



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Serviço de Gestão Acadêmica



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

***MORTALIDADE POR NEOPLASIAS DO TRATO GENITAL INFERIOR
EM MANAUS: ESTUDO DE CORRELAÇÃO***

por

ZÉLIA MARIA CAMPOS

*Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em
Ciências na área de Saúde Pública.*

*Orientador principal: Prof. Dr. Sérgio Koifman
Co-orientador: Prof^a. Dr^a. Inês Mattos*

Rio de Janeiro, abril de 2004



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Serviço de Gestão Acadêmica



***Subprograma de Mestrado Interinstitucional da CAPES
Centro de Pesquisa Leônidas e Maria Deane
Universidade Federal do Amazonas***

Esta dissertação, intitulada

**Mortalidade por Neoplasias do Trato Genital Inferior em Manaus:
Estudo de Correlação**

apresentada por

Zélia Maria Campos

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Silvana Granado Nogueira

Prof. Dr. Marcelo Poirot Land

Prof.^a Dr.^a Inês Mattos – CO-Orientadora

Dissertação defendida e aprovada em 29 de abril de 2004

Aos meus queridos pais, que se doaram por inteiro e renunciaram aos próprios sonhos para realizar o sonho dos filhos, pelo exemplo de amor, dignidade e fé,

Dedico

A Deus, pela vida, pelas vitórias, pelos obstáculos que me fizeram crescer e perseverar em busca dos objetivos e que me levam a acreditar que sem amor nada tem valor.

Ao Dr. Luciano Toledo e a todos os funcionários do Centro de Pesquisa Leônidas e Maria Deane, principalmente, à Maria Alice Alecrim e Helen, pela inestimável contribuição durante esta trajetória.

À Secretaria Estadual de Saúde, pelo acesso às informações e material fornecido durante a fase de coleta de dados da dissertação.

À Secretaria Municipal de Saúde, pelo apoio e incentivo à pesquisa durante o mestrado.

Aos meus orientadores doutores Sérgio Koifman e Inês Mattos, dotados de grande capacidade de trabalho e senso de responsabilidade, pela orientação criteriosa e segura na execução deste trabalho, foram os responsáveis pela conclusão deste mestrado.

Aos doutores Carlos Coimbra e Luiza Garnello, pela sua lealdade e dignidade durante o tempo que foram responsáveis pela orientação do mestrado.

Ao professor Levino, pelo incentivo, colaboração e amizade constantes, os quais motivaram a inscrição e término deste curso.

À grande amiga doutora Vânia Rocha, pela nobreza de seu gesto ao emprestar o seu apartamento no Rio de Janeiro, o qual foi um lar para mim e, assim, possibilitou a paz desejada para o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos doutores Claudia Guerra Monteiro e Gilson Monteiro, pelos ensinamentos da postura simples e determinada de um pesquisador, pela motivação e amizade.

À mestra Yara Cedraz, pelo material bibliográfico fornecido e pelo exemplo de luta em prol da saúde da mulher.

Aos mestres Ângela e Aristóteles, por manter as portas abertas de sua biblioteca particular, pela sua amizade e incentivo.

À funcionária da Secretaria Estadual de Saúde, Ana Cabrinha, pelo seu desempenho, carisma e contribuição ao fornecer instrumentos de extrema importância para esta pesquisa.

Ao casal mais bonito e eternamente jovem Ivete e João Bosco Ianini, pelo carinho, paz e alegria com que me receberam durante a minha estada no Rio de Janeiro.

Às colegas do mestrado Hildes, Keila Gisele, Miriam Alves Marinho de Oliveira, Michelle, Regismeire Viana, cuja convivência no Rio de Janeiro foi pessoalmente enriquecedora.

Aos melhores amigos com os quais um pesquisador poderia sonhar: Alexandre, Domingos Timóteo de Jesus Ferreira, Elsia, Leda, Marilene Dal Pascoal, Roselene Oliveira, Rose Mary Oliveira Rocha e Wellinton, pela dedicação, incentivo e inabalável alegria.

À empresa de informática Systematic, que com toda dedicação, competência e carinho contribuiu de forma inestimável para que o *notebook* estivesse sempre em condições adequadas de uso.

Aos bibliotecários da Faculdade Federal de Medicina de Manaus, ENSP, Manguinhos, das bibliotecas do INCA, da Maternidade Escola de Laranjeiras, da UFRJ e outras, pela atenção, contribuição e delicadeza no atendimento.

À minha avó, a meus irmãos, sobrinhos e toda a família, por cederem muito de seu tempo para que eu pudesse prosseguir nesta caminhada.

A todas as instituições e pessoas que colaboraram nas mais variadas fases deste trabalho e no decorrer do curso,

Meu agradecimento sincero.

Não desejes saber tudo, para que não te tornes desconhecedor de tudo

(Estobeu, pensador pré-socrático)

Resumo

Introdução: O câncer do colo uterino tem sido alvo de políticas nacionais de saúde. Os investimentos na prevenção e detecção precoce da doença são feitos a fim de obter uma diminuição importante das taxas de mortalidade, apesar de obstáculos relacionados a fatores culturais e ao acesso aos serviços de saúde. Em Manaus, o câncer de colo uterino apresenta taxas de incidência elevadas, sendo a principal causa de óbitos por neoplasia em mulheres. Estudos epidemiológicos têm descrito a existência de correlações entre as taxas de mortalidade por diferentes neoplasias do trato genital inferior. Apesar da alta incidência dos tumores de colo de útero e de pênis na Região Norte, são poucos os estudos, no Brasil, que analisam essas relações.

Objetivo: Analisar o padrão de mortalidade por neoplasias do trato genital inferior em Manaus, no período 1982-2001, e avaliar a presença de correlações entre as taxas de mortalidade por esses tumores.

Metodologia: Foram selecionados, no Sistema de Informações sobre Mortalidade da SES do Amazonas, os óbitos pelas neoplasias de interesse de residentes em Manaus, ocorridos entre 1982 e 2001 (códigos 179, 180, 182, 184 e 187 na CID-9, 1982 a 1995; C51 a C55 e C60 na CID-10, 1996 a 2000). Selecionou-se, ainda, os óbitos cuja causa básica correspondia a tumores de reto, ânus, em ambos os sexos, para o período 1997-2001. Os dados demográficos foram obtidos no IBGE. Para cada localização, foram calculadas taxas de mortalidade padronizadas por idade e taxas específicas por faixa etária, em períodos de 5 anos, visando minimizar variações temporais. Utilizou-se a tipificação de Manaus em áreas (área central e periferias imediatas, intermediária e distante), com subdivisão de cada área de periferia em A e B, com base na infra-estrutura urbana e renda. Calculou-se taxas médias brutas de mortalidade por áreas, para as neoplasias de interesse. Testou-se a significância estatística das diferenças observadas através do teste de Wilcoxon. A presença de correlações entre as taxas de mortalidade foi verificada através do coeficiente de correlação de Pearson.

Resultados: As taxas de mortalidade por tumores de útero (colo, corpo e porção não especificada) se mostraram estáveis, com valores em torno de 26/100.000. Em 1997-2001, evidenciou-se aumento das taxas de mortalidade por câncer de colo de útero (19,4/100.000) e diminuição das taxas para porção não especificada. Observou-se taxas menores e relativamente estáveis para

corpo do útero (0,9 e 0,6/100.000). As taxas de câncer de vagina/vulva variaram entre 1,1 e 0,3/100.000. Ocorreu um declínio das taxas de mortalidade por câncer de pênis, que variaram entre 1,36 e 0,3/100.000. Observou-se uma forte correlação positiva ($r= 0,86$), estatisticamente significativa, entre as taxas de mortalidade por câncer de reto/ânus do sexo feminino e de útero, o mesmo acontecendo com as taxas de colo uterino ($r= 0,82$). Verificou-se uma correlação positiva ($r= 0,81$), com significância estatística, entre as taxas de mortalidade por tumores de vagina/vulva e de ânus do sexo masculino. As correlações observadas entre as taxas de mortalidade por câncer de útero e pênis, assim como entre as de câncer do colo uterino e pênis, foram moderadas ($r= 0,48$ e $0,30$) e sem significância estatística.

Conclusões: As altas taxas de mortalidade por câncer de colo de útero constituem-se em um importante problema de saúde pública, apontando falhas nos programas de detecção e controle da neoplasia. O aumento das taxas desta localização e a diminuição daquelas para porção não especificada, em 1997-2001, poderiam ter sido ocasionados pela maior detecção de casos com diagnóstico específico, dada a maior abrangência destes programas, em Manaus, no final da década de 90. São necessários estudos que identifiquem fatores impeditivos do acesso aos serviços de saúde e ao diagnóstico precoce, e trabalhos que analisem possíveis relações do câncer de colo de útero com outros tumores do trato genital inferior. As correlações observadas entre as taxas de mortalidade por câncer de útero e de reto/ânus nas mulheres poderiam ser atribuídas a fatores de risco em comum para essas neoplasias. Observou-se, à semelhança de outros estudos, correlação entre as taxas de mortalidade por câncer de colo de útero e pênis, que poderia ser explicada pelo envolvimento do HPV na etiologia desses tumores.

Palavras-chave: Mortalidade; Estudo de Correlação; Câncer Anogenital; Epidemiologia; Neoplasia Cervical; Neoplasia de Pênis.

Abstract

Introduction: Cervical cancer has been the target of National Health Policies. Investment in prevention and early detection of this disease has occurred. Despite the obstacles related to cultural factors and access to health services an important reduction in mortality rates has occurred. In Manaus, cervical cancer is the main cause of death by neoplasm in women and presents high incidence levels. Epidemiological studies have described a correlation between mortality rates by different neoplasms of the inferior genital tract. Despite the high incidence of cervical and penile tumours in the Northern region of Brazil, few studies (in Brazil) have analysed this relationship.

Objective: To analyse the pattern of mortality caused by inferior genital tract neoplasms in Manaus, Amazonas, between 1982-2001 and evaluate the presence of a correlation between the mortality rates due to these tumours.

Method: Between 1982 to 2001 cases of death due to neoplasm, of residents of Manaus were taken from the Amazonas State Information System regarding Mortality (SES), (codes 179, 180, 182, 184 and 187 in the CID-9, 1982 to 1995; C51 to C55 and C60 in the CID-10, 1996 to 2000). Others were selected, where death was basically caused by rectal and anal tumours from both sexes between 1997-2001. Demographic data was obtained from the IBGE. For each locality, standardised mortality rates were calculated for age and specific rates for age groups in periods of 5 years, aiming to minimise temporary variations. Manaus was divided into specific geographical areas (centre, close periphery and close, intermediate and distant periphery), with each peripheral area sub divided into A and B, based upon the urban infrastructure and income. Mean mortality rates were calculated by area for those neoplasms of interest. Statistical significance was tested on the differences observed using the Wilcoxon test. The presence of correlation between mortality rates was verified through Pearson's correlation coefficient.

Results: The mortality rates for uterine tumours (cervix, uterus and non specific portion) were shown to be stable, with values of approximately 26/100.000. In 1997-2001, an increase in mortality rate due to cervical cancer (19,4/100.000) was noted and a reduction in those caused by non-specific portions. Lower and relatively more stable rates were noted for uterine cancer (0,9 and 0,6 /100.000). Rates for vaginal/vulval cancer varied between

1,1 and 0,3/100.000. A reduction in mortality rates for penile cancer was noted, varying between 1,36 and 0,3/100.000. A statistically significant correlation ($r= 0,86$) was noted between death caused by female rectal/anal cancer and uterine cancer, the same being noted with rates for cervical cancer ($r= 0,82$). There was a statistically significant positive correlation ($r= 0,81$) between mortality rates due to vaginal/vulval tumours and male anal cancer. The correlation between mortality rates caused by uterine and penile cancer, as was cervical and penile cancer were moderate and not statistically significant ($r= 0,48$ e $0,30$).

Conclusions: The high mortality rates due to cervical cancer are an important public health problem, highlighting failures in detection and control programmes. The increase in rates in this location and the reduction of those in non-specified portions between 1997-2001, may be attributed to improved detection of cases with a specific diagnosis, given the higher coverage of these programmes in Manaus at the end of the '90s. Further studies are necessary to identify factors that impede access to health services and early diagnosis and other studies to analyse possible relationships between cervical cancer with other tumours of the lower genital tract. The observed correlation between mortality rates for uterine and rectal/anal cancer in women may be attributed to common risk factors for these neoplasms. As in other studies, a correlation was observed between the mortality rates for cervical and penile cancer, this might be explained by the involvement of HPV in the aetiology of these tumours.

Keywords: Mortality; Correlation Study; Anogenital Cancers; Epidemiology; Cervix Neoplasms; Penile Neoplasms.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	xxiii
LISTA DE TABELAS	xxv
LISTA DE QUADROS	xxvii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Revisão da Literatura	2
1.1.1 Câncer de Colo de Útero.....	2
1.1.2 Câncer de Vulva e Vagina.....	10
1.1.3 Câncer de Pênis.....	13
1.1.4 HPV e Câncer.....	16
1.2 Justificativa	21
1.3 Objetivos	22
1.3.1 Geral.....	22
1.3.2 Específicos.....	22
2.0 METODOLOGIA	23
2.1 Desenho do Estudo.....	23
2.2 Fonte de Dados.....	23
2.3 Análise dos Dados.....	24
3. RESULTADOS	26
4. DISCUSSÃO	43
5. CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
ANEXOS	68

LISTA DE FIGURAS

1 Taxas padronizadas de mortalidade por neoplasias do trato genital inferior por 100.000 mulheres, em Manaus-AM. 1982-2001.....	26
2 Taxas de mortalidade por câncer de colo de útero por 100.000 mulheres, segundo faixa etária, em Manaus-AM. 1982-2001.....	28
3 Taxas de mortalidade por câncer de útero porção não especificada por 100.000 mulheres, segundo faixa etária, em Manaus-AM. 1982-2001.....	30
4 Taxas padronizadas de mortalidade por câncer de pênis por 100.000 homens, em Manaus-AM. 1982-2001.....	33
5 Taxas de mortalidade por câncer de pênis por 100.000 homens, segundo faixa etária, em Manaus-AM. 1982-2001.....	34
6 Taxas médias brutas de mortalidade (por 100.000), por diferentes localizações de câncer do trato anogenital no sexo feminino, segundo zonas da cidade de Manaus-AM. 1997-2001.....	37
7 Taxas médias brutas de mortalidade (por 100.000), por diferentes localizações de câncer do trato anogenital no sexo masculino, segundo zonas da cidade de Manaus-AM. 1997-2001.....	37

LISTA DE TABELAS

1 Taxas padronizadas de mortalidade por câncer do trato genital inferior por 100.000 mulheres, em Manaus-AM. 1982-2001.....	26
2 Taxas de mortalidade por câncer de colo de útero por 100.000 mulheres, segundo faixa etária, em Manaus-AM. 1982-2001.....	28
3 Taxas de mortalidade por câncer de útero porção não especificada por 100.000 mulheres, segundo faixa etária, em Manaus-AM. 1982-2001.....	30
4 Taxas de mortalidade por câncer de corpo de útero por 100.000 mulheres, segundo faixa etária, em Manaus-AM. 1982-2001.....	31
5 Taxas de mortalidade por câncer de vagina e vulva por 100.000 mulheres, segundo faixa etária, em Manaus-AM. 1982-2001.....	32
6 Taxas de mortalidade por câncer de pênis por 100.000 homens, em Manaus-AM. 1982-2001.....	32
7 Taxas de mortalidade por câncer de pênis por 100.000 homens, segundo faixa etária, em Manaus-AM. 1982-2001.....	34
8 Taxas médias brutas de mortalidade (por 100.000), por diferentes localizações de câncer do trato anogenital, nos sexos masculino e feminino, segundo zonas da cidade de Manaus-AM. 1997-2001.....	36
9 Taxas médias brutas de mortalidade (por 100.000), por diferentes localizações de câncer do trato anogenital, nos sexos masculino e feminino, segundo áreas da cidade de Manaus-AM. 1997-2001.....	39
10 Correlações entre as taxas médias brutas de mortalidade por diferentes localizações de câncer do trato anogenital nos sexos masculino e feminino, segundo áreas da cidade de Manaus-AM. 1997-2001.....	41

LISTA DE QUADROS

1 Estimativa de taxas brutas de incidência e mortalidade por câncer, em mulheres, por localizações primárias mais incidentes, Estado do Amazonas, 2003.....	4
2 História Natural da Neoplasia Intra-epitelial cervical (Ostor, 1993).....	7
3 Taxas de incidência padronizadas por idade de câncer do colo de útero e de pênis por 100.000 habitantes em capitais brasileiras selecionadas.....	20

INTRODUÇÃO

No Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer, o câncer de colo de útero apresentaria, em 2003, uma taxa bruta de mortalidade de 4,58/100.000 mulheres (Ministério da Saúde/INCA, 2003). As taxas de mortalidade por essa neoplasia têm apresentado tendência crescente no país. Em 1980, a taxa bruta de mortalidade foi de 3,62/100.000 e, em 2000, de 4,59/100.000, representando uma variação percentual relativa de 26,8% no período (DATASUS, 2003). Para 2003, eram esperados 16.480 casos novos (taxa bruta estimada de incidência 18,32/100.000) em todo o país. O diagnóstico dessa neoplasia é com frequência realizado em fase avançada da doença; em média, a metade dos casos se encontra no estadió III ou IV, por ocasião do diagnóstico (Ministério da Saúde/INCA, 2003).

Segundo dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Manaus (RCBP/FCECON, 2002), em 1999, o número de casos novos de tumores do colo do útero foi de 256, correspondendo a uma taxa de incidência padronizada por idade de 63,71/100.000 mulheres. No mesmo ano, essa localização foi responsável pelo maior número de óbitos por câncer (23,36%) no sexo feminino.

O câncer de pênis apresenta uma distribuição geográfica desigual entre os diferentes países e regiões, sendo responsável por 1 a 20% das neoplasias que acometem o homem (Cotran *et al.*, 2000). Na Região Norte, dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Manaus (RCBP/FCECON, 2002) referentes a 1999 mostram uma taxa padronizada de incidência de 4,17 por 100.000 homens.

Estudos epidemiológicos têm descrito a presença de correlação positiva entre as neoplasias do colo uterino e de pênis, em diversas populações (Cartwright & Sinson, 1980; Li *et al.*, 1982; Barraso *et al.*, 1987), sendo levantada como hipótese explicativa dessa observação à atuação do Papiloma vírus humano (HPV) no processo de carcinogênese das duas localizações tumorais.

Apesar do fato de que, na Região Norte, são registradas taxas elevadas de incidência dos tumores de colo de útero e de pênis, são bastante limitados, em nosso país, estudos que explorem a possível ocorrência dessa relação.

Revisão da literatura

Câncer de colo de útero

Três tipos histológicos de tumor maligno podem desenvolver-se no colo do útero: o carcinoma de células escamosas (60 a 80%), o adenocarcinoma (8 a 25%) e outros tumores epiteliais considerados raros (Eifel *et al.*, 1990; Miller *et al.*, 1993; Robboy *et al.*, 2002).

O câncer cervical é responsável por 371.200 casos novos por ano no mundo, sendo o sétimo mais comum entre todas as neoplasias, e o terceiro mais comum em mulheres, representando 9,8% dos tumores femininos. As taxas de incidência e mortalidade por carcinoma cervical variam nas diferentes populações, refletindo o perfil epidemiológico que a doença apresenta, quanto à frequência dos fatores de risco e ao nível de abrangência dos programas de rastreamento regionais (Bicca *et al.*, 1998; Sankaranarayanan *et al.*, 2001). Cerca de 78% dos casos ocorrem em países em desenvolvimento, nos quais este tumor representa 15% das neoplasias em mulheres; em países desenvolvidos, ele é responsável por, aproximadamente, 4% dos casos novos de câncer em mulheres (Parkin *et al.*, 1999).

As mais altas taxas padronizadas de incidência de câncer de colo uterino são observadas na América Latina e no Caribe, na África Sub-Sahariana e na Ásia Meridional e Sul (Parkin *et al.*, 1999). Na América Central, os autores verificaram taxas de incidência de 44,44/100.000; na África do Sul, de 40,44/100.000 e no Caribe, de 33,19/100.000; em países desenvolvidos, os valores das taxas eram menores que 14/100.000.

A América do Sul tem incidência elevada, com 55 casos/100.000 mulheres, tendo, os fatores de risco, grande relevância e, o rastreamento, baixa cobertura populacional. Do lado oposto, estão países como Israel (taxa de incidência de 3/100.000 mulheres), onde os fatores de risco apresentam-se com menor magnitude e a eficácia de rastreamento é aceitável (Bicca, *et al.*, 1998; Parellada, *et al.*, 1998; Pinho & França Júnior, 2003).

Parkin e colaboradores (1992; 1997) registraram as maiores taxas padronizadas de incidência desta neoplasia na América Latina, em Belém, no período 1989-1991, com 64,8/100.000 mulheres e em Trujillo (Peru), com 54,6/100.000 mulheres.

Boon e co-autores (1989), estudando dados de Bali (Indonésia), do período 1985-1986, verificaram que o câncer cervical foi a localização mais freqüente de carcinoma na mulher, sendo a idade média de ocorrência de 48,4 anos.

As taxas de mortalidade têm valores bem abaixo das taxas de incidência, uma vez que a neoplasia de colo de útero costuma ser uma doença de evolução lenta, permitindo que as ações de prevenção do carcinoma invasor (detecção, diagnóstico e tratamento das lesões precursoras) tenham êxito de cura de quase 100% (Bicca *et al.*, 1998). Entretanto, cerca de 51% das mulheres acometidas por esta doença morrem, em todo o mundo, e a sobrevida difere entre os países, apresentando-se mais elevada nas regiões de menor incidência, e mais baixa nos países com incidência mais alta, onde, por ocasião do diagnóstico, observa-se um elevado percentual de casos com estadiamento avançado (Parkin *et al.*, 1999).

O prognóstico e a sobrevida dependem do estadiamento clínico na ocasião do diagnóstico; no estadio 0, a cura chega a 100%; no estadio I, a sobrevida de 5 anos é de 80-90%, sendo de 51% no estadio IIB, 40% no estadio III e 10% no estadio IV (Cotram *et al.*, 1991; Primo, 2002).

Li e colaboradores (1982), analisando dados de mortalidade por câncer na população da China, no período de 1973-1975, observaram uma taxa padronizada de mortalidade por câncer de colo de útero de 14,6/100.000 mulheres. Segundo Parkin (1999), a taxa de incidência na China, em 1985, era de 17,8/100.000 mulheres, tendo sofrido redução para 5,0/100.000 mulheres em 1990.

No Brasil, o câncer do colo uterino é uma importante causa de mortalidade por neoplasias em mulheres, correspondendo à quarta localização mais freqüente, atrás dos tumores de mama, pulmão e cólon/reto (DATASUS, 2000), com taxa bruta de mortalidade estimada para 2003 de 4,58/100.000 mulheres (Ministério da Saúde/INCA, 2003).

Pinto & Curi (1991), analisando a mortalidade por essa neoplasia em Estados brasileiros, no período 1980/1983/1985, observaram que o Amazonas foi um dos Estados que liderou as estatísticas de mortalidade por câncer de colo de útero no Brasil, contribuindo, em nível nacional, com 5,48% do total. Mendonça (1993), utilizando dados dos Registros de Câncer de Base Populacional e das Estatísticas de Mortalidade do Ministério da Saúde dos Municípios de Belém, Fortaleza, Recife, Goiânia, São Paulo e Porto Alegre, observou que as neoplasias malignas de colo uterino têm importante contribuição na morbidade e mortalidade das mulheres brasileiras.

Nesse mesmo trabalho, o câncer do colo uterino foi a primeira causa de óbito por câncer em mulheres nas Regiões Norte e Centro-Oeste em 1986.

Na Região Norte, esta localização constitui a neoplasia de maior incidência e mortalidade entre as mulheres, tendo sido estimada a ocorrência de 1.120 casos novos (taxa bruta de incidência 16,82/100.000) e 305 óbitos (taxa bruta de mortalidade 4,55/100.000) para 2003 (Ministério da Saúde/INCA, 2003). O Quadro 1 apresenta as estimativas de casos novos e óbitos no ano de 2003, para o Estado do Amazonas e para Manaus.

Quadro 1: Estimativa de taxas brutas de incidência e mortalidade* por câncer, em mulheres, por localizações primárias mais incidentes**, Estado do Amazonas, 2003.

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa de casos Novos				Estimativa de Óbitos			
	Estado		Capital		Estado		Capital	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Colo do útero	350	23,94	340	43,99	100	6,47	90	11,89
Mama feminina	130	8,60	120	15,69	50	3,57	50	6,51
Estômago	60	4,10	50	7,01	50	3,23	40	5,52

*por 100.000 mulheres.

** exceto câncer de pele não melanoma.

Fonte: Ministério da Saúde/INCA, 2003.

Segundo o relatório anual da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON) de 2001, o câncer do colo uterino foi a neoplasia de maior incidência em mulheres no Amazonas, representando cerca de 58% de todos os casos no sexo feminino. Foram registrados 226 óbitos por câncer do colo uterino no período de 2000 a 2002, no Estado do Amazonas, sendo que em torno de 89,4% (202) destes em Manaus (SES/AM, 2003). Deve ressaltar-se que a população feminina de Manaus correspondia, naquele período, a 51,6% das mulheres residentes no Estado do Amazonas (DATASUS, 2004).

O carcinoma de células escamosas é um tumor maligno que, inicialmente, apresenta-se como uma displasia leve, podendo apresentar um crescimento desordenado e atravessar a membrana basal do epitélio, caracterizando-se, então, como carcinoma invasivo que, se não tratado, levará ao óbito (Morris & Burke, 1996). Seu pico de incidência situa-se na faixa etária de 35 a 60 anos de idade e apenas uma pequena porcentagem acomete mulheres com menos de 30 anos (Robles, 1996).

A lesão inicial, também chamada de lesão precursora, tem potencial de regressão, persistência e progressão, podendo ocorrer involução espontânea em 32 a 81% dos casos, dependendo, sobretudo, do grau da lesão e do estado imunológico do hospedeiro (Ostor, 1993; Lee, *et al.*, 1998; Gomes *et al.*, 2003). Já as HSIL, especificamente as NIC III, têm maior potencial de evolução para carcinoma invasor, em torno de 30% dos casos, estimando-se que o tempo de evolução de NIC III para câncer seja de 10 a 20 anos, sendo rara a evolução em um intervalo de tempo de 1 a 2 anos (Evander *et al.*, 1995; McIntosh, 2002).

Durante a evolução da lesão pré-neoplásica para neoplasia invasora do colo, o único sinal de doença pode consistir em descamação de células anormais do colo uterino, que podem ser observadas no exame colpocitológico (Day, 1984; Cook & Draper, 1984; Mendes *et al.*, 2000). Por esse motivo, é consenso que as mulheres sexualmente ativas devam fazer periodicamente o exame de Papanicolaou (Crum *et al.*, 1999; Stevens & Lowe, 2002).

A prevenção do câncer do colo uterino se baseia em três etapas: rastreamento, diagnóstico e tratamento das lesões. O Programa de Controle do Câncer do Colo Uterino preconiza como rastreamento universal para essa patologia, a citologia oncótica ou exame citológico do colo uterino (Viva Mulher/INCA, 2003). Este exame foi introduzido como método de detecção do câncer de colo uterino e de suas lesões precursoras por Papanicolaou e Traut, em 1943. Através do mesmo é possível reconhecer o grau de maturação epitelial, alterações celulares, flora bacteriana e alterações virais, e ainda verificar se a citologia é normal, ou se há compatibilidade com neoplasia intra-epitelial, invasão incipiente, microcarcinoma ou carcinoma francamente invasor. Pacientes com exame alterado devem ser encaminhadas para colposcopia e, quando necessário, biópsia, para definição do diagnóstico e do tratamento adequado a cada caso (Lira Neto, 2000).

Em 1998, o Ministério da Saúde realizou uma campanha nacional de prevenção do câncer cervical, que correspondeu à primeira fase de intensificação do Projeto Viva Mulher. O relatório de avaliação do Programa Viva Mulher, elaborado pelo INCA em 2000, revela que mais de 12.000 mulheres tiveram diagnósticos positivos para lesões de alto grau ou câncer em 3,17 milhões de mulheres examinadas (Rede Saúde, 2001).

No Amazonas, o Programa Viva Mulher é coordenado pela FCECON desde 1998, tendo sido implantado nas Unidades Básicas de Saúde em 1999. Neste Estado, dez laboratórios são credenciados pelo SUS para a leitura do Papanicolaou, sendo as informações repassadas através

do sistema SISCOLO para a Coordenação Municipal, que por sua vez repassa para a Coordenação Estadual do Programa, seguindo para o DATASUS, e, posteriormente, para o Programa Nacional (FCECON, 2001).

A nomenclatura de Richard, baseada em critérios cito-histológicos, é utilizada com frequência para a classificação das neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC) e compreende as categorias NIC I, NIC II e NIC III. Esta classificação foi utilizada pelo Ministério da Saúde no Programa Viva Mulher até 2003 (INCA/Viva Mulher, 2004).

Com o intuito de promover uma melhor comunicação entre citopatologistas e clínicos, além de uma boa correlação entre a citologia e a histologia, um grupo de especialistas reunidos em Bethesda, Estados Unidos, em 1988, propôs uma nova sistemática de classificação, baseada no potencial evolutivo das lesões precursoras e que foi denominada de *Sistema de Bethesda*. Novos termos foram definidos: ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado); AGUS (células glandulares atípicas de significado indeterminado); as lesões escamosas intra-epiteliais de baixo grau (LSIL), que têm baixo poder evolutivo e compreendem morfologicamente a infecção por papiloma vírus humano (HPV) e a NIC I; as lesões escamosas de alto grau (HSIL), que têm maior potencial evolutivo e correspondem as NIC II e NIC III (Kurman & Solomon, 1997). Novo encontro foi realizado em Bethesda em 1991 e em 2001, saindo, deste último, o Sistema Bethesda para 2001.

A Nomenclatura Brasileira para laudos citopatológicos tem passado por algumas alterações ao longo dos anos. Em 1993, a Sociedade Brasileira de Citopatologia, com o apoio do Ministério da Saúde e a colaboração das Sociedades Brasileiras de Patologia, de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia e da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, atualizou a nomenclatura em citopatologia ginecológica, adotando o termo Neoplasia e Atipias de Significado Indeterminado (Sociedade Brasileira de Citopatologia, 2002). Uma nova revisão dessa nomenclatura foi iniciada em 2001, sendo concluída em agosto de 2002, na qual o termo neoplasia foi substituído por lesão intra-epitelial de alto grau (HSIL) e baixo grau (LSIL) conforme preconizado pelo Sistema de Bethesda. Os laudos de colpocitologia do Programa de Controle de Câncer de Colo Uterino, segundo previsto, estarão adotando esta terminologia a partir de 2004 (Viva Mulher/INCA, 2004).

Segundo Nuovo (1998), espera-se que, em um laboratório, de 85% a 90% das citologias de rotina de mulheres jovens sexualmente ativas sejam normais, de 2% a 4% sejam LSIL, e de 6

a 13% sejam classificadas como atípicas de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS).

Ostor (1993), em trabalho de revisão da literatura sobre a história natural da neoplasia intra-epitelial cervical, analisando mais de 15.000 casos oriundos de diferentes estudos realizados no período de 1950 a 1990, determinou probabilidades de regressão, persistência e progressão destas lesões (Quadro 2). O autor enfatiza, entretanto, o fato de que esses resultados não são suficientes para o prognóstico da lesão cervical, pois o aspecto morfológico, isoladamente, não é suficiente para indicar a evolução da lesão, uma vez que outros fatores estão envolvidos nessas relações.

Quadro 2: História Natural da Neoplasia Intra-epitelial Cervical (Ostor, 1993).

Evolução da lesão	Classificação		
	NIC I	NIC II	NIC III
Regressão	57%	43%	32%
Persistência	32%	35%	<56%
Progressão para NIC III	11%	22%	-
Progressão para câncer invasivo	1%	5%	>12%

Fonte: International Journal of Gynecological Pathology, 1993.

As lesões que evoluem para progressão estão, freqüentemente, associadas ao Papilomavírus humano (HPV), sendo que tipos de HPV de alto risco são encontrados com freqüência crescente nas lesões precursoras de alto grau (Ostor, 1993). Esfregaços cervicais normais em mulheres portadoras de HPV são encontrados em 20% das mulheres entre 20 e 25 anos, 4,5% das com 30 anos e 1,5% das mulheres com mais de 30 anos (Mendes, 2000).

A relação do HPV com a carcinogênese depende principalmente do tipo e da carga viral, da persistência e integração com a célula hospedeira (Schiffman *et al.*, 1996). Com base em seu comportamento biológico, os HPV's são considerados como de alto, médio ou baixo risco para a oncogênese cervical. Os de alto e médio risco estão relacionados às lesões de alto grau (NIC II e

III), sendo constituídos pelos HPV's 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 e 59; os de baixo risco estão relacionados às lesões de baixo grau (condiloma e NIC I), sendo considerados aqueles de número 6, 11, 26, 40, 41, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 57, 59, 66 e 68 (Schiffman *et al.*, 1996; Parellada *et al.*, 1998).

Estudos de caso-controle indicam que a presença de genótipos de alto risco do HPV (16 e 18) está associada a uma estimativa de risco relativo para câncer do colo do útero da ordem de 50 a 150 (Rozendaal, 1996).

Zeferino e colaboradores (1998), através de um estudo de prontuários da Universidade Estadual de Campinas, no período de 1972-1989, que incluiu 1.177 mulheres com infecção por HPV, 1.561 com neoplasia intra-epitelial cervical e 773 com carcinoma invasor, avaliaram a duração e o tempo de evolução da neoplasia cervical. Os autores verificaram que a evolução das lesões NIC II foi 2,2 anos (lesão transiente) e a evolução das NIC III foi de 10,3 anos, sendo 4,1 anos como displasia grave e 6,2 anos como carcinoma *in situ*. Considerando as lesões HSIL em conjunto, a evolução foi de 12,2 anos e para o carcinoma invasor estágio Ia, Ib e II foram, respectivamente, de 3,0; 2,7 e 3,7 anos. O tempo médio estimado para que uma lesão intra-epitelial diagnosticada transformar-se em lesão invasora foi de 12,5 anos.

A divulgação da importância da colpocitologia oncológica e o desenvolvimento da colposcopia, a partir da década de 80, favoreceram a detecção das lesões intra-epiteliais de alto grau e o declínio da idade média do diagnóstico (Mendes *et al.*, 2000). Blohomer e co-autores (1999), em um estudo realizado em Berlim, Alemanha, no período de 1970-1989, observaram que a idade média das mulheres com NIC III apresentou diminuição estatisticamente significativa no período estudado, passando de 39,5 anos, em 1970, para 33 anos, em 1989. Foi observado um aumento relativo dos casos de NIC III entre todos os casos de NIC, que, de 40% entre 1970-1971, passaram a 62,5% entre 1988-1989.

Embora infecções cervicais assintomáticas por HPV possam ser detectadas em 5% a 40% das mulheres em idade reprodutiva, apenas uma pequena proporção das infectadas irá desenvolver lesão intra-epitelial cervical (Franco *et al.*, 2001).

Coker e colaboradores (2001), em um estudo caso-controle aninhado com pacientes de uma clínica da Carolina do Sul, EUA, acompanharam, durante 2 anos, uma coorte de 2.905 mulheres com idade média de 29,3 anos, vida sexual ativa e citologia cervical normal com positividade para HPV detectada através da reação em cadeia da polimerase (PCR). Entre estas,

22 desenvolveram HSIL e 404 LSIL; 619 desenvolveram atípicas e 1.860 permaneceram com a citologia normal. Foi observado que aquelas portadoras de HPV oncogênico apresentaram risco quatro vezes maior de desenvolver lesão de alto grau (RR 3,8; IC 95%: 1,5 - 9,0).

Moscicki e colaboradores (2001), em um estudo longitudinal, realizado entre 1990 e 2000, em São Francisco, EUA, com mulheres de 13 a 21 anos, observaram que mulheres com infecção por HPV há menos de 1 ano apresentavam uma razão de risco de 7,40 (IC 95%: 4,74 - 11,57) para LSIL; com 1 a 2 anos de infecção, essa razão foi de 10,27 (IC 95%: 5,64 - 18,69) e com mais de 2 anos, de 6,11 (IC 95%: 1,86 - 20,06), em comparação com mulheres com exame negativo para HPV.

As infecções por HPV, isoladamente, não são capazes de induzir progressão para neoplasia invasora (Franco *et al.*, 2001). A integração do genoma do HPV depende de outros fatores que influenciam direta ou indiretamente a instalação deste mecanismo no epitélio cervical. Entre os co-fatores relacionados, tem grande importância a condição do sistema imune do hospedeiro, as infecções por Herpes Simples Tipo II ou Clamídia; o fumo; a deficiência das vitaminas A e C e de β -caroteno; a multiparidade, e o início precoce da atividade sexual. Essa gama de co-fatores parece interagir em menor ou maior intensidade com o HPV, potencializando sua ação na célula hospedeira e facilitando o desenvolvimento dos processos de carcinogênese (Pinto *et al.*, 2002). Acredita-se que menos de 2% das lesões induzidas por HPV evoluirão para invasão (Silva, 2002).

O objetivo final de um programa de prevenção e controle do câncer do colo uterino é reduzir a mortalidade e a morbidade por essa neoplasia (Zeferino & Galvão, 1999). Está estabelecido que há maior eficiência desses programas quando alcançam coberturas maiores que 80% da população-alvo (Sankaranarayanan *et al.*, 2001).

Em um estudo epidemiológico realizado com o objetivo de verificar a proteção relativa do rastreamento em 8 centros de países da América do Norte e Europa, onde programas de controle do câncer cervical estavam efetivamente implantados, verificou-se, em mulheres entre 35 e 64 anos, uma diminuição da incidência desta neoplasia de 93,5%, 92,5%, 90,8%, 83,6%, e 64,1%, respectivamente em intervalos de 1, 2, 3, 5 e 10 anos, (Zeferino, 1996).

Algumas evidências mostram quedas na incidência e mortalidade de até 60% resultantes da efetividade dos programas de rastreamento. A Columbia Britânica (Canadá), Islândia e

Finlândia conseguiram atingir os melhores resultados através de programas de rastreamentos excepcionalmente organizados, com cobertura superior a 80% da população-alvo.

O câncer do colo uterino tem sido alvo de políticas nacionais de saúde, investindo-se na sua prevenção e na detecção precoce. As altas taxas de mortalidade por esta neoplasia em alguns estados podem indicar maior exposição a fatores de risco já estabelecidos na literatura (fumo, comportamento sexual, HPV, outros), como ser resultantes de dificuldades no acesso à rede de serviços de saúde, ou do funcionamento inadequado destes.

Câncer de vulva e vagina

O câncer de vulva corresponde a cerca de 4% dos tumores ginecológicos malignos, e o câncer de vagina responde por 1 a 2% destes (DiSaia & Woodruff, 1990; Hopkins, 1993). Ambas as neoplasias são raras e, freqüentemente, coincidem, precedem ou se desenvolvem com o câncer cervical (Daling & Shelman, 1996).

No mundo, a neoplasia da vulva apresenta taxa de incidência de cerca de 1,8/100.000 mulheres, atingindo sua incidência máxima 20,0/100.000 após os 75 anos de idade (Pinto, 2002). Daling e Sherman (1996) relataram, nos Estados Unidos, taxas de incidência de 1,7/100.000 para o câncer invasivo de vulva, e de 0,6/100.000, para os tumores de vagina, com taxas médias anuais de mortalidade de 0,3 e 0,2/100.000, respectivamente. Para o período de 1973-1991, os autores observaram um declínio de 17% na incidência do câncer de vagina e um incremento de 20% na ocorrência das neoplasias de vulva.

As mais altas taxas padronizadas de incidência de câncer de vulva e vagina foram observadas em Recife (3,4/100.000 e 2,1/100.000, respectivamente), sendo as mais baixas registradas na província de Rizal, nas Filipinas (0,3/100.000), para vulva, e em Israel e no Japão (0,1 e 0,3/100.000), para tumores de vagina (Daling & Sherman, 1996).

Em um estudo realizado por Boon e co-autores (1989), em Bali, no período de 1985-1986, as neoplasias de vagina/vulva ocupavam o sétimo lugar entre os tumores mais freqüentes em mulheres.

Segundo dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Manaus (2002), em 1999, as neoplasias de vulva e vagina apresentaram taxas padronizadas de incidência de 1,55 e 0,30/100.000 mulheres, respectivamente, e taxas de mortalidade de 0,69 e 0,30/100.000.

O tipo histológico mais freqüente do câncer de vulva é o carcinoma de células escamosas ou epidermóide, que representa 90% dos tumores dessa região e 4% de todos os tumores ginecológicos malignos (Crum, 1992). O carcinoma de vulva apresenta índice de sobrevivência de 5 anos que varia de 20 a 90%, dependendo do estágio do tumor (Gordon, 1996).

O carcinoma de células escamosas pode apresentar-se sob duas formas, sendo que uma delas está relacionada ao HPV (Leibowitch, 1990). Quando a neoplasia de vulva pertence ao grupo relacionado ao HPV, costuma ocorrer com maior freqüência em mulheres com idade inferior a 65 anos, apresentando dois tipos histológicos distintos: basalóide e verrucóide.

A taxa de detecção do HPV no carcinoma de células escamosas da vulva está abaixo de 30% (De Palo *et al.*, 2002). Em estudo realizado por Champion e Singer (1987), o HPV geralmente envolvido no câncer vulvar foi o 16, estando presente em 70% das biópsias de NIV III.

Iwasawa (1997), em estudo realizado na Finlândia, analisou, pela técnica da PCR, 74 amostras de biópsias de carcinoma de vulva, observando que 36% (27) eram HPV positivas para os tipos virais 16, 18 e 33.

O carcinoma epidermóide de vulva não relacionado ao HPV tem freqüência três a quatro vezes maior, sua etiologia é desconhecida e ocorre, principalmente, em mulheres com mais de 65 anos (Hording, 1994).

A classificação histológica da neoplasia intra-epitelial vulvar (VIN) é similar à utilizada para as neoplasias intra-epiteliais cervicais. As VIN II e VIN III (displasia moderada e displasia severa ou carcinoma *in situ*) são consideradas neoplasias intra-epiteliais de alto grau, enquanto a VIN I (displasia leve) não é considerada lesão precursora e representa infecção por HPV, processo inflamatório ou reativo. Não foi demonstrada uma evolução biológica contínua de VIN I a VIN III, podendo os três graus coexistir em uma mesma amostra (De Palo *et al.*, 2002).

A VIN III tem subclassificação histológica em condilomatoso; basalóide ou indiferenciado; e diferenciado (Jones, 2003). O mesmo autor refere que, com freqüência, os tipos condilomatoso e basalóide coexistem na mesma lesão e que a maioria delas é positiva para o HPV. A VIN diferenciada usualmente é HPV negativa, ocorre em mulheres idosas com hiperplasia escamosa e/ou líquen escleroso, e apresenta forte associação com carcinoma de células escamosas.

Cerca de 1/3 das neoplasias vulvares ocorrem sob a forma de uma VIN indiferenciada e 2/3 como líquen escleroso, hiperplasia escamosa e VIN diferenciada; cerca de 20% das VIN indiferenciadas ocultam um câncer invasivo (MacLean, 2003).

O potencial de malignidade das NIV não está claro, já que podem sofrer regressão espontânea após uma única biópsia (Jones, 2003). Não está totalmente esclarecido se o câncer *in situ* seria, efetivamente, o verdadeiro precursor do câncer invasivo da vulva (Friedrich *et al.*, 1980).

A maioria dos tumores da vagina é secundário e tem a sua origem inicial no endométrio, colo do útero e vulva, e só deve ser considerado como primário se, por ocasião do diagnóstico, não houver a presença de neoplasia cervical ou vulvar (Rutledge, 1967).

O carcinoma escamoso é a mais comum neoplasia da vagina, sendo responsável por cerca de 90% dos casos (Breitbarg *et al.*, 2000). Aproximadamente 2/3 das mulheres acometidas têm mais de 50 anos (DiSaia & Woodruff, 1990).

O potencial de evolução da neoplasia intra-epitelial da vagina (VAIN) é incerto e, nos últimos anos, tem ocorrido aumento na sua incidência, principalmente, em mulheres mais jovens atribuindo-se esse achado ao aumento da prevalência do HPV entre as populações (Singer & Monaghan, 1995). Cerca de 5% das NIC coexistem com VAIN (MacLean, 2003).

Entre os fatores de risco envolvidos nas neoplasias de vulva e vagina citam-se o HPV, a história de outros carcinomas no trato anogenital, a exposição à radiação ionizante (principalmente para tratamento de câncer cervical), ao tabagismo, ao dietilestibestrol (durante a vida intra-uterina) e a imunossupressão (Daling, 1992; Souen, 2000).

Segundo Hopkins (1993), os dois fatores etiológicos mais freqüentemente relacionados ao carcinoma de células escamosas da vagina são a idade avançada e as anormalidades das células escamosas do colo e da vulva.

Câncer de Pênis

Os tumores de pênis são raros, ocorrendo, entre estes, com maior frequência, os carcinomas, os tumores epiteliais benignos e o condiloma acuminado. O carcinoma de células escamosas é a lesão neoplásica mais importante do pênis, representando cerca de 90% das lesões malignas (Winderoff & Schottenfeld, 1996).

O câncer de pênis é uma patologia que ocorre mais frequentemente entre os 50 e 70 anos de idade, porém cerca de 22% dos homens acometidos têm menos que 40 anos de idade (Pow-Sang *et al.*, 2002).

As lesões iniciais apresentam evolução lenta, costumam aparecer na glândula ou face interna do prepúcio, próximo ao suco coronal e são indolores, enquanto não sofrem ulceração e infecção secundária (Cotran *et al.*, 2000). Essas alterações podem constituir-se desde displasias a até carcinoma *in situ*, e costumam ser agrupadas como “neoplasia intra-epitelial peniana” (PIN) (Stevens & Lowe, 2000).

São três as lesões da genitália externa masculina que têm características histológicas de carcinoma *in situ*, havendo controvérsia sobre a possibilidade de serem um único distúrbio subjacente ou serem entidades clínicas distintas: doença de Bowen, eritroplasia de Queyrat e papulose bowenóide, tendo sido as três associadas à infecção pelo HPV (Cotran *et al.*, 1999).

Fonseca e colaboradores (2000), em um estudo epidemiológico realizado no Estado do Pará, observaram que o tempo decorrido entre o aparecimento da lesão no pênis e o diagnóstico do tumor foi maior que 7 meses em 80% dos casos.

A distribuição geográfica deste tumor é desigual entre os grupos raciais e nos diferentes países.

Em países desenvolvidos, o câncer de pênis é uma doença rara, representando menos que 1% dos tumores malignos em homens, raramente ultrapassando uma taxa de incidência de 1/100.000 (WHO, 1990). Em algumas partes da Ásia, África e América do Sul, entretanto, esta neoplasia pode representar de 10 a 20% das neoplasias do homem (Cotran *et al.*, 2000).

Em um estudo que analisou a incidência desse tumor em diferentes países, Rubin e colaboradores (2001) observaram as maiores taxas de incidência em Uganda (4,4/100.000 homens) e no Paraguai (4,2/100.000 homens).

Nos Estados Unidos, no período de 1986-1990, a taxa média anual de incidência padronizada por idade foi de 0,7/100.000 e a taxa de mortalidade foi 0,2/100.000 (Wideroff & Schottenfeld, 1996).

Muir e colaboradores (1987) verificaram as mais altas taxas padronizadas de incidência de câncer de pênis em Fortaleza (1978-1982) 5,4/100.000; Recife (1980) 7,9/100.000; Porto Alegre (1979) 1,2/100.00, e São Paulo 2,5/100.000. No mesmo estudo, as taxas mais baixas registradas foram em Israel (0,2/100.000) e no Kuwait (0,1/100.000).

No Brasil, a incidência do câncer de pênis varia de região para região, podendo representar até 17% de todas as neoplasias do sexo masculino (Brumini, 1982).

Barbosa e colaboradores (1984), em um estudo realizado na Bahia, levantaram 811 casos de câncer de pênis no período de 1952-1983, concluindo que essa era uma neoplasia freqüente naquele Estado.

O RCBP de Manaus registrou, em 1999, taxa padronizada de incidência de 4,17/100.000 homens.

Li e co-autores (1982), estudando a mortalidade por câncer e outras causas de óbito na população da China, no período de 1973-1975, constataram que os tumores de pênis foram responsáveis por cerca de 4.000 mortes/ano, apresentando uma taxa padronizada de mortalidade de 0,64/100.000 homens.

Não estão ainda totalmente estabelecidos os fatores de risco envolvidos na carcinogênese do pênis.

O tabagismo e as doenças sexualmente transmissíveis, como o Herpes e o HPV, têm sido implicados na etiologia do carcinoma de células escamosas do pênis (Daling *et al.*, 1992; Bezerra *et al.*, 2001). Os processos inflamatórios facilitam a infecção pelo HPV, que necessita de solução de continuidade para a sua penetração (Hillman *et al.*, 1993). Condições de imunossupressão têm sido também associadas a essa neoplasia (Epstein, 1990).

Alguns estudos epidemiológicos consideram a presença de prepúcio como um fator etiológico importante. A fimose e a higiene genital precária estão fortemente associadas ao carcinoma invasivo do pênis, possivelmente por predispor a ação sinérgica do HPV com bactérias como a *Mycobacterium smegmatis* (Boon *et al.*, 1989; Brinton, 1991; Majewski & Jablonska, 1997).

O câncer de pênis é mais comum em populações onde não existe a prática da circuncisão rotineira, sendo raramente visto em judeus e muçulmanos, que são usualmente circuncisados na infância (IARC, 1990). A circuncisão estaria associada à melhor higiene genital, com conseqüente diminuição da exposição a carcinógenos que poderiam concentrar-se no esmegma e da probabilidade de infecção pelo HPV (Holly *et al.*, 1993).

Em estudo realizado em Bali, Boon e co-autores (1989) observaram que a população não muçulmana apresentava alta prevalência de fimose, e que o carcinoma de pênis era encontrado em uma população mais jovem (idade média de 49,3 anos) do que em países desenvolvidos. Segundo os autores, esses resultados poderiam indicar que, fatores que impedem a higiene após o coito, são relevantes no processo de carcinogênese do HPV em ambos os sexos.

Ornellas e colaboradores (1994) avaliaram 414 casos de câncer de pênis, atendidos no Instituto Nacional do Câncer (INCA), entre 1960 e 1987. Na população de estudo, a idade média foi de 56 anos (23 a 91 anos): 68% eram brancos e 6,3% tinham feito circuncisão na vida adulta. Segundo os autores, essa medida, quando realizada nesta fase da vida, oferece pouca ou nenhuma proteção contra o desenvolvimento de carcinoma de pênis.

Maden e co-autores (1993) conduziram um estudo caso-controle no Estado de Washington, EUA, observando uma estimativa de risco relativo de 9,4 para indivíduos com história de erupção no pênis e de 3,9 para aqueles com história de lesão no órgão. A estimativa de risco observada foi 3,2 vezes maior para homens que não haviam feito circuncisão e 3 vezes maior para homens que haviam feito circuncisão após o período neonatal. Entre fumantes, a estimativa de risco foi 2,8 vezes maior em relação aos que jamais tinham fumado.

A presença do DNA do HPV foi evidenciada em tumores de pênis através dos exames de biologia molecular, em alguns estudos, sendo os tipos 16 e 18 aqueles mais freqüentemente associados (Mello *et al.*, 1992; Sarkar *et al.*, 1992).

HPV e Câncer

O Papilomavírus humano (HPV) é um vírus com dupla fita de DNA, epiteliotrófico, cujo capsídeo de 55 nm encerra genoma circular contendo cerca de 8.000 pares de bases, originalmente classificado em conjunto com os poliomavírus, formando um grupo taxonômico único chamado *Papovaviridae*. Atualmente, esse vírus foi separado em um grupo distinto, devido a diferenças de organização do genoma, do tamanho dos vírions e dos padrões de replicação molecular (Chiffman, 1996).

Tem sido crescente o interesse em pesquisar estes vírus em amostras de esfregaços cervicais, biópsias e peças cirúrgicas, através de exames de biologia molecular que permitem detectar o DNA do HPV no trato genital inferior, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), a hibridização molecular *in situ* (HIS) e a captura híbrida. Dessa forma, já são conhecidos mais de 90 tipos de HPV e, no mínimo, 25 deles podem infectar o ânus e a genitália (Parellada *et al.*, 1998).

A infecção genital pelo HPV é considerada a doença viral sexualmente transmissível mais prevalente em mulheres jovens sexualmente ativas (Ho *et al.*, 1998; Reeves *et al.*, 1987). Há evidências de que a maioria dessas infecções seja transitória, com duração média de 8 a 10 meses e, que, somente mulheres com infecção persistente por HPV terão um risco maior de evoluir para lesão cervical (Ho *et al.*, 1995; Richardson *et al.*, 2003).

A prevalência do HPV varia entre 30 a 50% nas diferentes regiões do mundo, sendo a incidência anual de 10 a 15% (Okada *et al.*, 2000). A prevalência é alta até os 30 anos de idade e declina para 5 a 10% nas mulheres acima de 30 anos (Melkert *et al.*, 1993). Os exames de biologia molecular permitiram descobrir que esses vírus podem estar presentes em portadores assintomáticos, assim como em pacientes com câncer invasivo.

Evander (1995), em um estudo de coorte com 276 mulheres de 19 a 25 anos, em que a pesquisa do HPV foi realizada através da técnica de reação de polimerase em cadeia (PCR), observou que a infecção era flutuante durante um intervalo de 2 anos e, que, em 80% das mulheres houve regressão, sendo encontrados os HPVs 16 e 18 naquelas com infecção persistente.

Reeves e co-autores (1987), em um estudo caso-controle, analisaram as relações entre HPV e câncer cervical na América Latina (Panamá, Costa Rica, Bogotá e Cidade do México).

Em 46 casos de câncer invasivo do colo e 51 controles, encontraram em 91% dos casos e em 63% dos controles, a presença de DNA do HPV, através da técnica de hibridização *in situ* do DNA. O DNA do HPV 16 ou 18 foi encontrado em 67% dos casos e 43% dos controles ($p=0,02$).

Bosh e colaboradores (1995), após avaliarem mais de 1000 amostras de 32 hospitais em 22 países da Europa, Ásia, América (Norte, Central e Sul) e África, através da PCR, evidenciaram a presença do HPV em 93% dos tumores de colo uterino, não tendo sido observado diferença significativa, entre os países, dos casos HPV positivos. Em um estudo posterior dos casos classificados como negativos utilizando PCR associada à sorologia, Walboomers e colaboradores (1999) constataram que a prevalência do HPV era de fato de 99,7% nos carcinomas de cérvix, tendo sido subestimada a sua prevalência no estudo anterior.

As formas conhecidas de transmissão do HPV são a sexual, a não sexual e a materno-fetal (Okada *et al.*, 2000). A via sexual é a mais freqüente forma de contágio, apresentando infectividade em torno de 60%, após um único contato sexual (Perez *et al.*, 2000). A via não sexual diz respeito as fômites presentes em roupas íntimas, toalhas, instrumental ginecológico, etc., pois, embora não seja conhecido o período de tempo em que o vírus permanece viável fora do organismo, admite-se que a transmissão seja possível por curto período. A via não sexual inclui também a transmissão direta, a interpessoal e a auto-inoculação em que o indivíduo se reinfecta a partir de outro foco. A transmissão materno-fetal ou vertical diz respeito ao período gestacional, intra e periparto, que raramente poderia levar à infecção com doença evidente em região genital do recém-nascido. O aspecto que mais chama a atenção na transmissão vertical é a incidência do papiloma de laringe, que tem comportamento local recidivante, sendo, nesse caso, mais freqüentes os HPV's 6 e 11 (Marone & Gusmão, 2000).

É consenso que a infecção por HPV isoladamente não é suficiente para induzir progressão para neoplasia invasora no colo de útero, sendo necessária a presença de outros fatores, que vão agir sinergicamente com o vírus para levar a alterações, tais como: fumo, gestação, outras infecções virais, HIV (Kjellberg *et al.*, 2000; Hawes *et al.*, 2003). A história natural da infecção pelo HPV pode ser modificada por alteração do período de latência ou potencialização da ação do vírus e a evolução vai depender da capacidade do sistema imunológico em eliminar ou suprimir a expressão viral (Ho *et al.*, 1995; Pontén *et al.*, 1995). A resposta à infecção depende principalmente do tipo viral, da suscetibilidade do hospedeiro e da presença de co-fatores; acredita-se que menos de 2% das lesões HPV induzidas evoluem para invasão (Silva, 2002).

Entre os co-fatores que influenciam direta ou indiretamente na integração de determinados tipos de HPV (principalmente os 16 e 18) ao genoma humano, para levar à formação de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo de útero, tem grande importância: a condição imunológica do hospedeiro, infecções pelo Herpes Simples Tipo II, HIV e Clamídia; o fumo; a deficiência das vitaminas A e C e do β -caroteno, entre outros, podem interagir com o HPV, potencializando a ação do vírus na célula hospedeira e facilitando o desenvolvimento dos processos de carcinogênese (Pinto *et al.*, 2002).

O papiloma vírus humano (HPV) é fator causal da oncogênese do trato genital inferior (Shah, 1992; Walboomers *et al.*, 1999). Ele está presente tanto no carcinoma espinocelular e no adenocarcinoma do colo uterino como nos carcinomas de vulva e de vagina (Carvalho *et al.*, 1999).

Barraso e colaboradores (1987) evidenciaram o HPV em 60% (36) das lesões penianas de parceiros de mulheres com neoplasia intra-epitelial cervical, tendo sido detectados os HPV's 16 e 33, quase exclusivamente, nos casos de neoplasia intra-epitelial do pênis. Os HPV's 16, 33, além do 18, também têm sido encontrados em casos de neoplasia de vulva (Majewski & Jablonska, 1997).

Mello e co-autores (1992), em um estudo realizado no Norte do Brasil, encontraram o DNA do HPV em 50% das amostras de cânceres do trato anogenital. Os HPV's 6 e 11 foram encontrados em tumores de pênis, do colo do útero e região perianal, enquanto os tipos 16 e 18 foram encontrados somente nos casos de câncer cervical.

Eluf-Neto e colaboradores (1994), em um estudo de caso controle em São Paulo, com amostras da cérvix coletadas com espátulas e escova cervical, encontraram, através da técnica de PCR, uma positividade de 84% para o DNA do HPV no grupo de mulheres com câncer de colo uterino (199 casos) e em apenas 17% dos controles (225).

As relações entre o câncer de pênis e o HPV ainda não estão totalmente esclarecidas, uma vez que uma parcela desses tumores é negativa para o vírus, podendo esse resultado ser resultante da infecção por algum tipo ainda não identificado de HPV ou da baixa sensibilidade dos métodos utilizados (Magewisk & Jablonska, 1997; Culkin & Beer, 2003). Tem sido levantada a possibilidade de que tanto o pênis quanto a uretra e a próstata possam atuar como reservatório para o vírus (Dôres, 2002).

A ocorrência de uma correlação positiva entre as neoplasias de pênis e o do colo uterino tem sido descrita em diferentes populações, assim como a presença destes dois tumores em casais (Goldberg *et al.*, 1979; Cartwright & Sinson, 1980; Li *et al.*, 1982; Barraso *et al.*, 1987). A neoplasia do colo uterino é considerada uma doença sexualmente transmissível, apresentando evidências claras de transmissibilidade pessoa-pessoa (Lessa, 1998).

Li e co-autores (1982), em estudo realizado na China, observaram uma correlação positiva ($r = 0,41$) entre as taxas padronizadas de mortalidade por câncer de pênis e colo uterino.

McCance e colaboradores (1986) investigaram a associação entre os tipos de HPV nos carcinomas de pênis e de colo do útero na cidade do Recife. Tanto os homens quanto as mulheres que participaram do estudo eram, principalmente, da área rural. As amostras biológicas dos homens eram provenientes da amputação do pênis e as das mulheres foram retiradas após histerectomia. O HPV 16 (49%) e o HPV 18 (9%) foram encontrados no carcinoma de pênis. O HPV 16 também foi encontrado no carcinoma de colo uterino em 40% dos casos.

Hemminki e Dong (2000), analisando 9,6 milhões de indivíduos do Banco de dados *Family-Cancer* da Suíça, no período de 1958 a 1996, identificaram 313.602 homens com câncer, dos quais 6.839 (2,18%) tinham esposas que apresentaram câncer do colo de útero *in situ* e 2.813 (0,9%) eram maridos de mulheres com diagnóstico de câncer invasivo do colo. No grupo cujas mulheres tiveram câncer *in situ*, foi observada SIR de 1,30 (IC 95% 0,91-1,77) para câncer de pênis. Essa relação foi mais alta para os maridos que apresentaram câncer de ânus (SIR 3,60) e pulmão (SIR 2,08). No grupo cujas esposas tiveram carcinoma invasivo, a SIR para câncer anal foi 4,06 e para tumor de bexiga de 4,48.

Apesar da alta incidência do câncer de pênis e do câncer de colo uterino na Região Norte do Brasil, são raros os estudos epidemiológicos que buscaram analisar as possíveis relações entre essas neoplasias.

No Quadro 3 estão relacionados alguns dados dos Registros de Base Populacional do Brasil, onde pode ser observado que, em geral, as localidades que apresentam as mais altas taxas de incidência de câncer do colo do útero registram, também, as maiores incidências de neoplasias de pênis.

Quadro 3: Taxas de incidência padronizadas por idade de câncer do colo de útero e de pênis por 100.000 habitantes em capitais brasileiras selecionadas.

Localidades	Câncer do colo do útero	Câncer de pênis e outros órgãos genitais masculinos
Manaus, 1999	63,71	4,17
Belém, 1996-1998	34,65	1,18
Fortaleza, 1996	35,62	3,44
São Paulo, 1997-1998	21,04	2,22
Porto Alegre, 1993-1997	19,73	1,18
Goiânia, 1996-2000	41,38	3,52

Fonte: Registros Câncer de Base Populacional (MS/INCA, 2003).

JUSTIFICATIVA

A incidência do carcinoma cervical varia nas diferentes populações, refletindo a exposição aos fatores de risco e o nível de abrangência dos programas de rastreamento regionais. As taxas de mortalidade apresentam valores bem mais baixos que as taxas de incidência, por tratar-se de doença de evolução lenta, que possibilita ações de prevenção do carcinoma invasor. Entretanto, no mundo, em torno de 51% das mulheres morrem acometidas por esta doença.

Segundo o relatório anual da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON) de 2001, o câncer do colo uterino foi responsável por cerca de 58% de todas as neoplasias diagnosticadas no sexo feminino no Amazonas.

A infecção genital pelo papiloma vírus humano (HPV) é considerada a doença viral sexualmente transmissível mais prevalente em mulheres jovens sexualmente ativas (Ho *et al.*, 1998). Esse vírus é fator causal da oncogênese do trato genital inferior, estando relacionado tanto ao desenvolvimento de câncer do colo uterino, como aos carcinomas de vagina e vulva (Shah, 1992; Walboomers *et al.*, 1999). Alguns estudos epidemiológicos têm associado a presença do HPV ao câncer de pênis e aos tumores ano-retais (Goldberg, 1979; Li *et al.*, 1982; Gal, 1987; Friesch, 1997).

A importância da realização deste estudo está, portanto, relacionada à alta ocorrência de câncer nessas duas localizações anatômicas na Região Norte e, no Amazonas em particular, onde os tumores de colo uterino correspondem à primeira causa de morte por neoplasia na população feminina. Tendo em vista que Manaus registra mais de 80% dos óbitos por esta localização de câncer ocorridos no Estado do Amazonas, é de considerar-se que a capital represente um espaço crítico de produção e reprodução da doença nessa região.

OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Descrever o padrão de mortalidade por câncer de útero, de vagina/vulva e de pênis, em Manaus, no período 1982-2001 e verificar a existência de possíveis correlações entre as taxas de mortalidade destas neoplasias.

Objetivos Específicos

1. Realizar uma análise descritiva da distribuição da mortalidade por câncer de útero (colo, corpo e porção não especificada) em Manaus, no período de 1982-2001.

2. Descrever a distribuição da mortalidade por câncer de vagina e vulva em Manaus, no período de 1982-2001.

3. Descrever a distribuição da mortalidade por câncer de pênis em Manaus, no período de 1982-2001.

4. Descrever a distribuição da mortalidade por tumores do trato genital inferior (útero, vagina/vulva, pênis, reto/ânus), por sexo, segundo a divisão da cidade de Manaus em zonas e áreas, no período de 1997-2001.

5. Determinar as correlações entre as taxas de mortalidade por neoplasias do trato genital inferior de diferentes áreas de Manaus, no período de 1997-2001.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo epidemiológico descritivo, com o objetivo de determinar o padrão de mortalidade por neoplasias de útero (colo, corpo e porção não especificada), vagina/vulva e pênis no município de Manaus, no período de 1982 a 2001 e analisar possíveis correlações existentes entre as taxas de mortalidade por neoplasias do trato genital inferior (útero, vagina/vulva, pênis, reto/ânus) das diferentes áreas da cidade de Manaus, no quinquênio 1997-2001.

Fontes de dados

Foram utilizados os dados de mortalidade da Secretaria Estadual de Saúde (SES) Amazonas e do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde (2003) para selecionar os óbitos que tiveram como causa básica as neoplasias de colo uterino, útero porção não especificada, corpo de útero, vagina/vulva e pênis, ocorridos em residentes de Manaus, no período de estudo.

Considerou-se óbito por câncer do colo do útero, útero porção não especificada, corpo de útero, vagina/vulva e pênis aqueles codificados pela 9.^a Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID 9), no período 1982-1995 com os códigos 179, 180.0 a 180.9, 182.0 a 182.8, 184.0 a 184.4 e 187.1 a 187.9, respectivamente, e, no período 1996-2001, pelo CID 10, com os códigos C53, C55, C54, C51/C52 e C60, respectivamente.

Para o estudo correspondente ao período 1997-2001 foram também selecionados no Sistema de Mortalidade da SES – Amazonas, todos os óbitos, em ambos os sexos, cuja causa básica foi o câncer de reto ou ânus (códigos C20 e C21, no CID 10). Para esse último quinquênio, foi obtida a distribuição dos óbitos pelas neoplasias estudadas, segundo os diferentes bairros da cidade de Manaus.

As informações sobre a população residente de Manaus foram obtidas a partir dos Censos Demográficos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) dos anos de 1980, 1991 e 2000 e, para os anos intercensitários, foram utilizadas as estimativas populacionais disponibilizadas (DATASUS, 2003). As informações sobre a população residente por sexo, segundo bairros de Manaus, em 2000, foram obtidas a partir do IBGE e FIOCRUZ.

A atual divisão geográfica de Manaus (Anexos 1 e 2), instituída através do Decreto n.º 2.924, de 7 de agosto de 1995, agrupa os bairros da cidade em 6 zonas: Norte, Sul, Centro-Sul, Leste, Oeste e Centro-Oeste (IMPLAN, 1999).

Com o objetivo de estudar os padrões espaciais da mobilidade residencial e da localização inicial do migrante na capital, Ribeiro Filho (1999) propôs a divisão da cidade de Manaus em áreas (central e periferias imediata, intermediária e distante). Ao definir a área central, o autor levou em consideração vários conceitos sobre crescimento urbano, dentre eles, que as cidades crescem do centro em direção para a periferia, sendo o centro a área mais velha da cidade, com seu espaço já congestionado. Quanto às periferias, foram considerados os conceitos de renda da terra, distância, segregação urbana e o conteúdo social (Anexo 3).

Levino (2001) propôs uma subdivisão das áreas periféricas, em A e B, em que A corresponde a áreas periféricas ocupadas por bairros com melhor infra-estrutura urbana e populações com nível socioeconômico diferenciado, enquanto B corresponde àquelas ocupadas por bairros com deficiente infra-estrutura urbana e sanitária e habitados por populações de baixo nível socioeconômico. Com base nessa subdivisão, a cidade de Manaus teria as seguintes áreas: área central, periferia imediata A, periferia imediata B, periferia intermediária A, periferia intermediária B, periferia distante A e periferia distante B (Anexo 4).

A proporção de homens e mulheres residentes em cada bairro de Manaus em 2000 foi utilizada como base para o cálculo de uma estimativa da população masculina e feminina residente por bairro no período 1997-2001. A partir da população masculina e feminina estimada para cada bairro, obteve-se o número de habitantes de cada sexo residente nas diferentes zonas e áreas da cidade de Manaus no período referido.

Análise dos dados

Foram calculadas as taxas de mortalidade por neoplasias de útero (colo de útero, útero porção não especificada, corpo de útero), vagina/vulva e pênis, segundo faixa etária, em períodos de 5 anos (1982-1986; 1987-1991; 1992-1996; 1997-2001), visando minimizar possíveis variações temporais. Os grupos etários utilizados foram menores de 20, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 e 70 anos ou mais.

Foram obtidas taxas padronizadas de mortalidade para as localizações de câncer referidas, utilizando-se como padrão a população mundial (Segi, 1960).

Analisou-se a evolução das taxas padronizadas de mortalidade pelas diferentes neoplasias de interesse deste trabalho, em Manaus, no período de estudo, assim como das taxas específicas por faixa etária.

A seguir, foi analisada a distribuição das taxas médias brutas de mortalidade pelas neoplasias do trato genital inferior, segundo sua distribuição por zonas e áreas de Manaus, no período de 1997-2001. Foram calculadas as taxas médias brutas de mortalidade por sexo, segundo a divisão político-administrativa da cidade de Manaus (Zonas Sul, Centro-Sul, Leste, Oeste e Centro-Oeste) e por áreas, tendo como referência os estudos de Ribeiro (1999) e Levino (2001). Para testar a significância estatística das diferenças de magnitude das taxas de mortalidade nas zonas e áreas de Manaus, utilizou-se o teste de Wilcoxon (Siegel, 1975).

Foi avaliada a existência de correlação entre as taxas de mortalidade por neoplasias do trato genital inferior das diferentes áreas de Manaus, no período 1997-2001, através do coeficiente de correlação de Pearson (Hoel, 1981), sendo apresentados os respectivos intervalos de confiança de 95%.

Para análise dos dados foram utilizados os softwares Excel 2000 e SPSS 9.0.

RESULTADOS

Tabela 1: Taxas padronizadas* de mortalidade por câncer do trato genital inferior por 100.000 mulheres, em Manaus-AM. 1982-2001.

Período	Localização anatômica					
	**útero (todas as localizações)	colo do útero	útero porção não especificada	colo e útero porção não especificada	corpo do útero	vagina e vulva
1982-1986	26,60	17,67	8,13	25,80	0,8	1,15
1987-1991	24,01	14,80	8,61	23,41	0,6	0,26
1992-1996	25,79	15,26	9,65	24,92	0,9	0,88
1997-2001	26,38	19,42	6,26	25,82	0,6	0,37

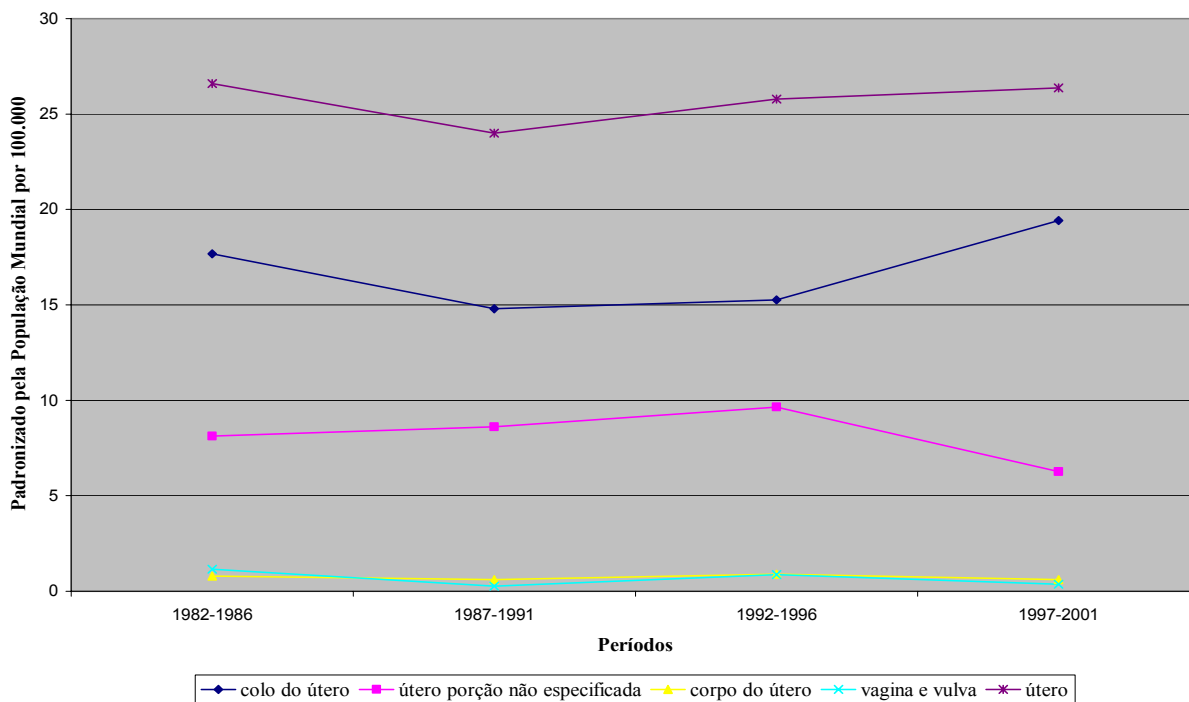
*Padronizado pela população mundial.

** colo, corpo e porção não especificada do útero.

Fonte: (1) SIM/SES/MS, 2003.

(2) IBGE – Censo Demográfico.

Figura 1: Taxas padronizadas de mortalidade por neoplasias do trato genital inferior por 100.000 mulheres, em Manaus-AM. 1982-2001.



Fonte: (1) SIM/SES/MS, 2003.

(2) IBGE – Censo Demográfico.

A Tabela e Figura 1 apresentam a distribuição das taxas de mortalidade por câncer do trato genital inferior em mulheres residentes em Manaus, no período de 1982 a 2001. A análise das taxas de mortalidade para o conjunto das neoplasias de útero evidencia a estabilidade dos valores ao longo da série. Observa-se que o câncer do colo de útero apresentou taxas de maior magnitude nos períodos estudados, seguindo-se as taxas de útero porção não especificada. Verifica-se que o aumento das taxas de mortalidade por câncer de colo de útero, no último quinquênio, correspondeu a uma diminuição nos valores das taxas para porção não especificada. Ao analisar em conjunto a mortalidade dessas duas localizações, pode ser observada uma estabilidade das taxas nos diferentes quinquênios, com os valores mais elevados, e praticamente similares, ocorrendo no primeiro e no último período.

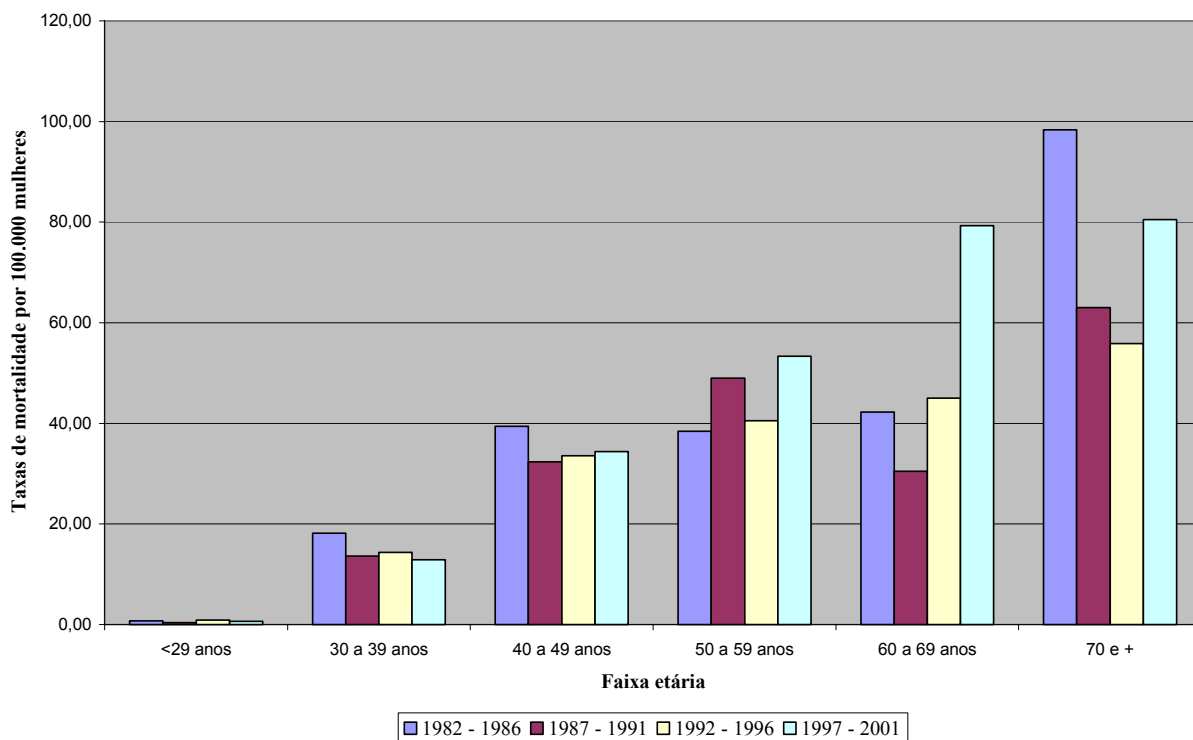
Taxas padronizadas de mortalidade com menores magnitudes e relativamente constantes foram observadas, ao longo da série, para as neoplasias do corpo do útero, com valores entre 0,9 e 0,6 /100.000 mulheres. Os valores das taxas padronizadas de mortalidade por neoplasias de vagina e vulva apresentaram oscilações no período 1982-2001, variando entre 1,15 e 0,26/100.000.

Tabela 2: Taxas de mortalidade por câncer do colo do útero por 100.000 mulheres, segundo faixa etária, em Manaus-AM. 1982-2001.

Faixa etária	Períodos			
	1982-1986	1987-1991	1992-1996	1997-2001
< 30 anos	0,72	0,41	0,87	0,63
30 a 39 anos	18,13	13,58	14,33	12,87
40 a 49 anos	39,41	32,32	33,60	34,36
50 a 59 anos	38,43	48,98	40,56	53,38
60 a 69 anos	42,25	30,51	45,03	79,31
70 anos e +	98,32	62,97	55,84	80,55

Fonte: (1) SIM/SES/MS, 2003.
 (2) IBGE – Censo Demográfico.

Figura 2: Taxas de mortalidade por câncer de colo de útero por 100.000 mulheres, segundo faixa etária, em Manaus-AM. 1982-2001.



Fonte: (1) SIM/SES/MS, 2003.
 (2) IBGE – Censo Demográfico.

Na Tabela 2 e na Figura 2, pode observar-se a distribuição das taxas de mortalidade por câncer de colo do útero, segundo a faixa etária, em mulheres residentes em Manaus. Nas faixas etárias de 50-59 anos e 60-69 anos, as taxas sugerem aumento da mortalidade no período 1982-2001. O grupo de idade de 70 anos ou mais apresentou as taxas de maior magnitude na série analisada, sendo os valores mais extremos (98,32 e 80,55/100.000 mulheres) observados, respectivamente, nos quinquênios inicial e final da série. Verifica-se que, embora tenha ocorrido um declínio na magnitude das taxas de mortalidade das mulheres de 30 a 39 anos, ao longo do período de estudo, os valores dessas taxas na faixa etária de 40-49 anos representam mais que o dobro daqueles observados entre mulheres de 30 a 39 anos.

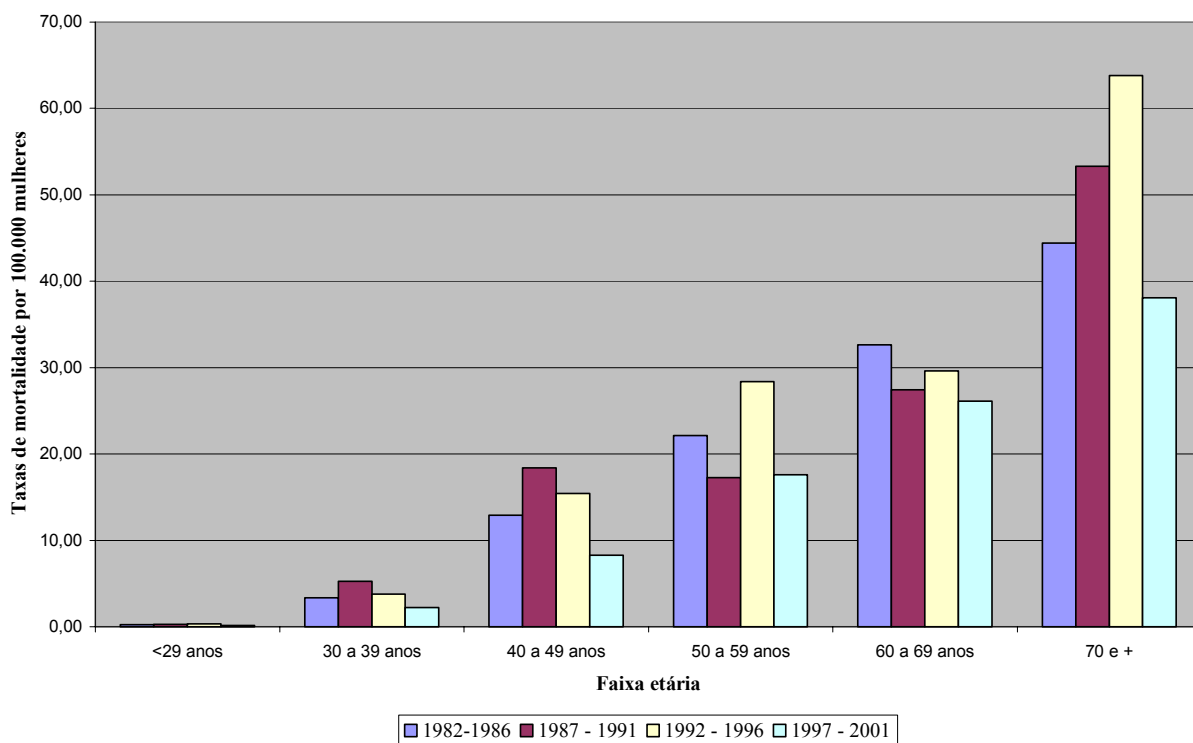
Não houve óbito registrado por câncer de colo de útero entre mulheres menores de 20 anos no período analisado.

Tabela 3: Taxas de mortalidade por câncer de útero porção não especificada por 100.000 mulheres, segundo faixa etária, em Manaus-AM. 1982-2001.

Faixa etária	Períodos			
	1982-1986	1987-1991	1992-1996	1997-2001
< 30 anos	0,21	0,30	0,31	0,14
30 a 39 anos	3,37	5,25	3,77	2,21
40 a 49 anos	12,90	18,39	15,44	8,26
50 a 59 anos	22,13	17,29	28,39	17,58
60 a 69 anos	32,65	27,46	29,59	26,09
70 anos e +	44,40	53,28	63,82	38,08

Fonte: (1) SIM/SES/MS, 2003.
 (2) IBGE – Censo Demográfico.

Figura 3: Taxas de mortalidade por câncer de útero porção não especificada por 100.000 mulheres, segundo faixa etária, em Manaus-AM. 1982-2001.



Fonte: (1) SIM/SES/MS, 2003.
 (2) IBGE – Censo Demográfico.

Quanto à distribuição das taxas de mortalidade por câncer de colo de útero porção não especificada, pode verificar-se que seu comportamento é bastante similar àquele apresentado para colo de útero. As taxas de maior magnitude são observadas no grupo etário de 70 anos ou mais, e os grupos mais jovens apresentam magnitude mais reduzida. Entretanto, ao contrário do que foi observado para câncer de colo de útero, verifica-se um declínio dos valores dessas taxas, em todos os grupos etários, no último quinquênio estudado (Tabela 3 e Figura 3).

Tabela 4: Taxas de mortalidade por câncer de corpo de útero por 100.000 mulheres, segundo faixa etária, em Manaus-AM. 1982-2001.

Faixa etária	Períodos			
	1982-1986	1987-1991	1992-1996	1997-2001
< 40 anos	0,00	0,05	0,00	0,00
40 a 49 anos	0,72	0,56	0,45	0,66
50 a 59 anos	3,49	0,96	1,62	1,26
60 a 69 anos	3,84	3,05	3,86	1,04
70 anos e +	3,17	4,84	9,97	7,32

Fonte: (1) SIM/SES/MS, 2003.
(2) IBGE – Censo Demográfico.

Na Tabela 4, as maiores taxas de mortalidade por neoplasia do corpo do útero, ao longo da série, são observadas no grupo de 70 anos e mais, cujo valor, no último quinquênio, foi pouco mais que o dobro daquele observado em 1982-1986. O fenômeno inverso pode ser verificado nas faixas etárias de 40 a 69 anos, onde ocorre um declínio das taxas de mortalidade por câncer do corpo do útero no período de estudo.

As taxas de mortalidade por câncer de vagina e vulva, segundo faixa etária, são apresentadas na Tabela 5. Essas taxas apresentam grande oscilação no período de estudo nos diferentes grupos etários. Observam-se taxas de mortalidade de maior magnitude no grupo de mulheres com 70 ou mais anos de idade, com aparente redução nos anos finais da série.

Tabela 5: Taxas de mortalidade por câncer de vagina e vulva por 100.000 mulheres, segundo faixa etária, em Manaus-AM. 1982-2001.

Faixa etária	Períodos			
	1982-1986	1987-1991	1992-1996	1997-2001
< 30 anos	0,00	0,12	0,05	0,00
30 a 39 anos	0,00	0,00	0,25	0,20
40 a 49 anos	0,72	0,00	1,36	0,33
50 a 59 anos	4,66	0,00	1,62	0,63
60 a 69 anos	1,92	0,00	3,86	1,04
70 anos e +	12,69	4,84	5,98	4,39

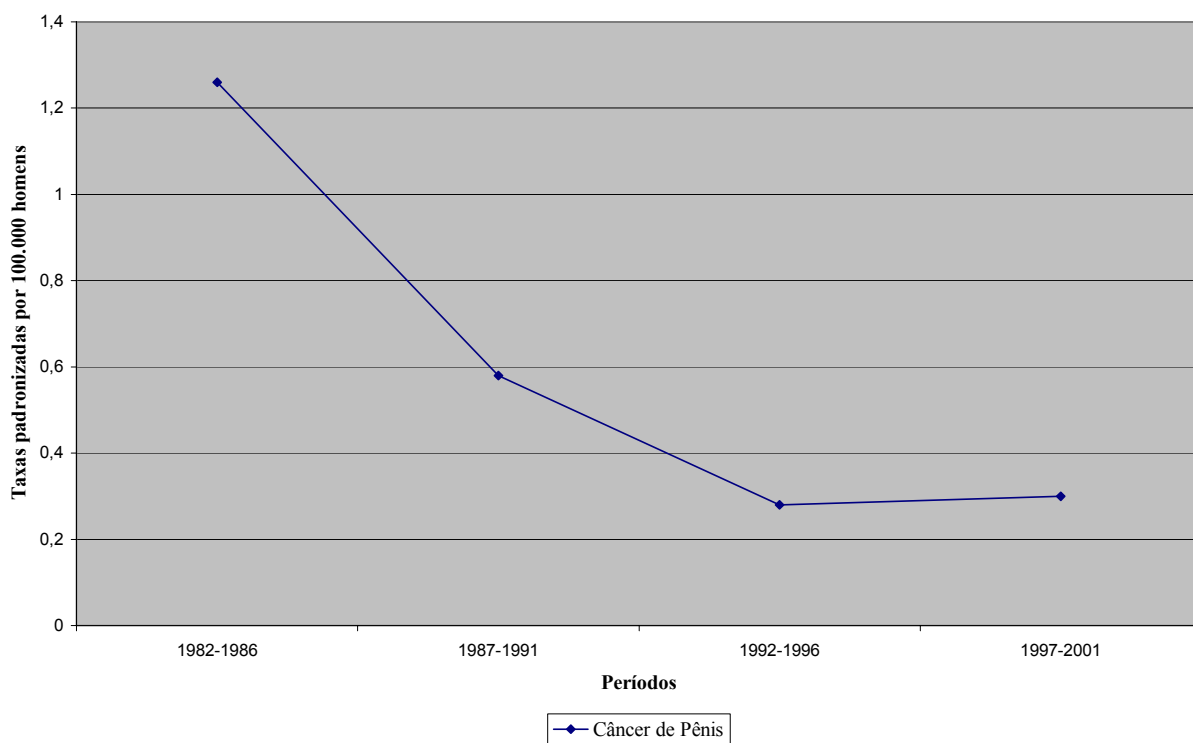
Fonte: (1) SIM/SES/MS, 2003.
(2) IBGE – Censo Demográfico.

Tabela 6: Taxas de mortalidade por câncer de pênis por 100.000 homens,* em Manaus-AM. 1982-2001.

Período	Câncer de Pênis
1982-1986	1,26
1987-1991	0,58
1992-1996	0,28
1997-2001	0,30

*Padronizado pela população mundial.
Fonte: (1) SIM/SES/MS, 2003.
(2) IBGE – Censo Demográfico.

Figura 4: Taxas padronizadas de mortalidade por câncer de pênis por 100.000 homens, em Manaus-AM. 1982-2001.



Fonte: (1) SIM/SES/MS, 2003.
(2) IBGE – Censo Demográfico.

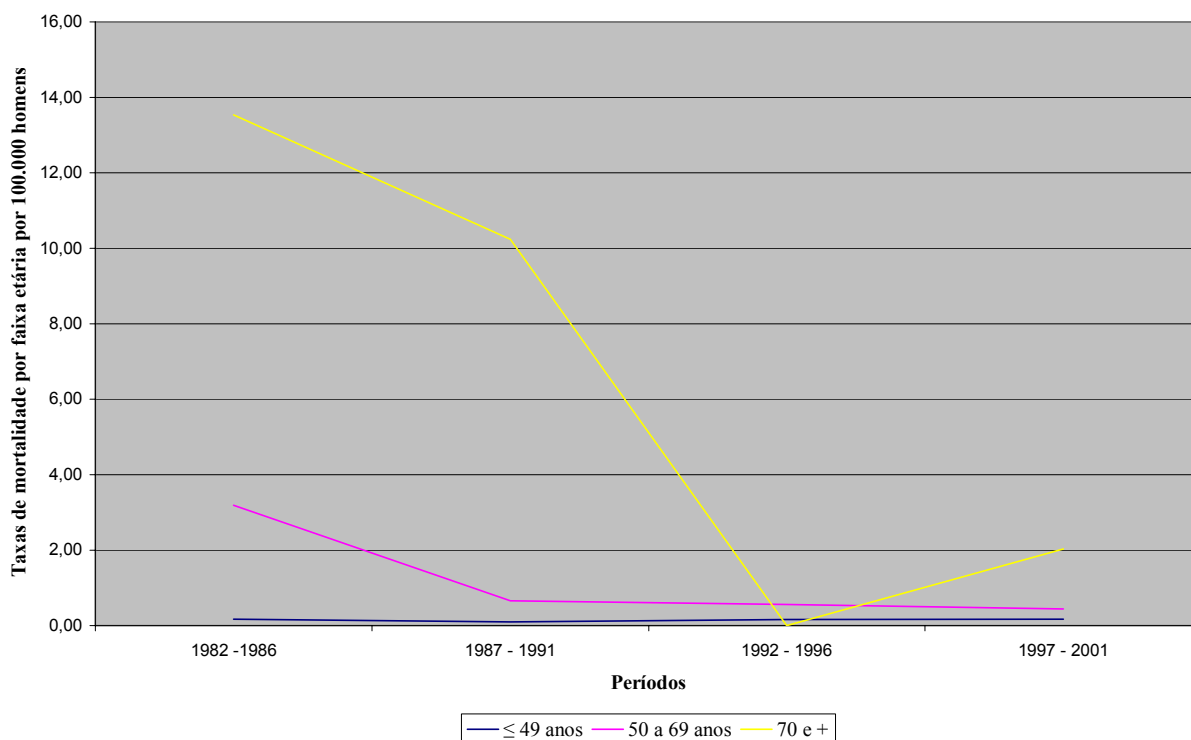
As taxas padronizadas de mortalidade por câncer de pênis (Tabela 6 e Figura 4) apresentaram um declínio acentuado até o período 1992-1996, com valores que variaram entre 1,26 e 0,28/100.000 homens. A partir deste período, as taxas mantiveram-se relativamente estáveis.

Tabela 7: Taxas de mortalidade por câncer de pênis por 100.000 homens, segundo faixa etária, em Manaus-AM. 1982-2001.

Faixa etária	Períodos			
	1982-1986	1987-1991	1992-1996	1997-2001
≤ 49 anos	0,18	0,10	0,16	0,17
50 a 69 anos	3,19	0,66	0,56	0,45
70 anos e +	13,54	10,24	0,00	2,03

Fonte: (1) SIM/SES/MS, 2003.
(2) IBGE – Censo Demográfico.

Figura 5: Taxas de mortalidade por câncer de pênis por 100.000 homens, segundo faixa etária, em Manaus-AM. 1982-2001.



Fonte: (1) SIM/SES/MS, 2003.
(2) IBGE – Censo Demográfico.

Pode observar-se que as taxas de mortalidade por câncer de pênis apresentam as maiores magnitudes nos grupos etários mais velhos (Tabela 7). Observam-se oscilações nos valores dessas taxas no período de estudo, possivelmente devido ao pequeno número de óbitos. Apesar disso, a análise por grupos etários permitiu verificar que o declínio observado na mortalidade por essa neoplasia no período 1982-1996 se deveu, principalmente, à diminuição acentuada nas taxas do grupo de 70 anos ou mais. No último quinquênio, pode observar-se uma elevação das taxas desse grupo etário. Na faixa de 50 a 69 anos, observa-se uma diminuição expressiva das taxas de mortalidade no primeiro quinquênio, e uma estabilização posterior, enquanto esses valores se mantiveram praticamente estáveis, ao longo da série, entre as faixas etárias menores de 50 anos (Tabela 7 e Figura 5).

Tabela 8: Taxas médias brutas de mortalidade (por 100.000), por diferentes localizações de câncer do trato anogenital, nos sexos masculino e feminino, segundo zonas da cidade de Manaus-AM. 1997-2001.

Localização anatômica	Zonas					
	Centro-Oeste	Centro-Sul	Leste	Norte	Oeste	Sul
*útero (todas as localizações)	17,46	13,06	13,62	10,75	18,39	17,65
colo do útero	14,13	9,87	10,47	8,10	15,23	12,03
corpo do útero	0,28	0,64	0,13	0,16	0,00	0,65
Útero porção não especificada	3,05	2,55	3,03	2,49	3,16	4,97
vagina e vulva**	0,28	0,32	0,25	0,16	0,00	0,13
reto/ânus e canal anal feminino	2,22	3,19	0,88	0,78	4,27	2,75
Reto feminino	2,22	3,19	0,63	0,62	3,71	2,62
ânus e canal anal feminino	0,00	0,00	0,25	0,16	0,56	0,13
pênis**	0,00	0,00	0,13	0,32	0,39	0,29
reto/ânus e canal anal masculino	2,38	0,71	0,38	0,65	1,17	0,86
Reto masculino	2,08	0,71	0,25	0,48	1,17	0,57
ânus e canal anal masculino	0,30	0,00	0,13	0,16	0,00	0,29

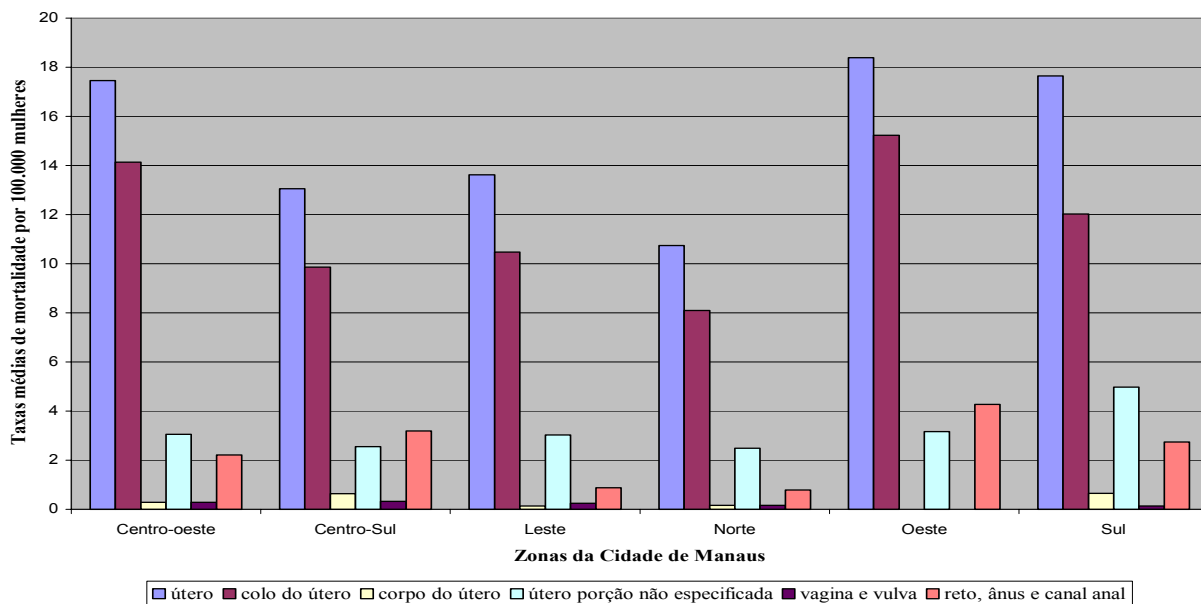
* colo, corpo e porção não especificada do útero.

** teste estatístico $p \leq 0,05$

Fonte: (1) SIM/SES/MS, 2003.

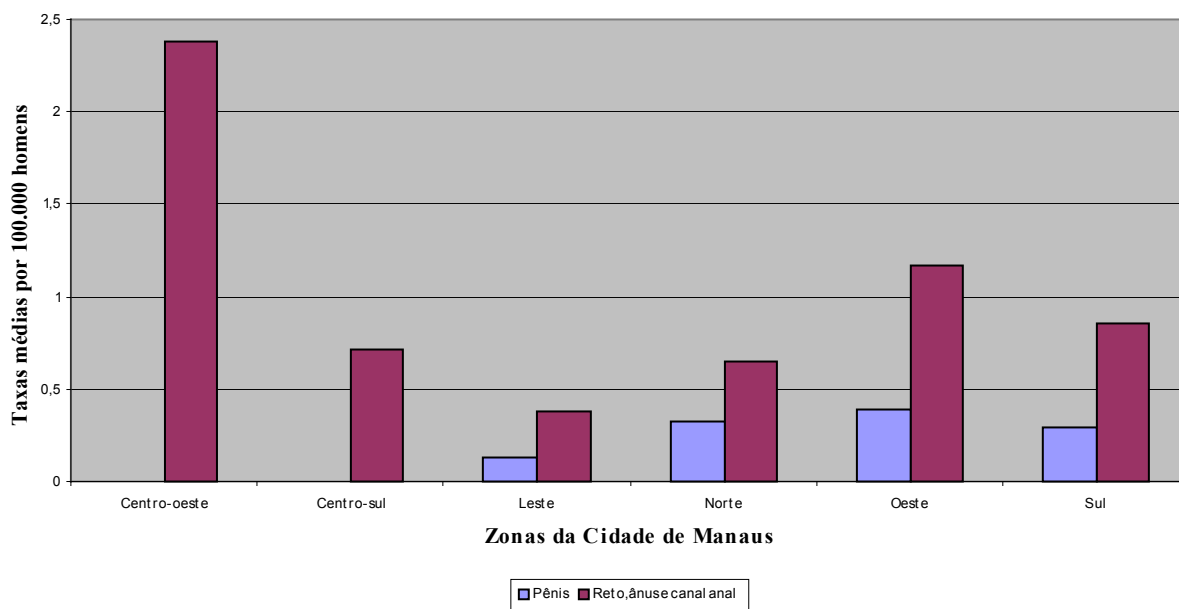
(2) IBGE – Censo Demográfico.

Figura 6: Taxas médias brutas de mortalidade (por 100.000), por diferentes localizações de câncer do trato anogenital no sexo feminino, segundo zonas da cidade de Manaus-AM. 1997-2001.



Fonte: (1) SIM/SES/MS, 2003.
(2) FIOCRUZ – AM.

Figura 7: Taxas médias brutas de mortalidade (por 100.000), por diferentes localizações de câncer do trato anogenital no sexo masculino, segundo zonas da cidade de Manaus-AM. 1997-2001.



Fonte: (1) SIM/SES/MS, 2003.
(2) FIOCRUZ – AM.

Na Tabela 8 e Figuras 6 e 7, pode observar-se a distribuição das taxas médias brutas de mortalidade por diferentes localizações de neoplasia do trato anogenital em mulheres e homens, segundo a divisão geopolítica por zonas da cidade de Manaus, no período 1997-2001.

Em relação às neoplasias do sexo feminino, verifica-se que os tumores de colo de útero foram responsáveis pelas maiores taxas de mortalidade em todas as zonas da cidade, com os valores mais elevados nas Zonas Oeste, Centro-Sul e Sul. A distribuição do câncer de porção não especificada do útero acompanha aquela da neoplasia de colo de útero, nas diferentes zonas da cidade, embora com magnitudes de taxas bem menores. Considerando as taxas de mortalidade para útero (todas as localizações), a diferença de magnitude observada entre as diferentes zonas da cidade se reduz, embora ainda permaneça estatisticamente significativa. As taxas de mortalidade mais elevadas para o câncer de reto/ânus e canal anal em mulheres foram verificadas nas Zonas Oeste e Centro-Sul. As taxas de mortalidade por câncer de reto variaram entre 3,71 e 2,62/100.000 mulheres nas zonas que apresentaram valores mais altos. As neoplasias de corpo de útero, vagina/vulva e ânus foram as localizações que apresentaram as menores magnitudes de taxas nas diferentes zonas da cidade.

Quanto ao sexo masculino, a análise da mortalidade por neoplasias de reto/ânus e canal anal evidencia a ocorrência das menores taxas nas Zonas Leste e Norte. A análise comparativa das taxas de tumores de reto e de ânus e canal anal indica que as primeiras apresentaram maiores magnitudes, com os valores mais altos nas Zonas Centro-Oeste e Oeste. Para câncer de pênis, todas as zonas apresentam taxas menores que 1/100.000 homens, sendo o valor mais alto observado na Zona Oeste (0,39/100.000).

Tabela 9: Taxas médias brutas de mortalidade (por 100.000), por diferentes localizações de câncer do trato anogenital, nos sexos masculino e feminino, segundo áreas da cidade de Manaus-AM. 1997-2001.

Localização anatômica	Áreas						
	Área central	P1A	P1B	P2A	P2B	P3A	P3B
Útero (todas as localizações)*	20,82	20,79	17,96	1,37	17,27	5,34	12,33
Colo do útero	12,01	15,84	13,55	0,96	13,63	0,00	9,53
corpo do útero	1,60	0,99	0,32	0,07	0,17	0,00	0,15
útero porção não especificada	7,21	3,96	4,10	0,33	3,47	5,34	2,65
Vagina e vulva	0,00	0,00	0,32	0,07	0,00	0,00	0,23
reto/ânus e canal anal feminino**	4,00	4,95	1,58	0,30	3,31	0,00	0,83
reto feminino	4,00	4,95	1,58	0,30	2,89	0,00	0,68
ânus e canal anal feminino	0,00	0,00	0,00	0,00	0,41	0,00	0,15
Pênis	0,94	0,00	0,00	0,00	0,35	0,00	0,15
reto/ânus e canal anal masculino	0,94	1,15	0,70	0,12	1,31	4,94	0,46
reto masculino	0,94	1,15	0,35	0,12	1,13	4,94	0,31
ânus e canal anal masculino	0,00	0,00	0,35	0,00	0,17	0,00	0,15

* colo, corpo e porção não especificada do útero.

** teste estatístico $p \leq 0,05$

P1A: Periferia imediata A; P1B: Periferia imediata B; P2A: Periferia intermediária A; P2B: Periferia intermediária B; P3A: Periferia distante A; P3B: Periferia distante B.

Fonte: (1) SIM/SES/MS, 2003.

(2) FIOCRUZ – AM.

Na Tabela 9, encontram-se as taxas de mortalidade por câncer do trato anogenital nos sexos masculino e feminino, segundo a divisão por áreas da cidade de Manaus.

Em relação às neoplasias do sexo feminino, foram registradas taxas de mortalidade por câncer de colo do útero mais elevadas na área central, na periferia imediata A e B, seguida pela área de periferia intermediária B e de periferia distante B. Essas diferenças se mostram estatisticamente significativas pelo teste de Wilcoxon. Quanto às taxas de mortalidade para porção não especificada do útero, os valores mais altos ocorreram na área central. As demais áreas apresentam uma distribuição menos heterogênea, em relação às taxas de colo de útero, com exceção da periferia intermediária A. A área central destaca-se por apresentar a maior taxa de mortalidade para câncer de corpo de útero (1,60/100.000 mulheres). As taxas de mortalidade por câncer de útero (todas as localizações) acompanham a distribuição das taxas de mortalidade por colo de útero nas diferentes áreas e as diferenças observadas mostram-se estatisticamente significativas.

As neoplasias de vagina/vulva e ânus apresentaram taxas com valores inferiores a 1/100.000 mulheres em todas as áreas da cidade.

A mortalidade por neoplasias de reto/ânus e canal anal no sexo feminino apresentou taxas mais elevadas na área central e nas áreas de periferia imediata A e periferia intermediária B, sendo estas diferenças estatisticamente significantes. As taxas de mortalidade por câncer de reto, nesse grupo, apresentaram distribuição similar.

Em relação ao câncer de pênis, as taxas de maior magnitude foram observadas na área central (0,94/100.000). Nenhum óbito por essa neoplasia foi observado nas áreas de periferia imediata A e B, periferia intermediária A e periferia distante A.

As taxas de mortalidade por câncer de reto/ânus e canal anal, no sexo masculino, apresentaram-se mais elevadas na periferia distante A, na periferia intermediária B e na periferia imediata A. Da mesma forma que no sexo feminino, as taxas de mortalidade por câncer de reto, entre os homens acompanharam a distribuição da mortalidade por câncer de reto/ânus e canal anal, nas diferentes áreas.

Tabela 10: Correlações entre as taxas médias brutas de mortalidade por diferentes localizações de câncer do trato anogenital nos sexos masculino e feminino, segundo áreas da cidade de Manaus-AM. 1997-2001.

	Coeficiente de Pearson	R ²	p-valor
<i>Localizações de neoplasia</i>			
útero (todas as local.*) x pênis	0,480	0,23	0,276
colo útero x pênis	0,301	0,09	0,512
corpo útero x pênis	0,724	0,52	0,066
vagina/vulva x pênis	-0,335	0,11	0,463
reto/ânus fem. x pênis	0,481	0,23	0,274
reto fem. X pênis	0,473	0,22	0,284
ânus fem. x pênis	0,155	0,02	0,739
reto/ânus masc. x pênis	-0,167	0,03	0,721
reto masc. x pênis	-0,147	0,02	0,753
ânus masc. x pênis	-0,197	0,04	0,672
útero (todas as local.*) x reto/ânus fem	0,860	0,74	0,013
útero (todas as local.*) x reto fem.	0,854	0,73	0,014
útero (todas as local.) x ânus fem.	0,175	0,03	0,708
útero (todas as local.*) x reto/ânus masc.	-0,278	0,08	0,546
útero (todas as local.*) x reto masc.	-0,296	0,09	0,520
útero (todas as local.*) x ânus masc.	0,303	0,09	0,509
vagina/vulva x reto/ânus masc.	-0,398	0,16	0,376
vagina/vulva x reto masc.	-0,453	0,20	0,308
vagina/vulva x ânus masc.	0,811	0,66	0,027
vagina/vulva x reto/ânus fem.	-0,393	0,15	0,383
vagina/vulva x reto fem.	-0,387	0,15	0,391
vagina/vulva x ânus fem.	-0,122	0,01	0,795
vagina/vulva x colo útero	0,157	0,02	0,737
vagina/vulva x corpo útero	-0,317	0,10	0,489
vagina/vulva x útero (todas local.*)	0,030	0,00	0,948
colo útero x reto/ânus fem.	0,822	0,68	0,023
colo útero x reto fem.	0,805	0,65	0,029
colo útero x ânus fem.	0,298	0,09	0,516
colo útero x reto/ânus masc.	-0,463	0,21	0,296
colo útero x reto masc.	-0,486	0,24	0,269
colo útero x ânus masc.	0,429	0,18	0,336

* colo, corpo e porção não especificada do útero.

Na Tabela 10, estão apresentados os resultados obtidos na análise de correlação.

Observou-se uma forte correlação positiva ($r= 0,86$), estatisticamente significativa, entre as taxas de mortalidade por câncer de reto/ânus do sexo feminino e de útero (todas as localizações), o mesmo acontecendo com as taxas de colo uterino ($r= 0,82$). Verificou-se uma correlação positiva ($r= 0,81$), com significância estatística, entre as taxas de mortalidade por tumores de vagina/vulva e de ânus do sexo masculino.

As correlações observadas entre as taxas de mortalidade por câncer de útero e pênis, assim como entre as de câncer do colo uterino e pênis, foram moderadas ($r= 0,48$ e $0,30$) e sem significância estatística.

DISCUSSÃO

Em nosso estudo, observamos uma estabilidade das taxas de mortalidade por tumores de útero (colo, corpo e porção não especificada) no período 1982-2001.

Wunsh Filho & Moncau (2002), analisando a tendência de mortalidade por câncer no Brasil, entre 1980-1995, verificaram que a Região Norte apresentava percentuais ascendentes (20,0%) para o período, assim como a Região Sul, enquanto nas demais regiões do Brasil, essa variação era negativa. Esses mesmos autores avaliaram também o conjunto de óbitos cuja causa básica eram as neoplasias de colo de uterino e de porção não especificada do útero, no grupo de mulheres de 60 anos ou mais, observando que essas taxas se mantinham estáveis na Região Norte.

O padrão observado em Manaus difere daquele que se apresenta internacionalmente. Diversos estudos epidemiológicos apontam para a diminuição progressiva das taxas de morbimortalidade por câncer do colo do útero em países desenvolvidos. Em geral, esse declínio ocorreu após a implantação de programas efetivos de rastreamento, a partir dos anos 50. Esses programas, através do conhecimento da história natural dessa neoplasia, têm por principal objetivo detectar, diagnosticar e tratar as lesões precursoras, de forma que a cura possa chegar a 100% (Day, 1984; Cook *et al.*, 1984; Bulk *et al.*, 2003).

Nieminen e colaboradores (1995) estudaram, no período 1953 a 1991, os resultados do programa de rastreamento para tumores de colo uterino da Finlândia, implantado em 1960, através da análise das taxas de incidência e mortalidade dessa neoplasia, obtidas no Registro Populacional de Câncer daquele país. Os autores verificaram que, em 1960, a taxa de incidência do câncer cervical era de 15,4/100.000 mulheres e, em 1991, era de 2,7/100.000 mulheres, enquanto as taxas de mortalidade, no mesmo período, passaram de 6,6 para 1,4/100.000 mulheres. Segundo Crum (2000), o câncer de colo uterino é a neoplasia que melhor documenta os efeitos da prevenção, do diagnóstico precoce e do tratamento, com base nas suas taxas de incidência e mortalidade.

A aparente estabilidade das taxas de mortalidade por câncer de útero (todas as localizações) em Manaus, ao longo do período de estudo poderia ser explicada, em parte, pelo processo de migração da população dos municípios do interior do Amazonas e dos Estados vizinhos (particularmente Acre e Pará e Estados da Região Nordeste) para a cidade de Manaus, onde o fluxo migratório foi marcante nas décadas de 70 e 80, devido à implantação da Zona

Franca (Ribeiro, 1999). Na década de 70, Manaus experimentou uma explosão demográfica registrando taxas médias de crescimento anual de 10,3%; a proporção de habitantes do Estado do Amazonas residente na capital passou de 24,5%, em 1961, para 48,1% em 1991 (Levino, 2001). Considerando que esses grupos de migrantes poderiam ter tido um maior grau de dificuldade no acesso aos serviços de saúde para diagnóstico e tratamento em seus locais de origem, assim como padrões culturais específicos que, por si só, poderiam dificultar a busca de atendimento médico como estarem associados ao desconhecimento dos fatores de risco para a doença, é possível que o diagnóstico de neoplasia tenha sido efetuado em fase mais tardia, quando já residiam em Manaus, o que contribuiria para a ocorrência de um maior número de óbitos por essa causa de morte.

Outro fator importante a considerar é o aumento do número de estabelecimentos de saúde no Amazonas e na cidade de Manaus, ocorrido nos últimos 15 anos. Segundo o IBGE (2002), o número de estabelecimentos de saúde no Estado do Amazonas, em 1982, era de 135, aumentando para 487 e 632, em 1990 e 1999, respectivamente. Além disso, em 1998, ocorreu a implantação do Programa Viva Mulher em Manaus, o que poderia estar favorecendo o diagnóstico desse tumor na população feminina da cidade, e poderia explicar, em parte, o aumento observado nas taxas de mortalidade por tumores de colo uterino e a diminuição das taxas para porção não especificada, observados no último quinquênio.

Aquino e colaboradores (1986), em estudo que analisou as atividades das Secretarias Estaduais de Saúde (SES) e da Fundação Serviços Especiais de Saúde (FSESP) do Ministério da Saúde, além de dados obtidos na publicação *INAMPS em Dados* (1982), verificaram que, em 1982, a cobertura dos programas de controle do câncer do colo do útero no Brasil, em mulheres acima de 15 anos, era de 14,8%, sendo que a Região Norte era a que apresentava a menor cobertura (8%). Os autores destacam que, embora não tenha sido possível incluir em seu estudo dados de outras instituições, as atividades destas não teriam peso suficiente para alterar o quadro de baixíssima cobertura que então se configurava. Quanto à efetividade das ações, Aquino e co-autores não relatam nenhum efeito importante sobre a morbi-mortalidade, o que, segundo eles, seria demonstrado pelo predomínio do diagnóstico de câncer *in situ* sobre o diagnóstico de câncer invasivo, esperado depois de alguns anos de implantação de um programa de rastreamento com alta cobertura.

Com base nos dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Manaus, pode fazer-se uma análise da situação nesta capital. Registrou-se, para 1999, uma taxa padronizada de incidência de câncer de colo de útero de 63,71/100.000 mulheres e uma taxa de incidência de tumor *in situ* de 19,49/100.000 mulheres (FCECON/Ministério da Saúde, 2002).

No último quinquênio, evidenciou-se, em Manaus, um aumento das taxas de mortalidade por câncer de colo uterino, acompanhado por uma diminuição das taxas para porção não especificada do útero. Isso poderia, pelo menos em parte, ser resultante de uma melhora no diagnóstico específico devido a maior abrangência desses programas em Manaus, a partir do final da década de 90, e que se refletiria na qualidade das declarações de óbito por câncer de útero. Em estudo realizado em Belém, analisando a confiabilidade e a validade das declarações de óbito por câncer de colo de útero, após revisão de prontuários médicos e laudos de exames histopatológicos, Nunes e colaboradores (2002) observaram que a revisão desses dados para as declarações de óbito cuja causa básica, inicialmente, havia sido codificada como tumor de porção não especificada do útero, contribuiu para um aumento de 9,73 % na mortalidade por câncer de colo de útero do sistema oficial.

As faixas etárias a partir de 40 anos foram as que apresentaram as taxas mais elevadas de mortalidade por câncer de colo do útero e de útero porção não especificada. Robles e colaboradores (1996), analisando a tendência da mortalidade por câncer do colo do útero nas Américas, através de dados disponibilizados pela Organização Pan-americana de Saúde (OPS), observaram que a mortalidade por essa neoplasia não havia diminuído na América Latina. Os autores assinalam que o declínio das taxas de mortalidade por câncer cervical em países com programas de rastreamento efetivos ocorre, sobretudo, na faixa etária dos 40 aos 64 anos e destacam que, na América Latina e no Caribe, essa atividade está, com freqüência, vinculada aos programas de planejamento familiar e pré-natal, dos quais participam, na maioria das vezes, mulheres abaixo dos 30 anos, considerado como um grupo de baixo risco para o câncer cervical invasor.

Observou-se um comportamento ascendente das taxas de mortalidade por câncer de corpo de útero, em Manaus, no grupo etário de 70 anos e mais. O endométrio é a principal localização de neoplasia no corpo do útero, ocorrendo em 75 a 80% dos casos em mulheres na pós-menopausa e, em menos de 3%, em mulheres com idade abaixo de 40 anos (Anderson *et al.*,

2002). Os tumores de endométrio apresentam taxas de incidência mais elevadas em países industrializados, com exceção do Japão.

Atribui-se à longevidade a maior ocorrência de tumores de endométrio nos países desenvolvidos, pois essa neoplasia é uma doença prevalente em mulheres de idade mais avançada e que apresentam maior exposição a estímulos estrogênicos exógenos ou endógenos (Campion & Reid, 1990). Esses autores referem que, nos Estados Unidos, a probabilidade de uma mulher desenvolver câncer de endométrio ao longo da vida encontra-se em torno de 3%, superando, em mais de duas vezes a probabilidade de desenvolver câncer de colo de útero, o que reflete tanto um aumento da incidência de neoplasia nessa localização, como a eficácia dos programas de prevenção do câncer do colo uterino. Em Manaus, para o grupo de mulheres de 70 anos ou mais, a razão de taxas de mortalidade por câncer de corpo/colo de útero triplicaram seu valor no período de estudo.

As taxas de mortalidade por neoplasia de vagina e vulva em Manaus são comparáveis às relatadas na literatura, já que são considerados tumores raros e correspondem a aproximadamente 1% dos tumores ginecológicos. A faixa etária dos 70 anos ou mais apresentou as taxas de maior magnitude. O câncer de vulva é uma doença de mulheres idosas, pós menopáusicas, sendo o carcinoma escamoso a principal neoplasia nessa localização (Gordon, 1996). Messing e co-autores (1995), entretanto, relatam uma possível diminuição da faixa etária na ocorrência desses tumores. No período de estudo, foram verificados, em Manaus, 3 óbitos por câncer de vagina/vulva em mulheres abaixo dos 30 anos.

Em nosso estudo, observamos que as taxas de câncer de pênis apresentaram uma tendência de declínio no período 1982-2001.

Wabinga e co-autores (2000), estudando a incidência de diferentes neoplasias na população de uma cidade de Uganda, entre os anos de 1960-1997, período marcado por grandes transformações sociais e de estilo de vida, além do surgimento da epidemia da aids, verificaram um aumento na ocorrência de quase todas as neoplasias, com exceção dos tumores de pênis e bexiga. Para neoplasia de pênis, os autores observaram uma diminuição da incidência, que estaria relacionada às grandes mudanças sociais ocorridas no período, entre elas a urbanização progressiva da cidade, com a melhora das condições de higiene da população, devido a maior facilidade de acesso à água encanada.

Manaus passou por grandes transformações do espaço urbano entre 1960 a 1991, devido à implantação de sua Zona Franca e do conseqüente fluxo migratório que ocasionou (Ribeiro, 1999; Levino, 2001; IBGE, 2003). Esse período (1960-1991) abrange os dois primeiros quinquênios do presente estudo, nos quais as taxas de mortalidade por câncer de pênis são as mais altas da série analisada. É possível que o número de serviços de saúde da cidade, que não acompanhou esse crescimento, tenha dificultado o acesso ao atendimento e que tenha ocorrido, também, a migração de indivíduos com doença em estágios avançados. Pode supor-se, ainda, que a infra-estrutura urbana tenha demorado um pouco a adaptar-se à nova realidade demográfica, mas que, com o tempo, tenha ocorrido um maior acesso à água encanada. Esse fato e o melhor acesso aos serviços de atendimento à saúde poderiam ter contribuído para a diminuição subsequente dos casos incidentes da doença e, por conseguinte, dos óbitos pela neoplasia.

Fonseca e colaboradores (2000), estudando 346 casos de câncer de pênis no Estado do Pará, verificaram que 63% destes eram procedentes de regiões interioranas e 24% da área metropolitana, 80% tiveram um intervalo de tempo maior do que 7 meses entre o aparecimento da primeira lesão e o diagnóstico.

As taxas padronizadas de mortalidade por câncer de pênis, em nosso estudo, variaram entre 0,28 e 1,26/100.000. Nos Estados Unidos o câncer de pênis é considerado uma doença rara e a taxa média de incidência, ajustada por idade, no período de 1986-1990, foi de 0,2/100.000 homens (Winderoff & Schottenfeld, 1996).

A taxa padronizada de incidência registrada em Manaus, no ano de 1999, foi de 4,17/100.000 homens (FCECON/Ministério da Saúde, 2002), constituindo-se em uma das mais altas no mundo. Os valores das taxas de mortalidade por essa neoplasia, excetuando-se o primeiro quinquênio, encontram-se mais próximos dos valores observados em localidades que apresentam incidência mais baixa. Li e co-autores (1982), estudando a mortalidade por câncer na República da China entre 1973-1975, observaram em Xizang as taxas mais baixas de mortalidade para o câncer de pênis (0,11/100.000 homens) e as taxas mais altas em Hunan, com 0,93/100.000 homens, enquanto a taxa média de mortalidade ajustada por idade para aquele país foi de 0,64/100.000 homens.

Em nosso estudo, as faixas etárias acima de 60 anos foram as que apresentaram as taxas de mortalidade de maior magnitude para câncer de pênis, distribuição essa que é similar à observada em outras cidades do Brasil, como Belém, Recife e Brasília (MS/DATASUS).

A análise da distribuição das taxas médias brutas de mortalidade por neoplasias de diferentes localizações do trato anogenital masculino e feminino, segundo a divisão de Manaus por zonas, evidencia a importância, em termos de saúde pública, que alcançam as neoplasias de útero (todas as localizações) e, em particular, o câncer do colo uterino, que apresentam taxas de magnitudes elevadas em toda a cidade.

Fatores relacionados à dificuldade de acesso aos serviços de saúde e à conseqüente não realização do exame de Papanicolaou, entre estes, a questão cultural, baixo nível socioeconômico e de escolaridade e o desconhecimento do exame preventivo, têm sido apontados na literatura como obstáculos à disseminação dos programas de prevenção e controle do câncer de colo uterino (Corral, *et al.*, 1996; Nascimento, 1996; Brenna, *et al.*, 2001). A identificação desses fatores é relevante para a implementação de medidas que, atendendo às especificidades de determinadas populações, possam aumentar a cobertura do exame preventivo e a adesão a tratamentos que se fizerem necessários.

Brenna e co-autores (2001), em um estudo transversal utilizando o Inquérito CAP (Conhecimento, Atitude e Prática), realizado com mulheres atendidas em um Serviço de Oncologia Ginecológica na Região Leste do Município de São Paulo, investigaram motivos da não adesão ao exame para rastreamento do câncer de colo de útero. Foram entrevistadas 138 mulheres, 90 com HSIL e 48 com câncer invasivo do colo do útero, entre as quais considerou-se que 63% tinham conhecimento inadequado do exame (jamais tinham ouvido falar ou desconheciam seu objetivo); 81% tinham atitude inadequada ao exame (achavam pouco necessário, desnecessário ou não tinham opinião sobre a necessidade); 56% praticavam o exame de forma inadequada (nunca haviam realizado ou o fizeram há mais de três anos). As mulheres com maior escolaridade evidenciaram menor chance de conhecimento inadequado, com OR 0,4 (IC 95%: 0,1-0,9). Segundo os autores, os maiores obstáculos mencionados pelas mulheres para a não realização do exame foram a desmotivação e a vergonha, tanto entre aquelas com NIC, como entre as que apresentavam câncer invasivo. Entre as dificuldades ocasionadas pelos serviços de saúde, 60% das mulheres entrevistadas relataram que os médicos não as examinavam; foram referidos, também, o tempo longo de espera para a consulta e o agendamento tardio.

Na literatura, as neoplasias do trato anogenital, especialmente o câncer de colo uterino, têm sido relacionadas às condições socioeconômicas das populações. O Relatório Urbano

Ambiental Integrado 2002 (Ministério do Meio Ambiente *et al.*, 2002) revela, em quase todas as zonas de Manaus, um alto percentual de declarantes sem rendimento, ou de baixa renda. O mesmo documento refere que essa capital apresentou um crescimento populacional acima de 500%, passando de cerca de 300 mil habitantes na década de 1970 para aproximadamente 1 milhão e 400 mil, na virada do século 21. Nesse período, a cidade apresentou um marcado processo de deterioração socioambiental de igual proporção, que se refletiu diretamente nas condições de saúde, higiene e moradia, ocasionando a redução da qualidade de vida de grande parcela da população. Assim não seria de esperar-se uma distribuição muito heterogênea das taxas de mortalidade por tumores de colo uterino nas diferentes zonas da cidade.

A atual divisão por zonas de Manaus teve como base o centro geográfico da cidade e estudos técnicos realizados pelo IMPLAN (1999). Essa divisão geopolítica tem sido considerada, por alguns autores, como pouco adequada à compreensão da dinâmica das doenças na comunidade, uma vez que a ocupação desigual da periferia caracteriza a forma em que o espaço urbano é organizado (Ribeiro Filho, 1999; Levino, 2001).

A percepção da complexidade na formação do espaço urbano de Manaus levou à análise da distribuição das taxas de mortalidade por neoplasias do trato anogenital, no período 1997-2001, com base na proposta de divisão da cidade em áreas (Ribeiro Filho, 1999; Levino, 2001).

Segundo Ribeiro Filho (1999), os naturais tendem a deslocar-se da área central e periferia imediata para as periferias intermediária e distante. Já os migrantes alojam-se na periferia urbana, em especial na periferia intermediária, onde a oferta de residências de baixo custo é maior, muitas vezes vivendo em condições piores do que as do local de origem. A área central e de periferia imediata são as mais antigas da cidade, possuindo maior número de unidades de saúde e um contingente maior de pessoas de baixo poder aquisitivo, vivendo em aglomerados, uma vez que é grande a especulação imobiliária nessas áreas. Levino (2001), com base na qualidade de vida, propôs subdividir as áreas de periferia em A e B, equivalendo, respectivamente, em melhor ou em pior nível de vida.

Quando se utilizou a divisão em áreas da cidade para analisar a distribuição das taxas de mortalidade por neoplasias anogenitais, foram verificadas, de modo geral, as maiores magnitudes

de taxas nas proximidades da parte mais central de Manaus, assim como entre as populações residentes nas áreas classificadas como periferia B.

Embora seja necessário considerar outras questões como uma possível subnotificação de óbitos e a qualidade da informação de mortalidade, a relação observada é sugestiva. As populações residentes nas áreas de periferia A teriam maior facilidade de acesso aos serviços de saúde o que poderia facilitar o diagnóstico das neoplasias, ainda que em fases mais tardias. Por outro lado, a observação de taxas de mortalidade mais altas nas áreas de periferia classificadas como B, poderia estar refletindo uma maior dificuldade de acesso nos serviços de saúde, o que é reforçado pelos valores observados na população da periferia distante, onde se verificam taxas de mortalidade de menor magnitude.

Observações similares foram feitas por Levino (2001), em seu estudo sobre associação tuberculose/HIV, em que foi identificada uma redução das taxas de tuberculose do centro em direção à periferia, sendo que esse padrão não se repetia, considerando a divisão interna das áreas periféricas em A e B.

A semelhança de outros estudos se observou correlação moderada entre as taxas de mortalidade por câncer de colo do útero e pênis, que poderia ser explicada pelo envolvimento do HPV na etiologia desses tumores.

Li e co-autores (1982), na China, encontraram uma correlação moderada entre as taxas de mortalidade por essas duas neoplasias. No Brasil, Franco e colaboradores (1988), em um estudo que utilizou dados de exames histopatológicos realizados entre 1976-1980, observaram uma correlação muito elevada entre os percentuais relativos de tumores de pênis e de colo de útero ($r = 0,86$) nos Estados brasileiros.

Hellberg e Nilsson (1989), em um estudo caso-controle realizado entre 1958 e 1980, analisaram a presença de câncer cervical em esposas de homens com neoplasia de pênis, comparando com a frequência desse tumor em mulheres de um grupo controle, cujos maridos não apresentavam a neoplasia. Os resultados desse estudo não mostraram associação entre a presença de câncer de pênis no homem e de câncer cervical em suas parceiras sexuais.

Frische e co-autores (1997) conduziram um estudo de caso-controle de base populacional, na Dinamarca e Suécia, visando identificar fatores de risco para o câncer anal. Nesse estudo, foi encontrada forte associação entre doenças sexualmente transmissíveis, promiscuidade e câncer

anal. Foi observado um maior risco para as mulheres que relatavam intercurso anal, principalmente, antes dos 30 anos de idade, com OR 4,4 (IC 95%: 2,4-8,2) e parceiros com doença sexualmente transmissíveis, com OR 2,8 (IC 95%: 1,6-5,2). O relato de relação sexual anal foi mais comum no grupo de mulheres com câncer anal, com OR 2,2 (IC 95%: 1,4-3,4), sendo maior o risco nas mulheres que tiveram esta prática antes dos 30 anos, com OR 4,4 (IC 95%: 2,4-8,2). O intercurso anal pela primeira vez aos 30 anos ou depois desta idade, não foi relacionado com risco aumentado para esta neoplasia. Homens com 10 ou mais parceiras sexuais tiveram risco 2,8 vezes maior de apresentar câncer anal que aqueles com 2 ou 3 parceiras. Homens solteiros sem história de relacionamentos heterossexuais apresentaram alto risco para a neoplasia estudada, com OR 3,3 (IC 95%: 1,5-7,3).

Hemmink e Dong (2000), em um estudo realizado na Suécia, observaram que maridos de mulheres com câncer de colo de útero, *in situ* ou invasivo, apresentavam Razão de Taxas Padronizadas de Incidência (PIR) para câncer de ânus de, respectivamente, 1,75 (IC 95% 1,05-2,62) e 1,92 (IC 95% 0,69-3,76). Em relação ao câncer de pênis, os valores da PIR foram, respectivamente, 1,30 (IC 95% 0,91-1,77) e 1,56 (IC 95% 0,87-2,45). Esses achados são sugestivos de que, provavelmente, o câncer cervical relacionado à infecção pelo HPV esteja associado ao câncer anal e de pênis no marido.

No estudo da Suécia, trabalhou-se com dados de incidência, sendo efetuado o seguimento da coorte de esposos de mulheres com câncer de colo uterino. Possivelmente, essas diferenças no desenho do estudo tenham possibilitado o achado de uma associação entre a neoplasia cervical na mulher e o câncer de ânus no homem. Em nosso trabalho, foi observada uma correlação moderada entre as taxas de mortalidade por neoplasia de ânus em homens e de colo uterino e de útero (todas as localizações).

As correlações positivas observadas em nosso estudo, entre as taxas de mortalidade por câncer de útero e de reto/ânus nas mulheres, poderiam ser atribuídas a fatores de risco em comum para essas neoplasias. Por outro lado, a ocorrência de um segundo câncer primário nestas duas localizações anatômicas tem sido documentada na literatura (Rabkin *et al.*, 1992; Frisch *et al.*, 1994; Hemminki & Dong, 2000).

CONCLUSÃO

As altas taxas de mortalidade por câncer de colo de útero constituem-se em um importante problema de saúde pública, apontando falhas nos programas de detecção e controle da neoplasia. O aumento das taxas desta localização e a diminuição daquelas para porção não especificada, em 1997-2001, poderiam ter sido ocasionados pela maior detecção de casos com diagnóstico específico, dada a maior abrangência destes programas, em Manaus, no final da década de 90. São necessários estudos que identifiquem fatores impeditivos do acesso aos serviços de saúde e ao diagnóstico precoce e trabalhos que analisem possíveis associações do câncer de colo de útero com outros tumores do trato genital inferior.

A semelhança de outros estudos observou-se correlação positiva entre as taxas de mortalidade por câncer de colo de útero e pênis, que poderia ser explicada pelo envolvimento do HPV na etiologia desses tumores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSON, M. C. A.; ROBBOY, S. J.; RUSSEL, P. & MORSE, A. 2002. Endometrial carcinoma. In: *Pathology of the Female Reproductive Tract* (Stanley J. Robboy; Malcolm C. Anderson and Peter Russell), pp. 331-359. New York: Editora Churchill Livingstone.
- AQUINO, E. M. L.; CARVALHO, A. I.; FAERSTEIN, E. & RIBEIRO, D. C. S., 1986. Situação atual da detecção precoce do câncer cérvico-uterino no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 2: 53-65.
- BARBOSA JUNIOR, A. A.; ATHANÁZIO, P. R. & OLIVEIRA, B., 1984. Câncer do Pênis. *Revista de Saúde Pública*, 18: 429-435.
- BARRASSO, R.; BRUX, J.; CROISSANT, O. & ORTH, G., 1987. High Prevalence of Papillomavirus-Associated Penile Intraepithelial Neoplasia in Sexual Partners of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia. *The New England Journal of Medicine*, 317: 916-923.
- BICCA, M. L. O.; CASANOVA, M. S.; GASPARY, L. M. B.; LONGHINOTI, L. B.; 1998. Citopatológico de Colo Uterino: Sua Importância como Método Diagnóstico. *Ginecologia e Obstetrícia Atual*, 6: 46-50.
- BLOHMER, J.; SCHMALISH, G.; KLETTE, I.; GRINEISEN, Y.; KOHLS, A; GUSKI, H. & LICHTENEGGER, W., 1999. Increased Incidence of Cervical Intraepithelial Neoplasia in Young Women in the Mitte District, Berlin, Germany. *The International Academy of Cytology. Acta Cytologic*, 43: 195-200.
- BOON, M. E.; SUSANTI, I.; TASCHE, M. J., & KOK, L. P., 1989. Human Papillomavirus (HPV) – Associated Male and Female Genital Carcinomas in a Hindu Population. *Cancer*, 64: 559-565.
- BOSH, F. X.; MANOS, M. M.; MUNOZ, N.; SHERMAN, M.; JANSEN, A. M.; PETO, J.; SCHIFFMAN, M. H.; MORENO, V.; KURMAN, R. & SHAH, K. V., 1995. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *Journal of The National Cancer Institute*, 87: 796-802.

- BREITBARG, R. C.; RIBEIRO, G. H. & ABRÃO, F. S., 2000. Tumores Malignos da Vagina. In: *Tratado de Ginecologia Febrasgo* (H. C. Oliveira, I. Lengruiter & O. T. Costa, ed.), pp. 1.253-1.256. Rio de Janeiro. Revinter.
- BRENNA, S. M. F.; HARDY, E.; ZEFERINO, L. C. & NAMURA, I., 2001. Conhecimento, Atitude e Prática do Exame de Papanicolau em Mulheres com Câncer de Colo Uterino. *Caderno de Saúde Pública*, 17: 909-914.
- BRINTON, L. A.; JUN-YAO, L.; SHOU-DE, R.; HUANG, S.; SHENG, X.B.; BAI-GAO, S.; ZHE-JUN, Z.; SCHIFFMAN, M. H. & DAWSEY, S., 1991. Risk Factors for Penile Cancer: Results from a Case-Control Study in China. *International Journal of Cancer*, 47: 504-509.
- BRUMINI, R.; TORLONI, H.; HENSON, D. E.; GOTLIEB, S. L. D.; SOUZA, J. M. P., 1982. *Câncer no Brasil: dados histopatológicos 1976-1980*. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde.
- BULK, S.; VISSER, O.; ROZENDAL, L.; VERHEIJEN, RHM. & MEIJER, CJLM, 2003. Incidence and Survival Rate of Women with Cervical Cancer in the Greater Amsterdam Area. *British Journal of Cancer*, 89: 834-839.
- CAMPION, M. J. & REID, R., 1990. Triagem do Câncer Ginecológico. *Clínicas Obstétricas e ginecológicas da América do Norte*, 677-712.
- CARTWRIGHT, R. A. & SINSON, J. D., 1980. Carcinoma of Penis and Cervix. *The Lancet*, 12: 97.
- CARVALHO, C. R. N.; PAIVA, R.M.G. & PIATO, S., 1999. Papel do HPV na oncogênese genital. *Revista Brasileira de Colposcopia*, 2: 11-15.
- COKER, A. L.; GERASIMOVA, T.; KING, M. R.; JACKSON, K. L. & PIRISI, L., 2001. High-Risk HPV of Cervical Neoplasia: A Nested Case-Control Study. *Experimental and Molecular Pathology*, 70: 90-95.
- COOK, G. A. & DRAPER, G. J., 1984. Trends in cervical cancer and carcinoma in situ in Great Britain. *British Journal of Cancer*, 50: 367-375.
- CORRAL, F.; CUEVA, P.; YÉPEZ, J. & MONTES, E.; 1996. La baja escolaridad como factor de riesgo em el câncer de cuello de útero. *Boletín de la Oficina Sanitária Panamericana*, 121: 511-517.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V. & COLLINS, T., 2000. O Trato Genital Masculino. In: *Patologia Estrutural e Funcional* (R. S. Cotran.; V. Kumar & T. Collins, ed.), pp. 907-927, Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V. & ROBBINS, S. L., 1991. Aparelho Genital Feminino. In: *Patologia Estrutural e Funcional* (R. S. Cotran; V. Kumar & S. L. Robbins, ed.), pp. 929-974. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V. & ROBBINS, S. L., 1999. The Male Genital Tract. In: *Pathologic Basis of Disease* (R. S. Cotran.; V. Kumar & T. Collins, ed.), pp. 1.011-1.034. Philadelphia: W. B. Saunders Company.

CRUM, C. P., 1992. Carcinoma of the Vulva: Epidemiology and Pathogenesis. *Obstetrics e Gynecology*, 79: 448-454.

CRUM, C. P., 2000. Aparelho Genital Feminino. In: *Patologia Estrutural e Funcional* (R. S. Cotran.; V. Kumar & T. Collins, ed.), pp. 928-978. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A.

CRUM, C. P.; NUOVO, G. J. & LEE, K. R., 1999. *The Cervix*. In: *Diagnostic Surgical Pathology*, vol. 2 (S. S. Sternberg, ed.; D. A. Antonioli, D. Carter, S. E. Mills, H. A. Oberman, ed.), pp. 2.155-2.202. China: Lippincott Williams & Willks.

CULKIN, D. J. & BEER, T. M., 2003. Advanced Penile Carcinoma. *The Journal of Urology*, 170: 359-365.

DALING, J. R. & SHERMAN, K. J. 1996. Cancers of the vulva and vagina. In: *Cancer epidemiology and prevention* (D. Schottenfeld & Fraumeni Jr., ed.), pp. 1.117-1.129. Oxford University. Press Inc. New York, USA.

DALING, J. R.; SHERMAN, K. J.; HISLOP, T. G.; MADEN, C.; MANDELSON, M. T.; BECKMANN, A. M. & WEISS, N. S., 1992. Cigarette Smoking and the Risk of Anogenital Cancer. *American Journal Epidemiology*, 135: 180-189.

DAY, N. E.; 1984. Effect of Cervical Cancer Screening in Scandinavia. *Obstetrics e Gynecology*, 63: 714-718.

De PALO, G.; CHANEN, W. & DEXEUS, S., 2002. Neoplasia Intra-Epitelial Vulvar. In: *Patologia e Tratamento do Trato Genital inferior* (G. Mortoza Junior, sup.), pp 231-241. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica Ltda.

DISAIA, P. J.; WOODRUFF, J. D., 1990. Disorders of the Vulva and Vagina. In: *Danforth's Obstetrics and Gynecology*, pp. 959-986. Philadelphia: Editora J. B. Lippincott Company.

DÔRES, G. B., 2002. Biologia Molecular: Indicação e Interpretação de Resultados. Atualização em Patologia do Trato-Genital Inferior e Colposcopia/CERVICOLP 2002, 6, junho, 2002 <http://www.digene.com.br/atual_atualiz.htm>.

EIFEL, P. J.; MORRIS, M.; OSWALD, M. J.; WHARTON, J.T. & DELCLOS, L., 1990. Adenocarcinoma of the Uterine Cervix: Prognosis and Patterns of Failure in 367 Cases. *American Cancer Society*, 65: 2.507-2.514.

ELUF NETO, J.; BOOTH, M.; MUÑOZ, N.; BOSCH, F. X.; MEIJER, C. J. L. M. & WALBOOMERS, J. M. M., 1994. Human Papillomavirus and Invasive Cervical Cancer in Brazil. *British Journal of Cancer*, 69: 114-119.

EPSTEIN, J. H., 1990. Phototherapy and Photochemotherapy. *The New England Journal of Medicine*, 322: 1.149-1.151.

EVANDER, M.; EDLUND, K.; GUSTAFSSON, A.; JONSSON, M.; KARISSON, R.; RYLANDER, E. & WADELL, G., 1995. Human Papillomavirus Infection Is Transient in Young Woman: A Population-Based Cohort Study. *The Journal of Infectious Diseases*, 171: 1.026-1.030.

FONSECA, A. G.; NASCIMENTO, S. S.; ALENCAR, R. V. & CORDEIRO, H. P., 2000. Câncer de Pênis: Estudo Epidemiológico no Estado do Pará. *Revista Paraense de Medicina*, 14: 11-16.

FRANCO, E.L.; FRANCO, E. D.; FERENCZY, A., 2001. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *Canadian Medical Association Journal*, 164: 1.017-1.025.

FRIEDRICH, E. G.; WILKINSON, E.J. & FU, Y. S., 1980. Carcinoma in situ of the vulva: a continuing challenge. *American Journal of Obstetric and Gynecology*, 136: 830-843.

- FRISCH, M.; GLIMELIUS, B.; BRULE, A. J. C. V. D.; WOHLAERT, J.; MEIJER, C. L. L. M.; WALBOOMERS, J. M. M.; GOLDMAN, S.; SVENSSON, C.; ADAMI, H. O. & MELBYE, M., 1997. Sexually Transmitted Infection as a Cause of Anal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 337: 1.350-1.358.
- FRISCH, M.; OLSEN, J. H. & MELBYE, M., 1994. Malignancies that Occur before and after Anal Cancer: Clues to Their Etiology, *American Journal of Epidemiology*, 140: 12-19.
- GAL, A. A.; MEYER, P. R. & TAYLOR, C. R., 1987. Papillomavirus Antigens in Anorectal Condyloma and Carcinoma in Homosexual Men. *The Journal of The American Medical Association*, 257: 337-340.
- GOLDBERG, M.; ILBERTON, R. P.; DAW, E. & SALEH, N., 1979. Concurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix and Penis in a Married Couple. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 86: 585-586.
- GOMES, F. A. M.; GIRALDO, P. C.; GONÇALVES, A. K. S & VICENTINA, R. M., 2003. Fatores Associados à Infecção Clínica e Subclínica do Trato Genital Feminino pelo Papilomavírus Humano. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, 15: 16-22.
- GORDON, A. N., 1996. Neoplasias Vulvares. In: *Tratado de Ginecologia* (J. F. Jarrell & J. A. Mcgregor, ed.), pp. 1.034-1.052.
- GORDON, A. N., 1996. Neoplasias Vulvares. In: *Tratado de Ginecologia* (J. F. Jarrell & J. A. Mcgregor, ed.), pp. 1.034-1.052.
- HAWES, S. E.; CRITCHLOW, C. W.; NIANG, M. A. F.; DIOUF, M. B.; DIOP, A.; TOURE, P.; KASSE, A. A.; DEMBELE, B.; SOW, P. S.; COLL-SECK, A. M.; KUYPERS, J. M. & KIVIAT, N. B., 2003. Increased Risk of High-Grade Cervical Squamous Intraepithelial Lesions and Invasive Cervical Cancer among African Women with Human Immunodeficiency Virus Type 1 and 2 Infections. *The journal of Infectious Diseases*, 188: 555-563.
- HELLBERG, D., & NILSSON, S., 1989. Genital Cancer among Wives of Men with Penile Cancer. A study between 1958 and 1982. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 96: 221-225.
- HEMMINKI, K. & DONG, C., 2000. Cancer in Husbands of Cervical Cancer Patients. *Epidemiology*, 11: 347-349.

- HILLMAN, R. J.; RYAIT, B. K. & ROBINSON, D. T., 1993. Human Papillomavirus DNA in the Urogenital Tracts of Men with Gonorrhea, Penile Warts or Genital Dermatoses. *Genitourinary Medicine*, 69: 187-192.
- HO, G. Y. F.; BIERMAN, R.; BEARDSLEY, L.; CHANG, C. J. & BURK, R. D., 1998. Natural History Cervicovaginal Papillomavirus Infection in Young Women. *The New England Journal of Medicine*, 338: 423-428.
- HO, G. Y. F.; BURK, R. D.; KLEIN, S.; KADISH, A. S.; CHANG, C. J.; PALAN, P.; BASU, J.; TACHEZY, R. LEWIS, R. & ROMNEY, S., 1995. Persistent Genital Human Papillomavirus Infection as a Risk Factor for Persistent Cervical Dysplasia. *Journal of the National Cancer Institute*, 87: 1.365-1.371.
- HOEL, P. G., 1981. *Estatística Elementar*. São Paulo: Editora Atlas S.A.
- HOLLY, E. A. & PALEFSKY J. M., 1993. Factors Related to Risk of Penile Cancer: New Evidence From a Study in the Pacific Northwest. *Journal of the National Cancer Institute*, 85: 2-4.
- HOPKINS, M. P., 1993. Neoplasias Vaginais. In: *Tratado de Ginecologia Febrasgo* (H. C. Oliveira, I. Lengruiter & O. T. Costa, ed.), pp. 1.050-1.067. Rio de Janeiro: Editora Revinter.
- HORDING U.; JUNGE, J.; DAUGAARD, S.L.F.; POULSEN, H. & BOCK, J. E., 1994. Vulvar squamous cell carcinoma and papillovirus: indications for two different etiologies. *Gynecology Oncology*, 52: 241-246.
- IWASAWA, A.; NIEMINEN, P.; LEHTINEN, M. & PAAVONEN, J., 1997. Human Papillomavirus in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva by Polimerase Chain Reaction. *Obstetric and Gynecology*, 89:81-84.
- JONES, R. W., 2003. Vin & Vain. In Post-Graduate Course. *Resumos*, pp. 126-130. Salvador: ISSVD.
- KJELLBERG, L.; HALLMANS, G.; AHREN, A-M; JOHANSSON, R.; BERGMAN, F.; WADELL, G.; ANGSTROM, T. & DILLNER, J., 2000. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papilomavirus infection. *British Journal of Cancer*, 82: 1.332-1.338.

- KURMAN, R. J. & SOLOMON, D., 1997. *O Sistema Bethesda para o Relato de Diagnóstico Citológico Cervicovaginal*. Rio de Janeiro: Editora Revinter.
- LEE, S. S. N.; COLLINS, R. J.; PUN, T. C.; CHENG, D. K. L & NGAN, H. Y. S., 1998. Conservative Treatment of Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions (LSIL) of the Cervix. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 60: 35-40.
- LEIBOWITCH, M.; NEIL, S.; PELISSE, M. & BARRACO, M. M., 1990. The Epithelial Changes Associated with Squamous cell Carcinoma of the Vulva: A Review of the clinical, histological and viral findings in 78 women. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 97: 1.135-1.139.
- LESSA, I., 1998. Doenças Crônicas Não-Transmissíveis. In: *O Adulto Brasileiro e as Doenças da Modernidade* (E. C. Hage, G. A. S. Mendonça, K. V. Bloch, L. J. Franco, M. T. B. Teixeira, M. L. Barreto, P. A. Lotufo & V. S. Santana, col.), pp. 29-42, Rio de Janeiro: Editora Hucitec/Abrasco.
- LEVINO, A., 2001. *Estudo da Associação Entre Tuberculose e à Infecção pelo HIV no Município de Manaus-AM*. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: ENSP/FIOCRUZ.
- LI, J.; LI, F. P.; BLOT, W. J.; MILLER, R. W. & FRAUMENI JR., F., 1982. Correlation Between Cancers of the Uterine Cervix and Penis in China. *Journal of the National Cancer Institute*, 69: 1.063-1.065.
- LIRA NETO, J. B., 2000. Interpretação de um Lado Colpocitológico e Anatomopatológico. In: *Citopatologia e Histologia do Colo Uterino* (A. M. T. de Souza, G. Mortoza Junior, col), pp. 1-13, Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica Ltda.
- MACLEAN, A., 2003. Are There Vulvovaginal Premalignant Conditions? In Post-Graduate Course, *Resumos*, p. 103-104. Salvador: ISSVD.
- MADEN, C.; SHERMAN, K. J.; BECKMANN, A. M.; HISLP, T. G.; THE, CHONG-ZE; ASHLEY, R. L. & DALING, J. R., 1993. History of Circumcision, Medical Conditions, and Sexual Activity and Risk of Penile Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 85: 19-24.
- MAJEWSKI, S. & JABLONSKA, S., 1997. Human Papillomavirus-Associated Tumors of the Skin and Mucosa. *Journal of the American Academy of Dermatology Online*, 16, janeiro, 2004

< <http://www2.us.elsevierhealth.com/scripts/om.dll/serve>>

MANAUS, 1996. Decreto n.º 2.924, de 7 de agosto de 1995. Institui a divisão geográfica da cidade de Manaus, e dá outras providências. Manaus: Diário Oficial do Estado do Amazonas, n.º 28.253, ano CI, de 10 de agosto de 1995.

MARONE, S. A. M. & GUSMÃO, R. J., 2000. HPV em outras especialidades. Epidemiologia, Diagnóstico e Tratamento. In: *I Consenso Brasileiro de HPV* (J. J. M. Carvalho & N. Oyakawa, ed.), pp. 87-104, São Paulo: BG Cultural.

MCCANCE, D. J.; KALACHE, A.; ASHDOWN, K.; ANDRADE, L.; MENEZES, F.; SMITH, P. & DOLL, R., 1986. Human Papillomavirus Types 16 and 18 Carcinomas of the Penis from Brazil. *Institute Journal of Cancer*, 37: 55-59.

MCINTOSH, N., 2002. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. 14, january, 2003

< <http://www.publico.pt/tvzine/critica.asp?id=1650>>.

MELKERT, P. W. J.; HOPMAN, E.; VAN DEN BRULE, A. J. C.; RISSE, E. K. J.; VAN DIEST, P. J.; BLEKER, O. P.; HELMERHORST, T.; SCHIPPER, M. E. I.; MEIJER, C. J. L. M. & WALBOOMERS, J. M. M., 1993. Prevalence of HPV in Cytomorphologically Normal Cervical Smears, as Determined by The Polymerase Chain Reaction, is Age-Dependent. *International Journal of Cancer*, 53: 919-923.

MELLO, W. A.; BARROS, V. L. R. S. DE; RIBEIRO, M. R. P.; RAHAL, P.; VILLA, L. L.; MACEDO, J. E. & LINHARES A. C., 1992. Human Papillomavirus and Anogenital Cancers in Northern Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 87: 445-447.

MENDES, V.; DOTTA, I. G.; LIMONGE, D. C. & RIBEIRO, A. P., 2000. Neoplasia intra-epitelial Cervical de Alto Grau (NIC III) e sua Relação com o Papilomavírus Humano – Correlação Anatomoistocitológica. *Caderno de Ginecologia e Obstetrícia*, 57: 25-27.

MENDONÇA, G. A. S., 1993. Câncer na população feminina brasileira. *Revista de Saúde Pública*, 27: 68-75.

MESSING, M. J. & GALLUP, D. G., 1995. Carcinoma of the vulva in Young Women. *Obstetrics e Gynecology*, 86: 51-54.

MILLER, B. E.; FLAX, S. D.; ARHEART, K. & PHOTOPULOS, G., 1993. The Presentation of Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. *International Journal of the American Cancer Society*, 72: 1.281-1.285.

MINISTÉRIO DA SAÚDE / DATASUS / SIM, 2003. Informações em Saúde. SIM. 26, dezembro, 2003

<<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obtdf.def>>

MINISTÉRIO DA SAÚDE / DATASUS/2004. Informações demográficas e socioeconômicas. População residente. 15, abril, 2004

< <http://www.datasus.gov.br/cgi/ibge/popmap.htm>>

<<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popam.def>>

MINISTÉRIO DA SAÚDE / INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2003. Estimativas sobre a incidência e mortalidade por câncer no Brasil – 2002. 3, novembro, 2003.

<http://www.inca.gov.br/rbc/n_48/v02/editorial.html>

MINISTÉRIO DA SAÚDE / INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO AMAZONAS. FUNDAÇÃO CENTRO DE CONTROLE DE ONCOLOGIA. Registro de Câncer de Base Populacional de Manaus, dados de 1999. Manaus-AM, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE / INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER/Viva Mulher. Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero. 4, janeiro, 2004.

<http://www.inca.gov.br/prevencao/programas/viva_mulher/documentos/nota_tecnica.pdf>

<http://www.inca.gov.br/prevencao/programas/viva_mulher/documentos/exame_citopatologico.pdf>

<http://www.inca.gov.br/prevencao/programas/viva_mulher/documentos/citonovo.pdf>

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001. Relatório de Atividades. Manaus: Secretaria Estadual da Saúde, Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas, Ministério da Saúde.

MINISTÉRIO DA SAÚDE/ DATASUS / SIM 1980, 1999, 2000 & 2001. Informações em Saúde. População Residente. 9, dezembro, 2003.

MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE / INSTITUTO DE ESTUDOS DA RELIGIÃO / INSTITUTO BRASILEIRO DE ADMINISTRAÇÃO MUNICIPAL / REDE DE DESENVOLVIMENTO HUMANO, 2002. *Projeto geocidades: relatório ambiental urbano integrado: informe GEO: Manaus*. Rio de Janeiro: Ministério do Meio Ambiente.

MORRIS, M. & BURK, T.W., 1996. Câncer cervical. In: *Tratado de Ginecologia* (J. L. Copeland, ed.), pp. 934-956. Rio de Janeiro: Guanabara Kogan S.A.

MOSCICKI, A. B.; HILLS, N.; SHIBOSKI, S.; POWELL, K.; JAY, N.; HANSON, E.; MILLER, S.; CLAYTON, L.; FARHAT, S.; BOERING, J.; DARRAGH, T. & PALEFKY, J., 2001. Risks for Incident Human Papillomavirus Infection and Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Development in Young Females. *The journal of the American Medical Association*, 285: 2.995-3.002.

MUIR, C.; WATERHOUSE, J.; MACK, T.; POWELL, J. & WHELAN, S., 1987. Age-standardized (world) incidence rates by site (four digit rubrics). In: *Cancer Incidence in Five Continents* (World Health Organization; International Agency for Research on Cancer; International Association of Cancer Registries, ed.), pp. 818-901. Lyon: International Agency for Research on Cancer.

NASCIMENTO, C. M. R.; ELUF NETO, J & REGO, R. A., 1996. Cobertura do Teste de Papanicolau no Município de São Paulo e Características das Mulheres que Realizam o Teste. *Boletim de la Oficina Sanitaria Pan-americana*, 121: 491-501.

NIEMINEN, P.; KALLIO, M. & HAKAMA, M., 1995. The effect of Mass Screening on Incidence and Mortality of Squamous and Adenocarcinoma of Cervix Uteri. *Obstetrics & Gynecology*, 85: 1.017-1.021.

NUNES, J. S.; KOIFMAN, R. J.; MATTOS, I. E., 2002. Confiabilidade e validade das declarações de óbito por câncer de útero – Belém, Pará, 1996-1997. *Revista Brasileira de Epidemiologia – Anais do Congresso de Epidemiologia*. Curitiba, Paraná: Abrasco.

NUOVO, G. L., 1998. Detection of human papillomavirus in Papanicolaou smears: Correlation with pathologic findings and clinical outcome. *Diagnostic Molecular Pathology*, 7: 158-163.

- OKADA, M. M. K.; GONÇALVES, M. A. G. & GIRALDO, P. C., 2000. Epidemiologia e Patogênese do Papilomavírus humano. In: *I Consenso Brasileiro de HPV* (J. J. M. Carvalho & N. Oyakawa, ed.), pp. 3-6, São Paulo: BG Cultural.
- ORNELLAS, A. A.; SEIXAS, A. L. C., 1994. Surgical Treatment of Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Penis: Retrospective Analysis of 350 Cases. *The Journal of Urology*, 151: 1.244-1.249.
- OSTOR, A. G., 1993. Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Critical Review. *International Journal of Gynecological Pathology*, 12: 186-192.
- PARELLADA, C. I., 1998. Fatores de risco para câncer cervical e seus precursores. *Revista Brasileira de Colposcopia*, 1: 5-11.
- PARKIN, D. M.; MUIR, C. S.; WHELAN, S. L.; GAO, Y. T.; FERLAY, J. & POWELL, J., 1992. International Range of Incidence for Selected Sites of Cancer Around 1985, Females. *CANCER RATES*, 8, november, 2003. <http://rex.nci.nih.gov/NCI_Pub_Interface/raterisk/rates25.html>.
- PARKIN, D. M.; PISANI, P. & FERLAY, J., 1999. Global Cancer Statistics. *Cancer journal for Clinicians*, 49: 33-64.
- PARKIN, D. M.; WHELAN, S. L.; FERLAY, J. & RAYMOND, L. & YOUNG, J., 1997. Cancer Incidence in Five Continents. IARC Scientific Publication, n.º 143.
- PEREZ, M.; GIL, A. O.; WROCLAWSKI, E. R.; GUIDI, H. G. C.; SCHIAVINI, J. L. & CARVALHO, J. J. M., 2000. HPV no Homem. In: *I Consenso Brasileiro de HPV* (J. J. M. Carvalho & N. Oyakawa, ed.), pp. 87-104, São Paulo: BG Cultural.
- PINHO, A. A. & FRANÇA JÚNIOR, I., 2003. Prevenção do Câncer de Colo do Útero: Um Modelo Teórico para Analisar o Acesso e a Utilização do Teste de Papanicolaou. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 3: 95-112.
- PINTO, A. P.; 2002. Etiopatogenia do Câncer Vulvar. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 38: 55-63.
- PINTO, A. P.; TULIO, S. & CRUZ, O. R., 2002. Co-Fatores do HPV na oncogênese cervical. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 48: 73-78.

- PINTO, F. G. & CURI, P. R., 1991. Mortalidade por neoplasia no Brasil (1980/1983/1985): agrupamento dos Estados, comportamento e tendências. *Revista de Saúde Pública*, 25: 241-335.
- PONTÉM, J.; ADAMI, H. O; BERGSTROM, R.; DILLNER, J.; FRIBERG, L. C.; GUSTAFSSON, L; MILLER A. B.; PARKIN, D. M.; SPAREN, P. & TRICHOPOULOS, D., 1995. Strategies for Global Control of Cervical Cancer. *Institute Journal Cancer*, 60: 1-26.
- POW-SANG, M. R.; BENAVENTE, V.; POW-SANG, J. E.; MORANTE, C.; MEZA, L.; BAKER, M., & POW-SANG, J. M., 2002. Cancer of the Penis. *Cancer Control*, 9: 305-314.
- PRIMO, W. Q. S. P., 2002. Tratamento do Câncer Avançado do Colo do Útero. *Femina*, 30: 525-528.
- RABKIN, C. S.; BIGGAR, R. J.; MELBYE, M. & CUTIS, R. E., 1992. Second Primary Cancers following Anal and Cervical Carcinoma: Evidence of Shared Etiologic Factors, *American Journal of Epidemiology*, 136: 54-58.
- RedeSaúde, 2001. Câncer de Colo do Útero: Campanha Pontual é mal administrada e mulheres ficam sem tratamento. *RedeSaúde*. 13, julho, 2002
- <http://www.redesaude.org.br/jr24/html/body_jr24-enc02.html>
- REEVES, W. C.; CAUSSY, D.; BRINTON, L. A.; BRENES, M. M.; MONTALVAN, P.; GOMEZ, B.; BRITTON, R. C.; MORICE, E.; GAITAN, E.; LOO DE LAO, S. & RAWLS, W. E., 1987. Case-Control Study of Human Papillomaviruses and Cervical Cancer in Latin America. *Institute Journal of Cancer*, 40: 450-454.
- RIBEIRO, V. F., 1999. *Mobilidade residencial em Manaus: uma análise introdutória* (A. F. S. Silva, ed.). Manaus: Editora da Universidade do Amazonas.
- RICHARDSON, H.; KELSALL, G.; TELLIER, P.; VOYER, H.; ABRAHAMOWICZ, M.; FERENCZY, A.; COUPLÉE, F., & FRANCO, E. L., 2003. The Natural History of Type-Specific Human Papillomavirus Infections in Female University Students. *Cancer Epidemiology, biomarkers & Prevention*, 12: 485-490.
- ROBBOY, S. J.; ANDERSON, M. C.; MORSE, A. & RUSSEL, P., 2002. Cervical precancer (intraepithelial neoplásica). In: *Pathology of the Female Reproductive Tract* (S. J. Robboy; M. C.

ANDERSON; P. Russell, ed.), pp. 165-193, London, Edinburgh, New York, Philadelphia, ST Louis, Sydney, Toronto: Churchill Livingstone.

ROBBOY, S. J.; ANDERSON, M. C.; MORSE, A. & RUSSEL, P., 2002. Maligne tumors of the Cervix. In: *Pathology of the Female Reproductive Tract* (S. J. Robboy; M. C. ANDERSON; P. Russell, ed.), pp. 195-238, London, Edinburgh, New York, Philadelphia, ST Louis, Sydney, Toronto: Editora Churchill Livingstone.

ROBLES, S. C.; WHITE, F. & PERUGA, A., 1996. Tendencias de la mortalidad por cancer de cuello de útero en las Américas. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 121: 478-490.

ROZENDAAL, L.; WALBOOMERS J. M. M.; VAN DER LINDEN, J. C.; VOORHORST, F. J.; KENEMANS, P.; HELMERHORST, T. J. M.; BALLEGOOIJEN, M. V. & MEIJER, C. J. L. M., 1996. PCR-Based High-Risk HPV Test in Cervical Cancer Screening Gives Objective Risk Assessment of Women with Cytomorphologically Normal Cervical Smears. *Institute Journal of Cancer*, 68: 766-769.

RUTLEDGE, F., 1967. Cancer of de Vagina. *American Journal of Obstetric and Gynecology*, 97: 635-649.

SANKARANARAYANAN, R.; BUDUKH, A. M. & RAJKUMAR, R., 2001. Effective screening programmers for cervical cancer in low – and middle-income developing countries. *Bulletin of the Health Organization*, 79: 954-962.

SARKAR, F. H; MILES, B. J.; PLIETH, D. H. & CRISMAN, J. D., 1992. Detection of Human Papillomavirus in Squamous Neoplasm of the Penis. *Journal Urology*, 147: 389.

SCHIFFMAN, M. H.; BRINTON, L. A; DEVESA, S. S. & FRAUMENI JR, J. F., 1996. Cervical Cancer. In: *Cancer epidemiology and prevention* (D. Schottenfeld & Fraumeni Jr., ed.) pp. 1.090-1.116, New York, USA: Oxford University.

SEGI, M., 1960. Cancer Mortality for Selected Sites in 24 Countries (1950-1957). Sendai, Japão: Tohoku University School of Medicine.

SHAH, K.V., 1992. Biology of genital tract human papillomavirus. *Urologic Clinics of North América*, 19: 63-69.

SHIFFMAN, M. H. & BRINTON, L. A., 1995. The Epidemiology of Cervical Carcinogenesis. *Cancer Supplement*, 76: 1.888-1.901.

SIEGEL, S., 1975. *Estatística não-paramétrica*. Rio de Janeiro: Editora McGraw-Hill do Brasil, Ltda.

SILVA, I. D. C. G., 2002. Biologia Molecular das infecções pelo Papilomavírus Humano e carcinoma escamoso do colo uterino: tipagem viral. Atualizações em Patologia do Trato-Genital Inferior e Colposcopia/ CERVICOLP, 15, agosto, 2002. <http://www.digene.com.br/branco_not/64_atualiz.htm>.

SINGER, A. & MONAGHAN, J. M., 1995. Neoplasia Intra-Epitelial Vaginal. In: *Colposcopia, Patologia & Tratamento do Trato-Genital Inferior*, pp. 160-176. Porto Alegre: Editora Artes Médicas.

Sociedade Brasileira de Citopatologia. Boletim Informativo, Edição 60, 3 trimestre de 2002. Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais. <<http://www.citopatologia.org.br/>>

SOUEN, J., 2000. Diagnóstico e Estadiamento do Câncer de Vulva. In: *Tratado de Ginecologia Febrasgo* (H. C. Oliveira, I. Lengrueter & O. T. Costa ed.), pp. 1.230-1.239. Rio de Janeiro: Revinter.

STEVENS, A. & LOWE, J., 2000. *Patologia. Segunda Edição: Neoplasia*, 79. Rio de Janeiro: Editora Manole Ltda.

WABINGA, H. R.; PARKIN, D. M.; WABWIRE-MANGEN & NAMBOOZE, S., 2000. Trends in cancer incidence in Kyadondo County, Uganda, 1960-1997. *British Journal of Cancer*, 82: 1.585-1.592.

WALBOOMERS, J. M.; JACOBS, M. V.; MANOS, M. M.; BOSCH, F. X.; KUMMER, J. A.; SHAH, K. V.; SNIJDERS, P. J.; PETO, J.; MEIJER, C. J.; MUNOZ, N., 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of Pathology*, 189: 1-3.

WHO (World Health Organization), 1990. *Cancer: Causes, Occurrence and Control*. IARC Scientific Publications n.º 100. Lyon: IARC.

WIDEROFF, L. & SCHOTTENFELD, 1996. Penile cancer. In: *Cancer epidemiology and prevention* (D. Schottenfeld & Fraumeni Jr. [ed.]) pp. 1.220-1.230. Oxford University. Press Inc. New York, USA.

WUNSCH FILHO, V. & MONCAU, J. E., 2002. Mortalidade por Câncer no Brasil 1980-1995: Padrões Regionais e Tendências Temporais. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 48: 250-257.

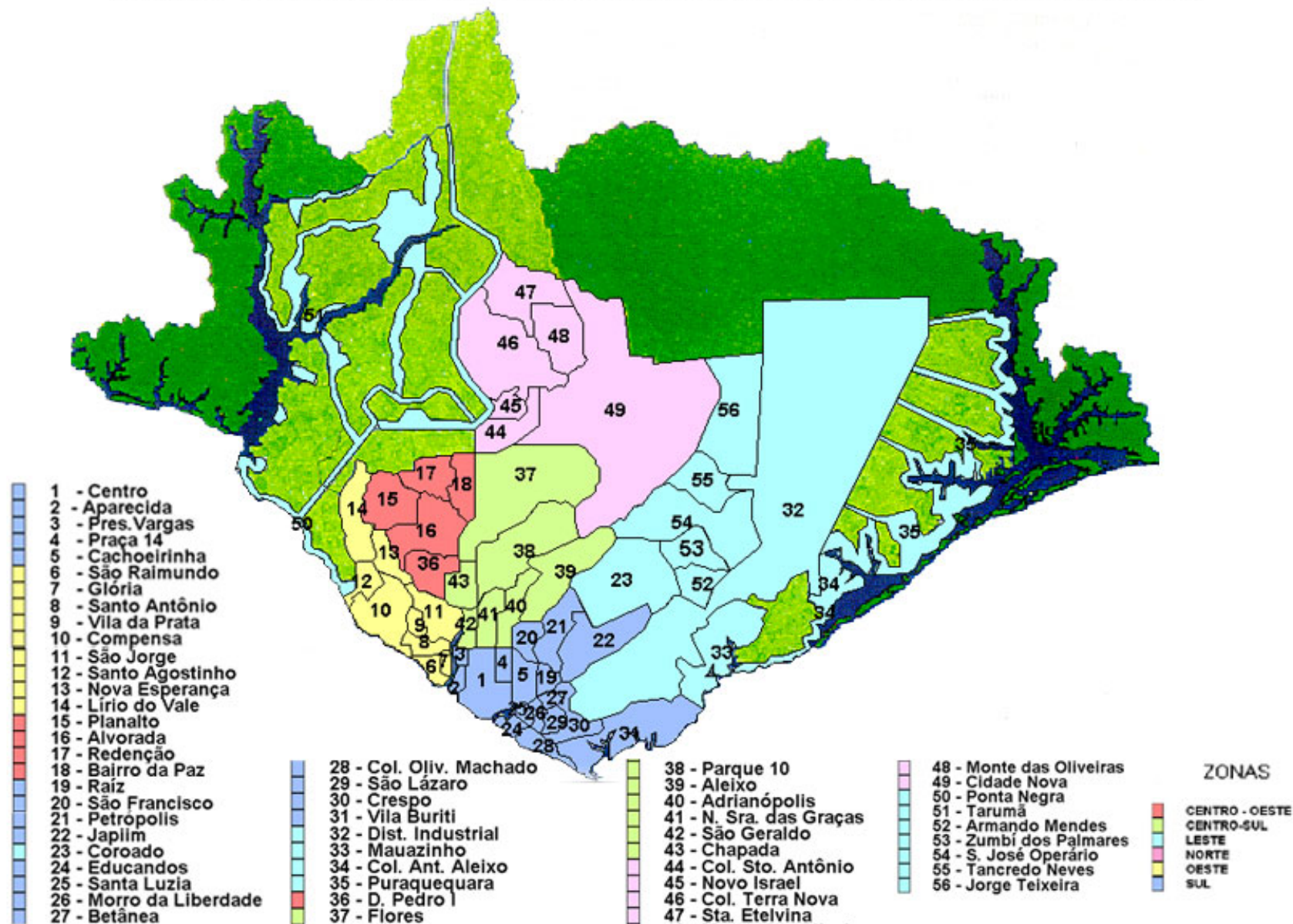
ZEFERINO, L. & GALVÃO, L., 1999. Prevenção e controle do câncer do colo uterino: por que não acontece no Brasil? In: *Saúde Sexual e Reprodutiva no Brasil* (L. Galvão & J. Dias ed.), pp. 346-365, São Paulo: Hucitec.

ZEFERINO, L. C.; BEDONE, A. J.; FAÚNDES, A. & OYAKAWA, N., 1998. Duração da Neoplasia Intra-Epitelial e do Carcinoma Invasor do Colo Uterino: Estudo Epidemiológico. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 20: 565-569.

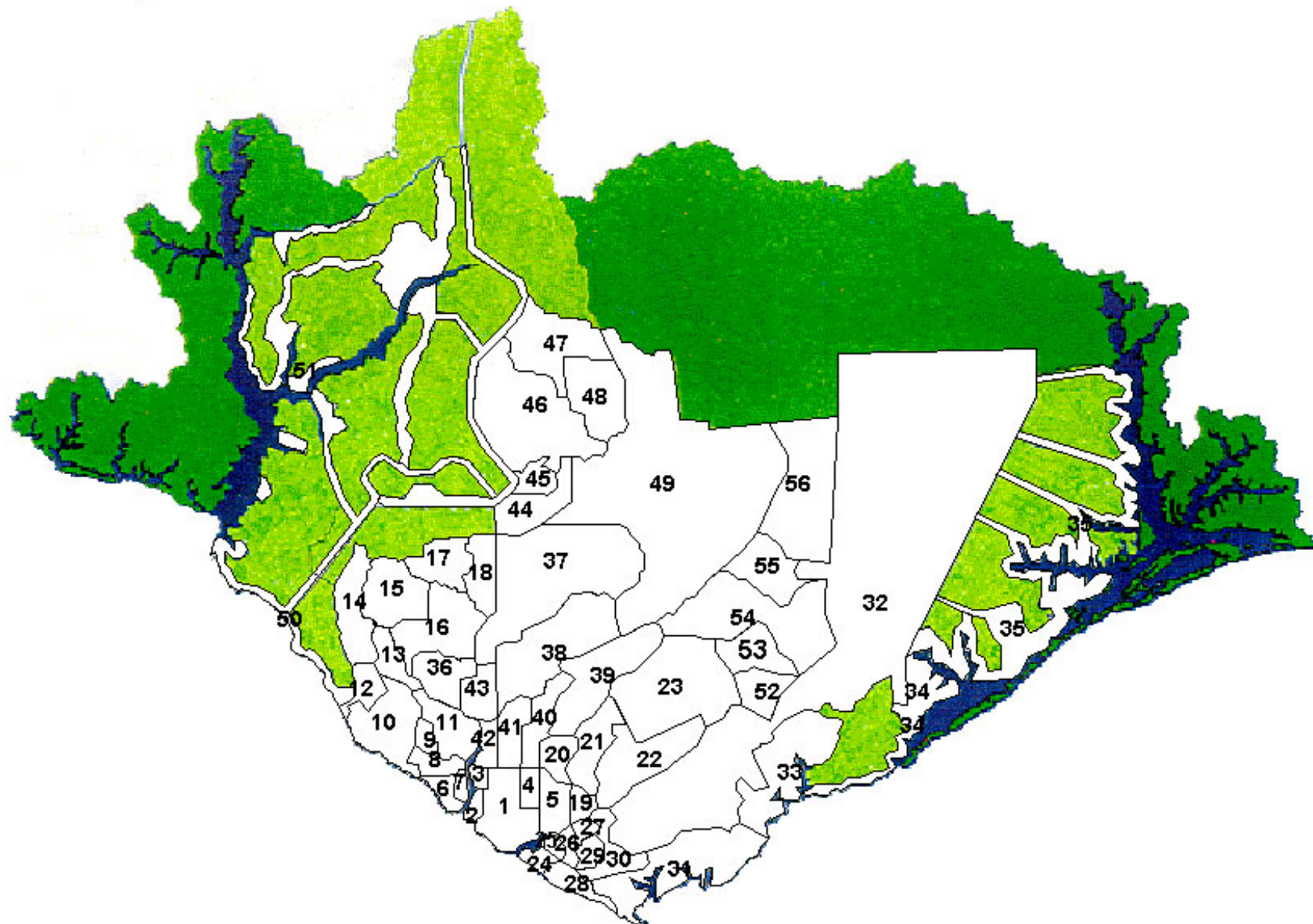
ZEFERINO, L. C.; COSTA, A. M.; PANETTA, K. & NEVES-JORGE, J. P., 1996. Screening da Neoplasia Cervical. *Jornal Brasileiro de Ginecologia*, 106: 415-419.

ZEFERINO, L. C.; DORES, G. B.; ELUF NETO, J. & PASSOS, M. R. L., 2000. Prevenção. In: *Consenso Brasileiro de HPV* (J. J. M. Carvalho & N. Oyakawa, ed.), pp. 135-142, São Paulo: BG Cultural.

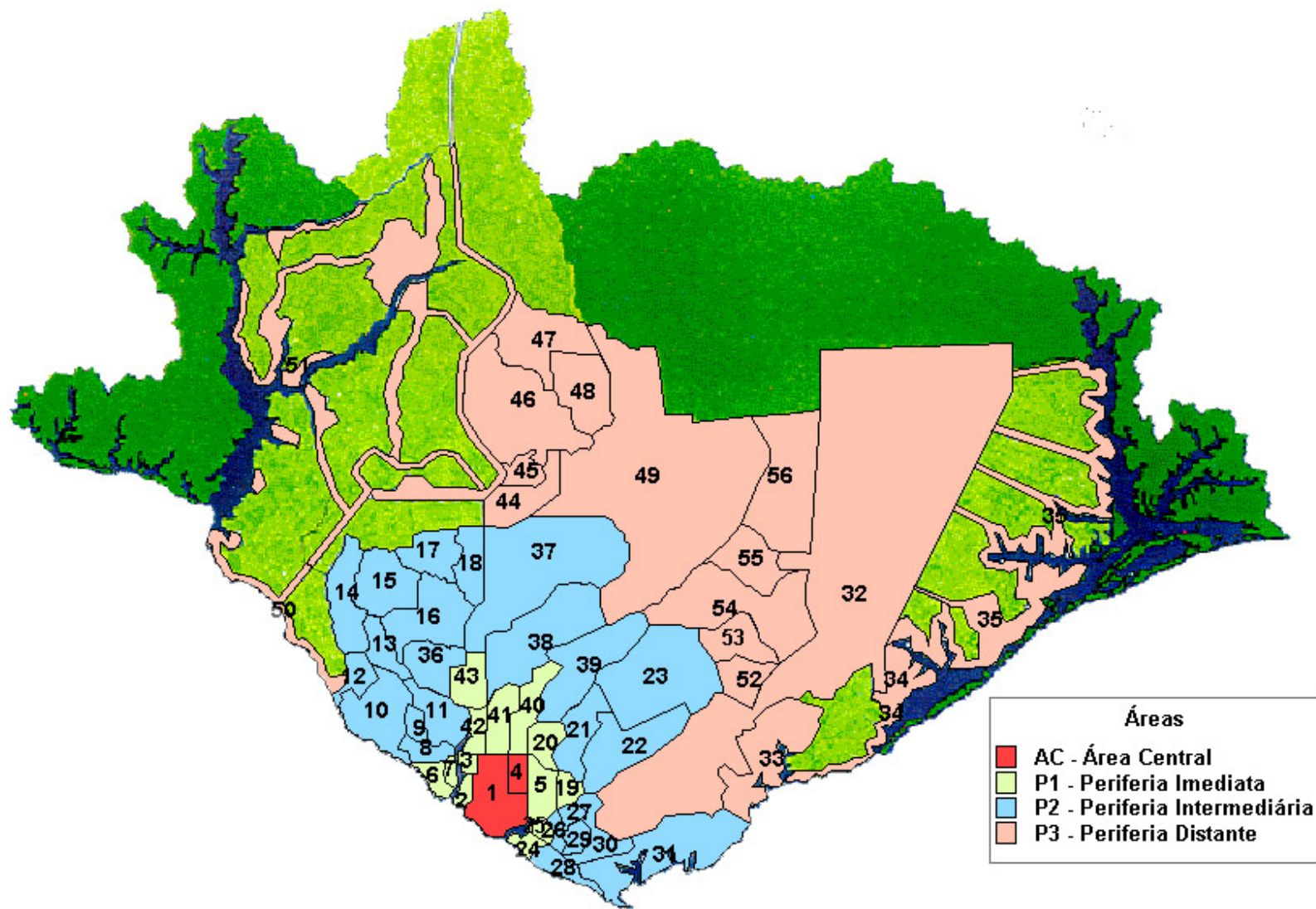
MAPA IV.1 – DISTRIBUIÇÃO DOS BAIRROS DE MANAUS SEGUNDO A LOCALIZAÇÃO EM ZONAS



MAPA IV.2 - DISTRIBUIÇÃO DOS BAIRROS DE MANAUS SEGUNDO OS CÓDIGOS DE IDENTIFICAÇÃO



MAPA IV.3 - DIVISÃO GEOGRÁFICA DE MANAUS SEGUNDO O CRITÉRIO PROPOSTO POR VITOR RIBEIRO, 1999



MAPA IV.4 - DIVISÃO GEOGRÁFICA DE MANAUS SEGUNDO A ADAPTAÇÃO DO CRITÉRIO PROPOSTO POR VITOR RIBEIRO, 1999

