoma invasivo, aumentaram nas mulheres mais velhas. A variação das taxas para o diagnóstico de AGUS não foi significativa (Tabelas 2 e 3).

Tabela 1. Média e percentual da idade (anos) de acordo com o diagnóstico citológico.

Diagnóstico citológico	25%	Mediana	75%	Média	Desvio-padrão	Total
Lesão de baixo grau	19,0	24	31,0	26,47	9,79	396
Lesão de alto grau	22,0	29	37,0	30,73	11,12	206
ASCUS	22,0	30	41,0	32,93	13,70	561
AGUS	40,0	42	44,0	40,55	5,70	11
Carcinoma escamoso invasivo	33,5	49	62,0	49,12	19,62	8
Adenoca <i>in situ</i> e Adenoca Invasivo	42,0	54	66,0	54,00	12,00	3

Adenoca: adenocarcinoma; ASCUS: células escamosas atípicas de significado indeterminado; AGUS: células glandulares atípicas de significado indeterminado.

Tabela 2. Prevalência (por 100 mil mulheres) das lesões associadas ao câncer do colo de útero por faixa etária.

Idade da paciente (anos)	Normal		LIE BG		ASCUS		LIE AG		Ca escamoso invasivo		Adenocarcinoma is/invasivo		ASCUS		Total de mulheres com diagnóstico (n)
	n	%	n	Prev.	n	Prev.	n	Prev.	n	Prev.	n	Prev.	n	Prev.	
≤14	210	98,1	4	1 869	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	214
15-19	4 466	95,8	97	2 081	77	1 652	21	451	0	0	0	0	0	0	4 661
20-24	8 023	96,6	107	1 289	122	1 470	49	590	1	12	0	0	0	0	8 302
25-29	7 638	97,5	79	1 009	75	957	39	498	1	13	0	0	1	13	7 833
30-34	6 956	97,9	44	619	68	957	37	521	0	0	0	0	1	14	7 106
35-39	5 912	98,2	24	399	61	1 014	19	316	0	0	0	0	0	0	6 016
40-44	5 568	98,1	20	352	58	1 022	19	335	1	18	1	18	7	123	5 674
45-49	4 486	98,6	11	242	43	945	9	198	1	22	0	0	2	44	4 552
50-54	3 376	99,0	3	88	23	674	6	176	2	59	1	29	0	0	3 411
55-59	2 144	99,3	3	139	8	371	2	93	0	0	0	0	0	0	2 157
60-64	1 450	99,3	1	68	8	548	1	68	0	0	0	0	0	0	1 460
≥65	1 798	98,5	3	164	18	986	4	219	2	110	1	55	0	0	1 826
Total	52 027	97,8	396	744	561	1 054	206	387	8	15	3	6	11	21	53 212

LIE BG: Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau; LIE AG: Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau; Ca escamoso invasivo: Carcinoma escamoso invasivo; Adenocarcinoma is/invasivo= Adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasivo; Prev: Prevalência.

Tabela 3. Razão de prevalência das lesões associadas ao câncer do colo de útero.

Idade da paciente (anos)	LIE BG		ASCUS		LIE AG		Ca esc invasivo		Ad ins e inv		AGUS	
	RP	IC 95%	RP	IC 95%	RP	IC 95%	RP	IC 95%	RP	IC 95%	RP	IC 95%
≤14	0,88	0,33 - 2,37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15-19	1,00	-	1,0	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
20-24	0,62	0,47 - 0,81	0,9	0,67 - 1,17	1,30	0,78 - 2,16	0,95	0,06 - 15,22	-	-	-	-
25-29	0,48	0,36 - 0,65	0,6	0,42 - 0,79	1,09	0,64 - 1,84	1,00	-	-	-	1,00	-
30-34	0,3	0,21 - 0,42	0,6	0,41 - 0,79	1,13	0,66 - 1,93	-	-	-	-	1,10	0,07 - 17,55
35-39	0,19	0,12 - 0,30	0,6	0,43 - 0,84	0,68	0,37 - 1,27	-	-	-	-	-	-
40-44	0,17	0,10 - 0,27	0,6	0,43 - 0,85	0,73	0,39 - 1,35	1,37	0,09 - 21,93	1,0	-	9,59	1,18 - 77,94
45-49	0,12	0,06 - 0,21	0,6	0,39 - 0,81	0,43	0,20 - 0,93	1,70	0,11 - 27,21	-	-	3,40	0,31 - 37,53
50-54	0,04	0,01 - 0,13	0,4	0,25 - 0,63	0,38	0,15 - 0,94	4,52	0,41 - 49,86	1,65	0,10 - 26,36	-	-
55-59	0,07	0,02 - 0,21	0,2	0,11 - 0,45	0,20	0,05 - 0,85	-	-	-	-	-	-
60-64	0,03	0,00 - 0,23	0,3	0,16 - 0,67	0,15	0,02 - 1,09	-	-	-	-	-	-
≥65	0,08	0,02 - 0,25	0,6	0,35 - 0,97	0,47	0,16 - 1,38	8,49	0,77 - 93,56	3,1	0,19 - 49,47	-	-
TTCA	-13,8372		-5,3737		-5,0977		2,3920		2,3231		1,2364	
P	< 0,0001		<0,0001		<0,0001		0,0168		0,0202		0,2163	

LIE BG: Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau; LIE AG: Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau; Ca esc invasivo: Carcinoma escamoso invasivo; Ad ins e inv: Adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasivo; RP: Razão de prevalência.

Foi adotada como referência a faixa etária de 15 a 19 anos; IC: Intervalo de confiança; TTCA: Teste de tendência Cochran Armitage. A faixa etária de 15-19 anos foi usada como referência.

Em relação aos diagnósticos citológicos, também foi analisado o tempo decorrido desde a citologia anterior. Ajustando-se os dados em relação à idade das pacientes, observou-se aumento significativo da razão de prevalência apenas para os seguintes diagnósticos: o de LIE AG para exames realizados com dois anos de intervalo e, também, o

diagnóstico de ASCUS, para exames realizados em intervalos maiores de cinco anos. Realizado o teste de tendência Cochran-Armitage, não se observou tendência, estatisticamente significativa, de aumento ou decréscimo da prevalência das lesões em intervalos diferentes de realização do exame (Tabela 4).

Tabela 4. Razões de prevalência das lesões associadas ao câncer do colo de útero em relação ao tempo desde a citologia anterior ajustada pela idade.

Tempo desde a citologia anterior	ASCUS		LIE BG		LIE AG		Ca esc invasivo		AGUS		Ad ins inv	
	RP	IC 95%	RP	IC 95%	RP	IC 95%	RP	IC 95%	RP	IC 95%	RP	IC 95%
1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2 anos	0,98	0,78 - 1,22	0,76	0,57 - 1,01	1,45	1,03 - 2,05	4,99	0,52 - 48,02	0,57	0,11 - 2,80	-	-
3 anos	0,81	0,57 - 1,16	0,99	0,66 - 1,48	0,99	0,55 - 1,79	-	-	0,81	0,10 - 6,77	-	-
4 anos	0,55	0,26 - 1,17	0,89	0,42 - 1,91	1,56	0,68 - 3,60	-	-	-	-	-	-
5 anos	0,93	0,41 - 2,09	1,07	0,40 - 2,90	1,05	0,26 - 4,30	-	-	-	-	-	-
>5 anos	1,73	1,11 - 2,69	1,74	0,91 - 3,32	1,78	0,77 - 4,14	9,66	0,55 - 170,14	-	-	3,22	0,24-43,25
CATT	-0,0137		-1,3017		0,5617		1,425		-0,9915		1,2008	
P	0,9891		0,1930		0,5743		0,1540		0,3215		0,2298	

LIE BG: Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau; LIE AG: Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau; Ca esc invasivo: Carcinoma escamoso invasivo; Ad ins inv: Adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasivo; RP: razão de prevalência; CATT: Cochran-Armitage Trend Test.

Foi usado como referência o tempo de 1 ano desde a citologia anterior; IC: intervalo de confiança; Para o cálculo da prevalência foram excluídas as mulheres sem diagnóstico citológico.

DISCUSSÃO

Vários estudos demonstraram que o câncer do colo de útero desenvolve-se a partir de lesões precursoras¹³⁻¹⁵. Neste trabalho, constatou-se que a prevalência de LIE BG, LIE AG e ASCUS é maior nas mulheres mais jovens, enquanto o carcinoma escamoso invasivo e o adenocarcinoma, são mais frequentes com o aumento da idade da paciente, sugerindo que exista uma evolução até tornar-se invasivo.

A alta prevalência de ASCUS em mulheres mais jovens, pode ser explicada pelo fato de que estas mulheres encontram-se no período de maior atividade sexual e, portanto, estão mais expostas a fatores de risco como doenças sexualmente transmissíveis, gravidez e multiplicidade de parceiros sexuais¹⁶.

Um estudo realizado na região de Campinas entre 1998 e 1999 utilizando a classificação de Richart, mostrou aumento da incidência de lesões para NIC III e carcinoma escamoso invasivo em mulheres mais velhas, e decréscimo de incidência de NIC I e NIC II com o aumento da idade da paciente⁹. Sabendo que, pela classificação de Bethesda, NIC I corresponde à LIE BG e NIC II, NIC III são agrupados e chamados de LIE AG, pode-se concluir que os resultados daquele e deste estudo são semelhantes e que, neste estudo, a alta prevalência

de LIE AG encontrada em mulheres jovens, provavelmente corresponde à alta prevalência de NIC II.

Também se deve levar em consideração que a existência de um programa de rastreamento do câncer do colo de útero tem impacto preventivo, diminuindo a prevalência da doença, à medida em que as lesões são tratadas e prevenidas. É de se esperar que lesões iniciais tenham maior incidência em mulheres mais jovens, pois não sofreram intervenção anterior. Já as lesões mais avançadas, surgem de lesões precursoras, que poderiam ter sido tratadas. Ou seja, o tratamento de mulheres com LIE BG impede que se desenvolvam lesões mais graves. Isto também ocorre com as LIE AG, pois se pôde observar um decréscimo em sua incidência, muito provavelmente devido ao tratamento.

Neste estudo foi encontrada uma mulher com diagnóstico citológico de carcinoma invasivo na faixa etária de 20 a 24 anos; porém, no exame histológico foi confirmado diagnóstico de carcinoma *in situ* extenso. Sabendo que o câncer de colo de útero leva, aproximadamente 10 anos para se desenvolver a partir do início da vida sexual, a ocorrência de carcinoma invasivo em mulheres muito jovens é rara e não constitui evidência suficiente para alterar as recomendações vigentes e a política de saúde pública atual do Ministério da Saúde, que preconiza que sejam rastreadas mulheres a partir de 25 anos¹⁷⁻¹⁹.

De acordo com o teste de tendência Cochran-Armitage, não houve variação da razão de prevalência das lesões para intervalos de realização do exame iguais ou maiores que um ano, mesmo ajustando os dados pela idade da paciente. Isto significa que realizar esse controle entre as mulheres, anualmente, não tem maior impacto na prevenção do câncer do colo de útero do que realizá-lo trienalmente, por exemplo, como é sugerido pelo Ministério da Saúde.

Além disso, a constância da prevalência das lesões para diferentes intervalos pressupõe que uma grande parte regrida espontaneamente, pois, por exemplo, se existem casos com um ano, com dois anos se esperaria pelo menos o dobro, mas não é o que acontece. A queda na incidência das lesões de baixo grau ou NIC I justifica-se por ser uma forma transitória e autolimitada de alteração colpocitológica, em que se espera uma regressão espontânea de cerca de dois terços das lesões; este, provavelmente, é o fator mais importante responsável pela queda na incidência. A regressão é devida à resposta imune celular²⁰. A NIC II, componente das lesões de alto grau pela classificação de Bethesda, comporta-se de forma semelhante, apresentando um índice de regressão espontânea de cerca de 50%¹³. Além disso, apenas um percentual muito baixo dessas lesões evolui para uma forma mais grave, tendo portanto, um efeito limitado na queda da incidência^{13,15,21}.

CONCLUSÃO

As lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau e ASCUS têm maior incidência em mulheres mais jovens, assim como a lesão intra-epitelial escamosa de alto grau, provavelmente devido à influência do diagnóstico de NIC II nas mulheres mais jovens. O carcinoma escamoso invasivo, AGUS, adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasivo, prevalecem em mulheres mais velhas. Segundo os resultados deste estudo, realizar este tipo de rastreamento entre as mulheres, com um ano ou mais de intervalo desde o último controle, não apresenta diferenças importantes na incidência das lesões do câncer do colo de útero.

AGRADECIMENTOS

Iorio M. colaborou na obtenção e análise da consistência de informações referentes às Unidades Básicas de Saúde de Campinas. Restitutti MC da Secretaria Municipal de Saúde de Campinas forneceu dados socioeconômicos dos Distritos de Saúde de Campinas.

REFERÊNCIAS

1. van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle E, Patnick J, Lynge E, Arbyn M, Anttila A, et al. Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. *Eur J Cancer*. 2000; 36(17): 2177-88.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0*. IARC CancerBase No. 5. Lyon: IARC Press; 2001.
3. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*. 2001; 37(11):1402-8.
4. Kjellberg L, Hallmans G, Johansson R, Bergman F, Wadell G, Angström T, et al. Smoking, diet, pregnancy, and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer*. 2000; 82(7):1332-8.
5. Atalah E, Urteaga C, Rebolledo A, Villegas RA, Medina E, Csendes A. Alimentación, tabaquismo e historia reproductiva como factores de riesgo del cáncer de cuello del útero. *Rev Méd Chile*. 2001; 129(6): 597-603.
6. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002; 55(4):244-65.
7. Elovainio L, Nieminen P, Miller AB. Impact of cancer screening on women's health. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997; 58(1):137-47.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Prevenção do câncer do colo do útero. Manual técnico para laboratórios. Brasília; 2002.
9. D'Ottaviano-Morelli MGL, Zeferino LC, Cecatti JG, Terrabuio DR, Matinez EZ. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma, based on cytological screening in the region of Campinas, São Paulo, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2004; 20(1):153-9.

10. Zeferino L, Costa AM, Morelli MGLD, Tambascia J, Panetta K, Pinotti JA. Programa de detecção do câncer do colo uterino de Campinas e Região: 1968-1996. *Rev Bras Cancerologia*. 1999; 45(4):25-33.
11. Zeferino L, Pinotti JA, Jorge JPN, Westin MCA, Tambascia JK, Montemor EBL. Organization of cervical cancer screening in Campinas and surrounding region, São Paulo state, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2006; 22(9):1909-14
12. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002; 24;287(16): 2114-9.
13. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993; 12(2):186-92.
14. Duffy SW, Rohan TE, McLaughlin JR. Design and analysis considerations in a cohort study involving repeated measurement of both exposure and outcome: the association between genital papillomavirus infection and risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Stat Med*. 1994; 13(4): 379-90.
15. Syrjänen K. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated HPV. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996; 65(1):45-53.
16. Arora CD, Schmidt DS, Rader AE, Abdul-Karim F, Lazebnik R. Adolescents with ASCUS: are they a high risk group? *Clin Pediatr (PA)*. 2001; 40(3):133-8.
17. Barron BA, Cahill MC, Richart RM. A statistical model of natural history of cervical neoplastic disease: duration of carcinoma *in situ*. *Gynecol Oncol*. 1978; 6(2):196-205.
18. Carmichael JA, Clarke DH, Moher D, Ohlke ID, Karchmar J. Cervical carcinoma in women aged 34 and younger. *Am J Obstet Gynecol*. 1986; 154(2): 264-9.
19. Sadugor MG, Palmer JP. Age, incidence, and distribution of 4,652 cases of carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol*. 1948; 56:680-6.
20. Syrjänen K, Syrjänen S. Natural history of cervical HPV and CIN. In: Syrjänen K, Syrjänen S, editors. *Papillomavirus infections in human pathology*. Chichester: John Wiley & Sons; 1999. p.143-66.
21. Nasiell K, Nasiell M, Vaclavinkova V. Behavior of moderate cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol*. 1983; 61(5):609-14.

Recebido em: 9/5/2006

Versão final reapresentada em: 9/10/2006

Aprovado em: 13/11/2006