

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO NO BRASIL DE 2013 A 2021

Recebido em: 21/02/2024

Aceito em: 10/12/2024

DOI: 10.25110/arqsaude.v28i2.2024-10975



Flávia Eduarda Thomazini Stela¹
Arianne Peruzo Pires Gonçalves Sereno²
Graziela Rodrigues Ródio³

RESUMO: O câncer de colo de útero é uma doença maligna que atinge mulheres em todo o mundo, sendo o quarto tipo de câncer mais frequente nas mulheres mundialmente. Cerca de 99,7% dos casos são causados por Papiloma Virus Humanos, sendo ele o principal fator de risco, junto aos mais comuns, que são o HPV 16 e 18. Nem sempre a infecção do vírus progride para a neoplasia maligna, podendo regredir. Quando diagnosticado precocemente, tem regressão em quase sua totalidade de casos. Sendo incidente em regiões com o nível socioeconômico menor, estando relacionada com a falta de conhecimento da população e não tendo acesso a informações, educação, e ao serviço de saúde. Esta é uma pesquisa baseada na coleta de dados obtidos pelo DATASUS, tendo o objetivo de analisar a epidemiologia da doença nas regiões brasileiras, tendo em vista a dificuldade nos números de casos informados, pois, ainda hoje, há subnotificações de casos, causados pela falta de conhecimento da população, até mesmo de profissionais da saúde, e a falta de acesso ao sistema de saúde pública em algumas regiões. Os números de casos aumentaram ao decorrer dos anos, em maior concentração na região sudeste, tendo a faixa etária predominante de 40 a 49 anos; a modalidade terapêutica mais utilizada é a radioterapia. Sendo de extrema importância o rastreamento do câncer, incentivando as mulheres e conscientizando-as sobre os exames preventivos periódicos, assim percebemos que haverá uma diminuição da incidência de casos. Mediante a isso, torna-se essencial o conhecimento da população sobre o Câncer de colo Uterino. Entre prevenção, diagnóstico precoce, tratamento correto, todos contribuem para a diminuição de incidência e mortes em decorrência dessa neoplasia maligna.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer Cervical; HPV; *Papiloma Virus Humano*; Notificações; Prevalência; Papanicolau.

¹ Bacharel em Biomedicina pelo Centro Técnico Educacional-Superior do Oeste Paranaense (UNIMEO-CTESOP).

E-mail: flaviastelafsa@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6303-372X>

² Doutora em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos pela Universidade Paranaense (UNIPAR) e Docente do Centro Técnico Educacional-Superior do Oeste Paranaense (UNIMEO-CTESOP).

E-mail: arianneperuzo@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0611-9278>

³ Doutoranda do de Pós-Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Paraná (UFPR) e Docente do Centro Técnico Educacional-Superior do Oeste Paranaense (UNIMEO-CTESOP).

E-mail: grazielavr@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4220-1399>

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF CERVICAL CANCER IN BRAZIL FROM 2013 TO 2021

ABSTRACT: Cervical cancer is a malignant disease that affects women worldwide, being the fourth most common type of cancer in women worldwide. About 99.7% of cases are caused by Human Papilloma Virus, which is the main risk factor, along with the most common ones, which are HPV 16 and 18. The virus infection does not always progress to malignant neoplasia, and may regress. When diagnosed early, it has regression in almost all cases. Being incident in regions with the lowest socioeconomic level, being related to the lack of knowledge of the population and not having access to information, education, and the health service. This is a research based on the collection of data obtained by DATASUS, with the objective of analyzing the epidemiology of the disease in the Brazilian regions, in view of the difficulty in the number of reported cases, since, even today, there are underreporting of cases, caused by the lack of knowledge of the population, even health professionals, and the lack of access to the public health system in some regions. The number of cases increased over the years, with a greater concentration in the Southeast region, with the predominant age group being 40 to 49 years old; The most used therapeutic modality is radiotherapy. Cancer screening is extremely important, encouraging women and making them aware of periodic preventive exams, so we realize that there will be a decrease in the incidence of cases. Through this, it becomes essential to know the population about cervical cancer. Between prevention, early diagnosis, correct treatment, all contribute to the reduction of incidence and deaths due to this malignant neoplasm.

KEYWORDS: Cervical Cancer; HPV, Human Papilloma Virus; Notifications; Prevalence; Papanicolaou.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DEL CÁNCER DE CERVICAL EN BRASIL DE 2013 A 2021

RESUMEN: El cáncer de cuello uterino es una enfermedad maligna que afecta a mujeres de todo el mundo, siendo el cuarto tipo de cáncer más común en mujeres a nivel mundial. Alrededor del 99,7% de los casos son causados por el Virus del Papiloma Humano, que es el principal factor de riesgo, junto con los más comunes, que son el VPH 16 y 18. La infección por el virus no siempre progresa a una neoplasia maligna, y puede retroceder. Cuando se diagnostica a tiempo, regresa en casi todos los casos. Ocurre en regiones de menor nivel socioeconómico, estando relacionado con el desconocimiento de la población y la falta de acceso a la información, educación y servicios de salud. Se trata de una investigación basada en la recopilación de datos obtenidos por DATASUS, con el objetivo de analizar la epidemiología de la enfermedad en las regiones brasileñas, teniendo en cuenta la dificultad en el número de casos notificados, ya que, aún hoy, hay subregistro de casos. Provocado por el desconocimiento de la población, incluso de los profesionales de la salud, y la falta de acceso al sistema de salud público en algunas regiones. El número de casos ha aumentado con el paso de los años, con mayor concentración en la región sureste, siendo el grupo etario predominante el de 40 a 49 años; La modalidad terapéutica más utilizada es la radioterapia. Como es sumamente importante el screening del cáncer, incentivar a las mujeres y concientizarlas sobre los exámenes preventivos periódicos, podemos ver que habrá una reducción en la incidencia de casos. Por tanto, el conocimiento de la población sobre el cáncer de cuello uterino se vuelve fundamental. Entre la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento correcto,

todos contribuyen a reducir la incidencia y las muertes derivadas de esta neoplasia maligna.

PALABRAS CLAVE: Câncer de cuello uterino; VPH, Virus del papiloma humano; Notificaciones; Prevalencia; Papanicolaou.

1. INTRODUÇÃO

O Câncer de Colo de Útero (CCU), ou Câncer Cervical, é um grave problema de Saúde Pública em todo mundo, sendo no Brasil o terceiro tumor maligno mais frequente e a quarta causa de morte por câncer na população feminina. (INCA, 2022b; OPAS, 2022). Ele ocorre na parte inferior do útero, no canal de comunicação com a vagina, chamada de colo do útero ou cérvix. Caracteriza-se por ser uma proliferação desordenada do epitélio de revestimento da região, podendo levar ao comprometimento do estroma, além de outros tecidos e órgãos por metástase (JUSTINO, 2019).

Essa condição patológica atinge principalmente mulheres sexualmente ativas, pois o principal fator predisponente é a infecção persistente por alguns genótipos do Papilomavírus Humano (HPV). Cerca de 80% das mulheres são acometidas pelo HPV ao longo da vida, na maioria dos casos, com infecções assintomáticas ou com sintomatologia leve, muitas vezes não percebidas e tratadas, favorecendo a progressão da carcinogênese (INCA, 2022b, JOHNSON *et al.*, 2019).

A evolução das lesões pela infecção do vírus para o carcinoma cervical invasivo é lenta e progressiva, levando em média de 10 a 15 anos. Por isso, é possível identificar as lesões ainda nos estágios iniciais da doença. O diagnóstico precoce e tratamento resultam em uma regressão integral em praticamente a totalidade dos casos, por isso é de extrema importância o conhecimento das mulheres acerca dos cuidados a serem tomados para evitar a doença, como a realização do teste preventivo, o exame citopatológico do esfregaço cérvico vaginal, popularmente conhecido como Papanicolau, que é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e deve ser realizado periodicamente. (INCA, 2022b, JOHNSON *et al.*, 2019). Além do exame, destaca-se a importância da vacinação na prevenção contra infecções pelos principais genótipos de HPV causadores do CCU, que no Brasil faz parte do calendário vacinal, também disponibilizado pelo SUS (OPAS, 2022; INCA, 2022c).

Além da contaminação pelo HPV, existem outros fatores já conhecidos que contribuem para a oncogênese, como tabagismo, idade, obesidade, uso prolongado de contraceptivos hormonais, número de gestações, dieta alimentar desbalanceada, estado

imunológico do hospedeiro e coinfeções com outros agentes sexualmente transmissíveis. Por isso, é de extrema importância o entendimento da epidemiologia e do perfil socioeconômico e comportamental das mulheres diagnosticadas com CCU, a fim de se promover programas de conscientização, reduzindo-se, dessa forma, a alta prevalência de câncer cervical em todo o mundo (BURD, 2003; JUSTINO, 2019; RIGON *et al.*, 2022).

Buscando compreender a epidemiologia do câncer de colo de útero no Brasil, o objetivo deste trabalho foi o de verificar os casos notificados no DATASUS nas regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sul e Sudeste, de 2013 a 2021, com o intuito de quantificar a incidência, bem como relacioná-la às variáveis, faixa etária, ano de diagnóstico e modalidade terapêutica.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um levantamento do número de casos de neoplasia maligna do colo do útero no Brasil, notificados no período de 2013 a 2021, no Painel-Oncologia do TABNET (Tecnologia de Informação a Serviço do SUS) disponibilizado pelo DATASUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde). (YIN, 2015).

Foram analisadas as variáveis: faixa etária, ano de diagnóstico, região de residência e modalidade terapêutica.

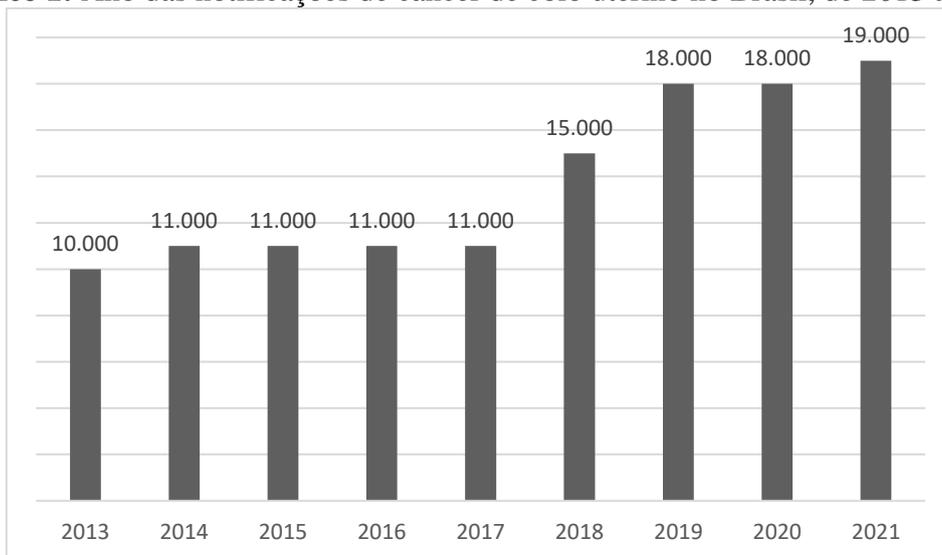
Em relação à faixa etária, a população foi dividida em cinco grupos, de zero a 29 anos, 30 a 39, 40 a 49, 50 a 59, 60 a 69 e 70 anos ou mais. Quanto ao ano de diagnóstico, foram analisados de 2013 a 2021. Referente à região de diagnóstico, dividiu-se em região Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste. Ainda, quanto à modalidade terapêutica, os casos foram caracterizados em cirurgia, quimioterapia, radioterapia e outros, sendo a quimioterapia e a radioterapia com a mesma data de tratamento.

A tabulação dos dados e confecção dos gráficos foram realizadas no *software* Microsoft Excel® 2019.

3. RESULTADOS

No Brasil, dos anos 2013 a 2021, foram notificados, no DATASUS, 124.184 casos de câncer do colo do útero. Dentre esse período, o ano de 2021 merece destaque como o de maior número de notificações, tendo apresentado um aumento de 90% em comparação ao ano de 2013, conforme demonstrado no gráfico 1.

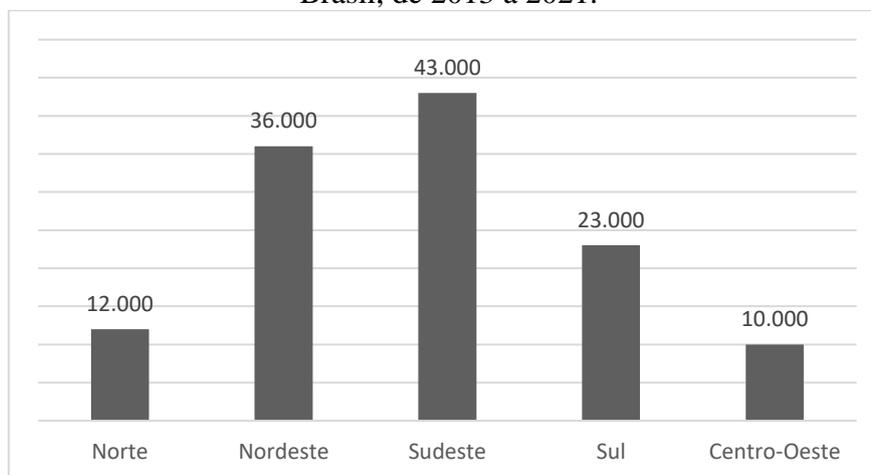
Gráfico 1: Ano das notificações de câncer de colo uterino no Brasil, de 2013 a 2021.



Fonte: DATASUS, 2022.

Quanto às regiões brasileiras, a maioria das mulheres acometidas residem na região Sudeste, enquanto no Centro-Oeste encontra-se a menor incidência, conforme demonstrado no Gráfico 2.

Gráfico 2: Região de residência dos casos notificados de Câncer de colo uterino no Brasil, de 2013 a 2021.

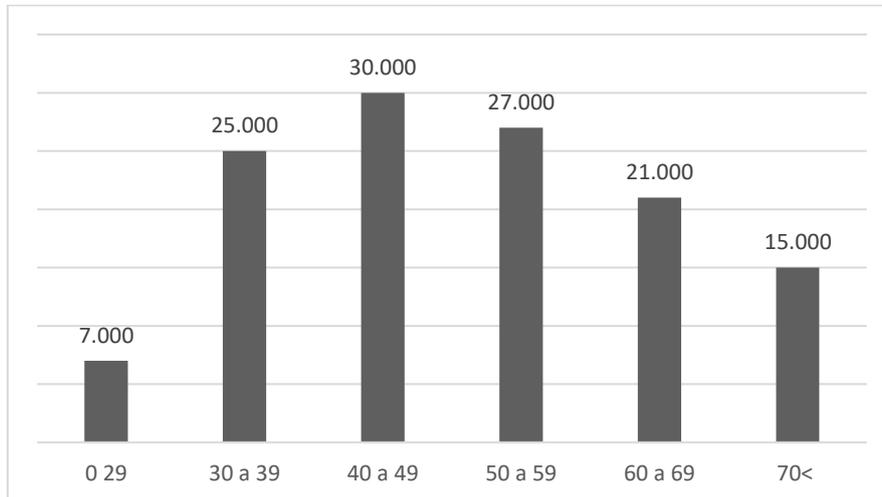


Fonte: DATASUS, 2022.

No período estudado, houve prevalência de notificações em mulheres entre os 40 a 49 anos, correspondendo a 24% dos casos. Sendo de zero a 29 anos a faixa etária menos acometida, com apenas 5% dos casos (GRÁFICO 3). Ainda, quando observada a incidência de casos em cada faixa etária dentre os anos estudados, verificamos que, com exceção dos mais de 70 anos, todas as faixas de idade apresentaram crescimento expressivo a partir de 2017, destacando que nesse mesmo ano, a faixa de 40 e 49 anos

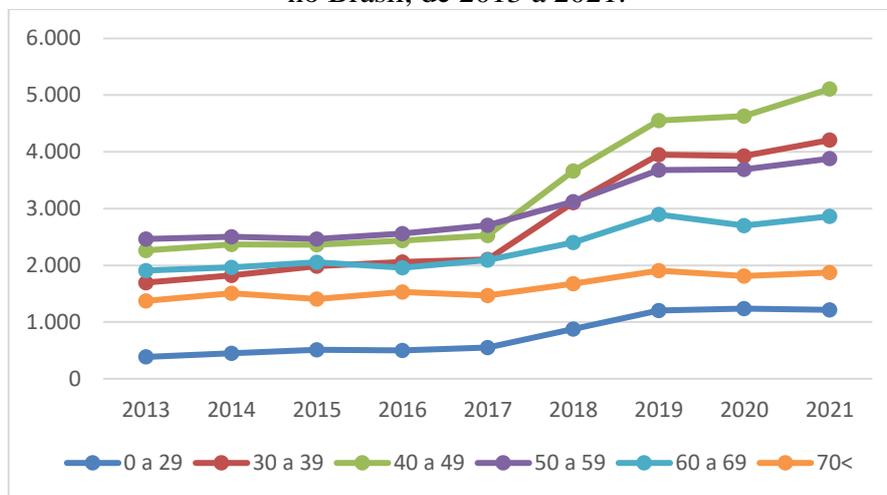
ultrapassou a faixa de idade, até então de maior prevalência, de 50 a 59 anos, a qual, em 2018, passou a ocupar o terceiro lugar, atrás ainda da faixa de 30 a 39 anos, conforme demonstrado no Gráfico 4.

Gráfico 3: Faixa etária das notificações de câncer de colo uterino no Brasil, de 2013 a 2021.



Fonte: DATASUS, 2022.

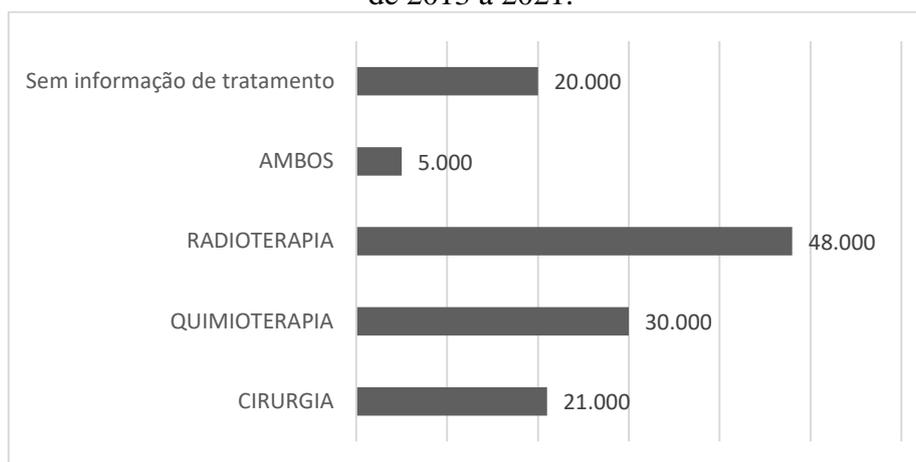
Gráfico 4: Faixa etária em relação aos anos das notificações de câncer de colo uterino no Brasil, de 2013 a 2021.



Fonte: DATASUS, 2022.

No que diz respeito à modalidade terapêutica, 16% das notificações não informaram a forma de tratamento. Dos informados, houve predomínio de radioterapia (38%), seguido de quimioterapia (25%), cirurgia (17%) e ambos (4%), como exposto no Gráfico 5.

Gráfico 5: Modalidade terapêutica das notificações de câncer de colo uterino no Brasil, de 2013 a 2021.



Fonte: DATASUS, 2022.

4. DISCUSSÃO

4.1 Epidemiologia e Fisiopatologia

O câncer de colo de útero é um problema de saúde pública global, dentre os cânceres é o terceiro mais comum entre a população feminina brasileira, com a exclusão do câncer de pele não melanoma, ficando apenas atrás do câncer de mama e do colorretal (INCA, 2022b).

Os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de CCU incluem a infecção pelo papiloma vírus, idade, tabagismo, número de partos, uso de contracepção oral e dieta. Dentre esses vários fatores, a infecção persistente pelo HPV é o mais predisponente, sendo reconhecido como principal agente etiológico de desenvolvimento da carcinogênese, já que cerca de 99,7% dos casos no mundo têm como causa infecções virais persistentes pelos genótipos de HPV, sendo a CCU, portanto, considerada sexualmente transmissível. No entanto, a infecção isolada nem sempre evolui para alterações malignas, indicando a adição de outros fatores de riscos ambientais e genéticos para evolução do processo carcinogênico (JOHNSON *et al.*, 2019; OLUSOLA *et al.*, 2019; GUILHERME, 2004).

O Papiloma Vírus Humano, pertencente à família *Papillomaviridae*, é um vírus não envelopado, com cerca de 55nm de diâmetro e simetria icosaédrica com 72 capsômeros (BURD, 2003). Esse adenovírus apresenta seu genoma dividido em três regiões, a LCR (*Long Control Region*), ou URR (*Upstream Regulatory Region*), que é a região reguladora da transcrição; a região E, constituída de genes expressos nas fases

iniciais da infecção, que codificam proteínas envolvidas na replicação, transcrição e maturação viral, além da alteração da matriz intracelular. É nessa região que estão presentes os genes codificantes E6 e E7 das proteínas, resultando em oncoproteínas responsáveis pela transformação celular e carcinogênese. Por fim, a região L, que compreende genes expressos tardiamente que codificam proteínas estruturais do capsídeo viral (BEDELL *et al.*, 2020; REVATHIDEVI *et al.*, 2021).

Existem mais de 200 genótipos de HPV, 29 desses são classificados filogeneticamente no gênero *Alphapapillomavirus*, que infectam o trato genital feminino. Dentre eles, destaca-se o HPV 16, considerado de alto risco oncogênico, que é o patógeno responsável em mais de 50% dos casos de câncer de colo do útero. Este, juntamente com o HPV 18, 31 e 33, é responsável por 90% dessas enfermidades (CARVALHO, 2016; JOHNSON *et al.*, 2019).

O processo carcinogênico se inicia com a modificação progressiva das funções celulares, como divisão e diferenciação, alterações essas que se estendem por todo o epitélio. (CARVALHO, 2016). A instabilidade genômica, causada pela integração do material genético do HPV na célula hospedeira, gera acúmulo de mutações somáticas, que resulta nas lesões cervicais, levando a conversão de uma célula normal a uma lesão pré-cancerosa e consecutivamente a uma lesão invasiva. As infecções recorrentes pelo HPV acarretam verrugas cervicais benignas e neoplasia intraepitelial cervical, que podem evoluir a um carcinoma invasivo do colo do útero (BALASUBRAMANIAM *et al.*, 2019; REVATHIDEVI *et al.*, 2021).

Quando ocorre a integração do genoma do HPV no DNA da célula hospedeira, há a ruptura do gene E2, que exerce influência inibitória nos genes que codificam E6 e E7, aumentando a concentração dessas proteínas no citoplasma e no núcleo da célula infectada. E6 e E7 são oncoproteínas que exibem papel direto na carcinogênese. A proteína E6 atua degradando e inativando a proteína celular supressora de tumor, p53, pela via de proteólise, mediada pela ubiquitina. Um polipeptídeo celular do hospedeiro chamado de polipeptídeo associado à E6 (E6-AP), liga-se à E6 e o complexo E6/E6-AP atua como uma ubiquitina-ligase, conjugando ubiquitina à p53. A degradação da p53 resulta em aumento da instabilidade genética e em acúmulo de mutações oncogênicas, que é um dos fatores desencadeantes das fases iniciais da progressão tumoral (CAMARA *et al.*, 2003). Já a E7 se liga à proteína supressora de tumor pRb (proteína de susceptibilidade ao retinoblastoma), que deixa de regular negativamente o ciclo celular

de G1 para S, isso porque essa interação resulta na liberação de fatores de transcrição de genes necessários para a duplicação do DNA. Dessa forma, a proteína E7 perturba o crescimento celular normal, estimulando, de maneira ininterrupta, a expressão de genes responsáveis pela divisão celular, favorecendo a proliferação tumoral (BEDELL *et al.*, 2020; FANG, ZHANG, JIN, 2014; MAGALHÃES, 2021).

Além disso, outra proteína viral, a E5, parece atuar conjuntamente com o fator de crescimento epidérmico, EGF (*epidermal growth factor*). A E5 se liga ao componente da bomba de prótons vacuolar, o p16, da H⁺-ATPase vacuolar, o que perturba a função da bomba de prótons e leva à diminuição da degradação dos receptores EGF ativados e internalizados, assegurando, dessa forma, a estimulação mitogênica prolongada (CAMARA *et al.*, 2003).

4.2 Fatores de Risco

Embora a infecção pelo HPV seja o principal fator predisponente para o desenvolvimento do câncer de colo uterino, nem todas as mulheres infectadas evoluem para tal diagnóstico, sendo que a grande maioria das infecções regridem espontaneamente. O desenvolvimento da doença está relacionado primeiramente ao genótipo do vírus invasor, podendo ele ser de baixo ou alto risco oncogênico, conforme mencionado acima (BALASUBRAMANIAM *et al.*, 2019; OPAS, 2022; REVATHIDEVI *et al.*, 2021).

Além dos fatores genéticos do patógeno, existem outros cofatores já conhecidos que contribuem para a oncogênese, como tabagismo, obesidade, uso prolongado de contraceptivos hormonais, dieta alimentar desbalanceada, estado imunológico do hospedeiro e coinfeções com outros agentes sexualmente transmissíveis (BURD, 2003; JUSTINO, 2019).

Fatores genéticos do hospedeiro como o polimorfismo no códon 72 da proteína p53, com relevante papel no controle do ciclo celular; o polimorfismo nos genes MHC (*major histocompatibility complex*) de classe I (em humanos, HLA-A, HLA-B e HLA-C), com relevante papel em eventos imunológicos; mutação na Apolipoproteína B catalítica polipeptídica (APOBEC), envolvida em processo de reparo de DNA de fita simples; modificações na atividade de enzimas citidina-desaminase, que atuam na edição de mRNA, dentre outras alterações, têm se demonstrado fatores genéticos predisponentes do hospedeiro no desenvolvimento do câncer. Apesar disso, essas relações ainda não

estão bem esclarecidas (CAMARA *et al.*, 2003; PETLJAK; MACIEJOWSKI, 2020; REVATHIDEVI *et al.*, 2021).

Além disso existem alguns fatores de risco comportamentais e demográficos, relacionados ao maior risco de contração do HPV, e conseqüentemente do câncer do colo de útero, como o nível de escolaridade, idade de início da atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais, gestações múltiplas e falha na rotina do exame citológico (JUSTINO, 2019; OPAS, 2022).

Gonçalves *et al.* (2020) coletaram dados de 61 pacientes diagnosticadas com CCU no hospital público do Distrito Federal, entre 2012 e 2015. Foi observado alguns fatores de risco ao processo carcinogênico do colo de útero: das pacientes, 4,91% já foram diagnosticadas com HIV, apenas 19,67% relataram o uso de preservativo, a média de parceiros sexuais durante a vida foi de 4,03 e, ainda, somente 6,55% reportaram a realização do exame preventivo de três em três anos. Os autores ainda observaram que a população em questão não havia sido vacinada contra o HPV, sendo assim, a inclusão dessa vacina no calendário vacinal deve acarretar redução nos casos de CCU no futuro. O trabalho destaca que déficits no atendimento da rede pública, no diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes, influenciam na alta incidência do CCU.

No mesmo sentido, Fonseca *et al.* (2010) entrevistaram 60 pacientes portadoras de CCU e lesões pré-malignas de alto grau, no ano de 2009, no centro de tratamento oncológico do Estado de Roraima. Nesse trabalho, a média de número de gestações foi de 5,5 e, de parceiros sexuais durante a vida, 4,2; foi relatado idade média precoce no início de relações sexuais, 13,8 anos. Quanto ao exame preventivo, 71,6% das pacientes o realizaram pela primeira vez após a suspeita clínica, das demais, apenas 5% faziam regularmente. Os autores ainda constataram que 83,3% das acometidas não tinham conhecimento acerca do HPV.

Soares *et al.* (2010) entrevistaram 20 mulheres de um município na região Sul do Brasil com CCU, dentre os anos de 2003 e 2005. Em relação à escolaridade, foi verificado maior proporção com o ensino fundamental incompleto, 45%; ainda, 60% das entrevistadas recebiam de um a dois salários-mínimos. Segundo os autores, o baixo nível socioeconômico e a menor escolaridade configuram fatores de risco, pois refletem na baixa adesão aos programas de prevenção.

4.3 Notificações

Conforme demonstrado nos resultados, durante os anos abordados no presente trabalho houve um grande aumento no número de notificações, tendo, no ano de 2022, aproximadamente 90% a mais de casos do que no ano de 2013.

De acordo com Noé, Trindade e Dexheimer (2018) o aumento da prevalência do CCU ao decorrer dos anos pode ser relacionado com a diminuição da idade de início das relações sexuais. Combinado à falta de informação e prevenção, contribui para contração de infecções sexualmente transmissíveis, inclusive do HPV, uma vez a idade sexual sendo precoce, aumentando a chance de desenvolvimento com câncer de colo de útero.

Ainda, com o passar dos anos, modificações de fatores culturais, sociais, econômicos e comportamentais, bem como a própria organização dos serviços públicos de saúde, podem estar diretamente relacionados com as variações na incidência das notificações. A citar, a iniciação antecipada das atividades sexuais, multiparidade, múltiplos parceiros, tabagismo e infecções sexualmente transmissíveis, alimentação desbalanceada, bem como a procura por parte das pacientes ao sistema de saúde e conhecimento dos profissionais da saúde acerca da notificação (EDUARDO *et al.*, 2012; SANTOS *et al.*, 2015a).

Além disso, em 25 de junho de 2018, foi publicada a Lei Federal nº 13.685, que estabeleceu a notificação compulsória de agravos e eventos em saúde relacionados às neoplasias nos serviços de saúde público e privados em todo território nacional, o que importou no aumento de casos notificados nos últimos anos, demonstrando que muitos casos de neoplasias potencialmente não eram notificados em razão da sua não obrigatoriedade de notificação (BRASIL, 2018).

Assim, levando em consideração as notificações do SINAN, verifica-se que a região Sudeste contou com a maior incidência, seguida de Sul, Nordeste, Centro-Oeste e Norte, este último com a menor incidência. Tal fato pode ser justificado em razão da quantidade populacional de cada região, tendo o Sudeste cerca de 70 milhões de habitantes, seguida da região Nordeste com 47 milhões, Sul com 25 milhões, Norte com 12 milhões e a menos populosa é a região Centro-Oeste, com 11 milhões de habitantes (IBGE, 2022).

Todavia, os números constantes no sistema diferem da prevalência estimada pelo INCA (2022a) para o ano de 2022, onde foram estimados 16.710 novos casos, representando 15,38 novos casos a cada 100 mil mulheres brasileiras. Dessa forma,

quando analisados por região e com incidência a cada 100 mil habitantes, a região Norte se apresenta em primeiro lugar, com incidência 26,24 a cada 100 mil mulheres, seguida do Nordeste (16,10/100 mil), Centro-Oeste (12,35/100 mil), Sul (12,60/100 mil) e, por fim, na quinta posição, a região Sudeste (8,61/100 mil).

Essa diferença entre a prevalência nas regiões dos casos estimados pelo INCA e os devidamente notificados no SINAN pode ser explicada por falhas nas notificações, consequência de diversos fatores, como a dificuldade de acesso aos serviços públicos, dificuldades geográficas e econômicas, questões culturais, insuficiência dos serviços e até mesmo o medo do preconceito na realização de exames preventivos, potencializado pelo desconhecimento da população.

Quanto às regiões de maior prevalência, segundo o INCA (2022), Norte e Nordeste, pode-se inferir que condições socioeconômicas interferem no pleno acesso à prevenção, diagnóstico e tratamento, que poderia evitar o desenvolvimento da doença. Mulheres de baixa renda, dessa forma, escancaram a desigual distribuição dos níveis de cuidado aos pacientes com câncer em regiões diferentes do país. Assim, regiões como Sul e Sudeste evidenciam melhor prognóstico, enquanto regiões mais hipossuficientes demonstram maiores limitações ao diagnóstico precoce e tratamento adequado em tempo hábil para a cura. Além disso, notam-se falhas no sistema de diagnóstico e monitoramento das suspeitas de CCU, com maior ênfase em regiões subdesenvolvidas, a citar a inadequada oferta de exames, baixa proporção de positividade e amostras insatisfatórias, o que sugere falta de investimentos na saúde, bem como ineficiência nos serviços destinados a mulheres, o que também pode importar na ocorrência de subnotificação (Sarzi *et al.*, 2017; Dias, Tomazelli e Assis, 2010).

4.4 Faixa Etária

O CCU possui uma fase pré-clínica, assintomática e prolongada, sendo de progressão silenciosa e delongada, podendo demorar de 10 a 20 anos para o aparecimento de manifestações clínicas e para atingir o estágio invasivo. (BEDELL *et al.*, 2020; SANTOS, 2015b; VU *et al.*, 2018). A falta de sintomas, ou sintomatologia branda, como fina secreção vaginal aquosa após a relação sexual ou ducha, mesmo na fase inicial do câncer, podem não ser percebidas por muitas mulheres, resultando na evolução aos estágios avançados da doença, demonstrando ainda mais a importância do acompanhamento preventivo periódico (SIQUEIRA *et al.*, 2014).

No presente trabalho, a faixa etária que mostrou prevalência dos casos notificados no DATASUS, de 2013 a 2021, foi a de 40 a 49 anos, o que vai ao encontro da média encontrada em trabalhos publicados por diversos autores, como Gonçalves *et al.* (2020), já citado, que observaram uma média de idade de 48 anos, no Distrito Federal, entre 2012 e 2015. Assim como Fonseca *et al.* (2010), no ano de 2009, Estado de Roraima, onde encontraram uma média de idade dentre as pacientes de 49,2 anos, variando de 23 a 79 anos. A faixa etária dominante foi de 30 a 60 anos (48; 80%), seguida pela faixa etária de ≥ 60 anos (9; 15%) e ≤ 30 anos (3; 5%). No mesmo sentido, Soares *et al.* (2010) em um município na região Sul do Brasil, dentre os anos de 2003 e 2005, encontraram a faixa etária predominante de casos de 45 a 55 anos (30%).

Ainda, Carvalho, Dwer e Rodrigues (2018) analisaram o tratamento realizado em 174 mulheres com o diagnóstico de neoplasia maligna do colo de útero, no município do Rio de Janeiro, matriculadas no Serviço de Ginecologia no ano de 2014. A média de idade do diagnóstico foi de 38,9 anos. Da mesma forma, Rafael e Moura (2012) entrevistaram 281 mulheres, no programa Estratégia de saúde da família em Nova Iguaçu-RJ, com predominância de casos na faixa etária de 20 a 39 anos (60,1%).

Destaca-se ainda que no ano de 2017 houve uma diminuição na faixa etária de prevalência, passando de 50 a 59 anos para 40 a 49 anos, o que pode ser explicado pelo adiantamento da sexarca, que pode resultar em uma infecção precoce por HPV, alcançando estágios avançados da carcinogênese em idades menos avançadas (NOÉ, TRINDADE e DEXHEIMER, 2018).

4.5 Sintomatologia e Diagnóstico

A sintomatologia branda, ou a falta de sintomas, podem não ser percebidos por muitas mulheres, demonstrando a importância do acompanhamento periódico através do exame citopatológico. (SIQUEIRA *et al.*, 2014). No estágio avançado da doença, os sintomas comuns são dores persistente nas costas, na pelve e lombar, podendo irradiar as extremidades inferior, além de perda de peso e apetite, inchaço nas pernas, bem como desconforto e corrimento vaginal malcheiroso (JOHNSON *et al.*, 2019; OLUSOLA *et al.*, 2019).

O exame padrão para a triagem do CCU é o Papanicolau, também chamado de esfregaço cervicovaginal e colpocitologia oncótica cervical. Esse teste permite prevenção secundária e a detecção precoce de células potencialmente cancerígenas de lesões pré-

cancerosas (TSIKOURAS *et al.*, 2015; BATISTA, SILVA, SOUZA, 2012; ASSIS-NETO, COLAÇA, LLANCO, 2023). No Brasil, o Papanicolau é ofertado gratuitamente pelo SUS (Sistema Único de Saúde) e tem recomendação anual para mulheres na faixa etária entre 25 e 59 anos. No caso de três resultados negativos consecutivos, o período de realização do exame passa a ser a cada 3 anos (BATISTA, SILVA, SOUZA, 2021; SIQUEIRA *et al.*, 2014).

Trata-se de um exame indolor, que é iniciado por indução do espécule no introito vaginal, permitindo coleta de amostra do ectocérvice com o auxílio de uma espátula de Ayre, e uma amostra da endocérvice, utilizando uma escova no canal endocervical. O tecido obtido é espalhado em lâmina e fixado com o fixador citológico aerossol que contém álcool isopropílico e polietileno glicol. (SIQUEIRA *et al.*, 2014; STIVAL *et al.*, 2005). A coloração da lâmina é realizada com um corante nuclear, a hematoxilina, e dois citoplasmáticos, Orange G e EA. Após a coloração é feito a montagem com um líquido de montagem, sobrepondo a lamínula, permitindo a análise ao microscópio (Figura 1) (BARROS, SILVA, SUWA, 2021). A avaliação das amostras segue os critérios determinados no sistema Bethesda (Figura 2).

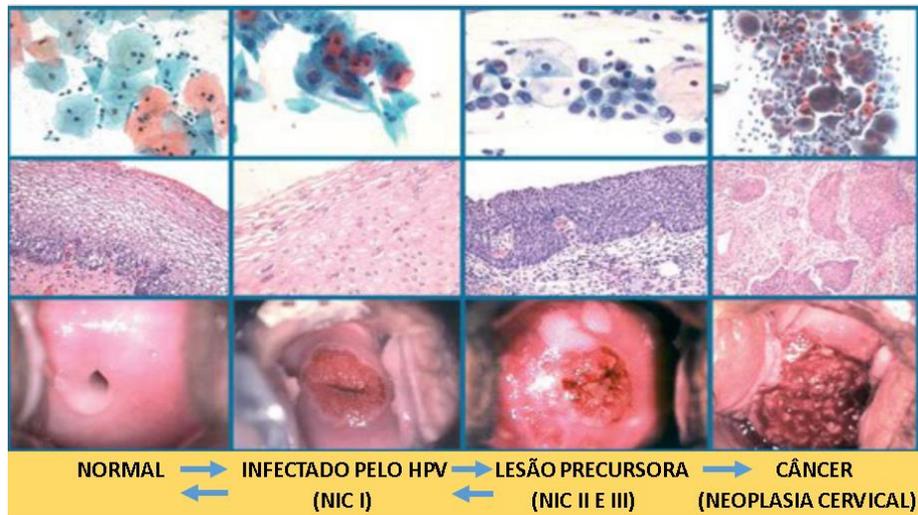


Figura 1: Evolução da Infecção ao Câncer: Histologia e Colposcopia.

Fonte: Machado; Souza; Gonçalves (2017).

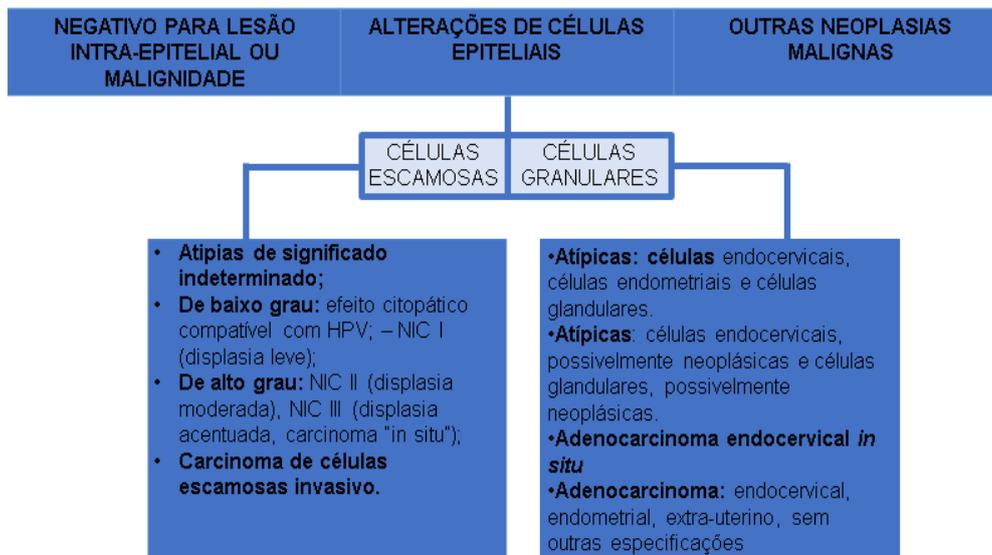


Figura 2: Citopatologia do colo uterino Sistema de classificação de Bethesda 2001.
 Fonte: WHO (2022).

Caso detectada alteração celular epitelial, o procedimento padrão é a realização da colonoscopia, que permite a visualização do colo uterino sob luz, com o aumento de dez a 40 vezes. A avaliação segue critérios internacionais dos Achados Colposcópicos (Quadro 1), e quando identificado alterações visíveis é coletado material para a biopsia do local, que é analisado por exame histopatológico, baseado na morfologia arquitetural e celular (Figura 1) (STIVAL *et al.*, 2005; STOFER *et al.*, 2011).

Quadro 1: Terminologia colposcópica do colo uterino IFCPC 2011.

ACHADOS COLPOSCÓPICOS NORMAIS	<ul style="list-style-type: none"> • Epitélio escamoso original: maduro, atrófico. • Epitélio colunar: ectopia. • Epitélio escamoso metaplásico: cistos de Naboth, orifícios (glândulas) abertos • Decidua na gravidez 		
ACHADOS COLPOSCÓPICOS ANORMAIS	Grau 1 (Menor)	Epitélio acetobranco tênue, de borda irregular ou geográfica.	Mosaico fino, pontilhado fino.
	Grau 2 (Maior)	Epitélio acetobranco denso, acetobranqueamento de aparecimento rápido, orifícios glandulares espessados.	Mosaico grosseiro, pontilhado grosseiro, margem demarcada, sinal da margem interna, sinal da crista.
	Não específico	Leucoplasia, erosão, captação da solução de lugol: positiva (corado) ou negativa (não corado) (teste de Schiller negativo ou positivo).	
SUSPEITA DE INVASÃO	Vasos atípicos, sinais adicionais: vasos frágeis, superfície irregular, lesão exofítica, necrose, ulceração (necrótica), neoplasia tumoral/grosseira.		
MISCELÂNEA	Zona de transformação congênita, condiloma, pólipos, inflamação, estenose, anomalia congênita, seqüela pós-tratamento, endometriose.		

Fonte: BORNSTEIN *et al.* (2011).

Em seu trabalho, Gonçalves *et al.* (2020), que estudaram 61 pacientes diagnosticadas com CCU no hospital público do Distrito Federal, entre 2012 e 2015, verificaram que somente 6,55% reportaram a realização do exame preventivo de 3 em 3 anos. Ademais, do total, 40% dos casos eram assintomáticos. O trabalho destaca que déficits no atendimento da rede pública, no diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes, influenciam na alta incidência do CCU. Já no trabalho de Fonseca *et al.* (2010) quanto ao exame preventivo, 71,6% das pacientes o realizaram o pela primeira vez após a suspeita clínica, das demais apenas cinco por cento faziam regularmente. Os autores ainda constataram que 83,3% das acometidas não tinham conhecimento acerca do HPV.

Segundo Soares *et al.* (2010) o baixo nível socioeconômico e a menor escolaridade configuram fatores de risco, pois refletem na baixa adesão aos programas de prevenção. Quanto ao diagnóstico, 35% das mulheres realizaram o exame dentro do período recomendado, mesmo assim, 50% das mulheres apresentaram resultados colpocitológico para NIC III, 20% carcinoma invasor NIC IV e seis (30%) carcinoma epidermoide NIC III. Isso pode ter sido relacionado ao diagnóstico incorreto, já que segundo os autores não é comum o avanço tão rápido da doença de um exame ao outro.

Há testes moleculares para diagnóstico viral, permitindo a identificação do vírus, da sua carga viral, avaliando a expressão das proteínas carcinogênicas e avaliando o processo da integração do HPV ao genoma da célula hospedeira. Sendo os métodos CH e o PCR os mais utilizados pelo baixo custo e de simples execução e *southern blot*, hibridização *in situ* e hibridização em fase sólida (*microarrays*). A utilização desses testes pode melhorar o rastreamento e o diagnóstico precoce, mas não excluem a realização dos exames de citologia e da colposcopia, sendo necessária para excluir falsos-positivos e negativos (SILVA *et al.*, 2015).

4.6 Tratamento

No que diz respeito à modalidade terapêutica, que se refere ao procedimento do primeiro tratamento, podendo ser cirurgia, quimioterapia, radioterapia e ambos, quimioterapia e radioterapia com a mesma data de tratamento (DATASUS, 2022). Do total das notificações, 16% não continham a forma de tratamento. Dos informados houve predomínio de radioterapia (38%), seguido de quimioterapia (25%), cirurgia (17%) e ambos (quatro por cento).

O tratamento varia de acordo com o estado do paciente, estágio da doença e características histológicas do tumor, a citar: tamanho, presença ou ausência de linfonodos e existência de metástase (BURD, 2003; OLUSOLA, *et al.*, 2019). Segundo Carvalho (2016), quando diagnosticado precocemente, nos estágios I e II, a sobrevida dos pacientes é alta, representando mais de 90% dos casos.

Para casos iniciais da doença, os principais tratamentos incluem a crioterapia do tecido anormal, que consiste na indução da necrose das células alteradas através de uma sonda super-resfriada; a terapia a laser, onde há ablação do tecido com um feixe de laser de dióxido de carbono; ainda, a excisão eletro cirúrgica em alça, na qual se realiza a remoção de parte do tecido anormal com o auxílio de fio condutor de corrente elétrica; essa amostra pode ser encaminhada à biópsia. (BURD, 2003). Já em casos mais avançadas da doença, o tratamento é definido de forma individualizada, podendo ter remoção cirúrgica, radioterapia, quimioterapia, ou ainda, combinações desses procedimentos (CARVALHO, 2016; FRIGO; ZAMBARDA, 2015).

Carvalho, Dwer e Rodrigues (2018) analisaram o tratamento realizado em 174 mulheres com o diagnóstico de neoplasia maligna do colo de útero, no município do Rio de Janeiro, matriculadas no Serviço de Ginecologia no ano de 2014. A média de idade do diagnóstico foi de 38,9 anos. Os resultados mostraram que mais da metade, 65,5% das mulheres, apresentam doença localmente avançada, sendo 27,59% das mulheres com tratamento de cirúrgico, 49,42% realizaram o conjugado com radioterapia e quimioterapia, 9,77% com radioterapia exclusiva e 1,72% quimioterapia paliativa.

O acesso ao tratamento apresenta maiores dificuldades, a exemplo do acesso ao local de tratamento, pois há mulheres que não residem na mesma cidade de tratamento, sendo dificultoso para pacientes vulneráveis socioeconomicamente e até mesmo o município não tendo condições de fornecer meio de transporte, fazendo aguardar para retorno o turno todo do motorista, segundo Fernandes *et al.* (2021). Também relata que a comunicação da equipe multidisciplinar para encaminhamento da paciente após o resultado positivo é importante para o controle do CCU.

A cirurgia, quimioterapia e radioterapia, são tratamentos padrões utilizados atualmente na terapêutica contra o CCU; apesar de relativamente eficazes, trazem riscos e muitos sintomas adversos. Pesquisadores têm se concentrado no desenvolvimento de estratégias imunoterapêuticas ativas baseados em vacinas que conferem proteção terapêutica aprimorada e previnem recaídas de tumores induzidos por HPV em diferentes

locais anatômicos. Estudos indicam que a estratégia de quimio-vacinação é uma abordagem promissora para o tratamento de Câncer associado ao HPV, que deverá, se comprovado em ensaio clínico, ser de grande valia em tratamentos futuros (PORCHIA *et al.*, 2022).

4.7 Estratégias para prevenção

Como a infecção por HPV é o principal fator predisponente do CCU, a principal forma de prevenção é evitar a infecção por esse patógeno. Isso se dá principalmente através da vacinação. A vacina contra o HPV é recomendada pela Organização Mundial da Saúde. No Brasil, a vacinação contra o HPV já faz parte do calendário de vacinas disponibilizadas pelo SUS, e é prescrito para meninas com nove a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos, já que a vacina também previne outros tipos de câncer genital, além de sinais e sintomas relacionados a infecção, como verrugas genitais (OPAS, 2022; INCA, 2022c).

Atualmente, três vacinas profiláticas estão aprovadas e registradas pela ANVISA, a vacina Cervarix bivalente imunizando contra os genótipos de HPV 16 e 18, Gardasil quadrivalente contra os subtipos 6, 11, 16 e 18 e a Gardasil 9 que abrange mais subtipos, dentre ele o 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58, aprovada em 2017 (ANVISA, 2017; OLUSOLA *et al.*, 2019). Todas essas vacinas são produzidas utilizando o DNA viral recombinante, constituídas por pseudopartículas virais, ou *virus-like particles* (VLPs). Os VLPs são compostos pela clonagem do gene tardio L1 da cápside do HPV, sendo vacinas de subunidades (SIMOES, 2010).

É importante ressaltar que mesmo com a vacina, cuidados que evitam a contaminação sexual devem continuar a ser tomados, bem como a realização de testes preventivos periodicamente é de extrema importância para evitar a progressão da doença (OPAS, 2022; INCA, 2022c).

5. CONCLUSÃO

O câncer de colo de útero, apesar de ser uma doença de progressão lenta, que quando diagnosticada e tratada em estágios iniciais possui regressão em quase a totalidade dos casos, ainda mata muitas mulheres no Brasil e no mundo. Por isso, é de extrema importância o entendimento da epidemiologia da doença, bem como fatores de riscos, socioeconômicos e comportamentais, relacionados à incidência.

No presente estudo verificamos que mesmo sendo de notificação compulsória, existe muita subnotificação no que se refere ao CCU, sendo que os números publicados não condizem com a realidade brasileira, principalmente em regiões menos desenvolvidas, devido ao difícil acesso aos serviços públicos, seja por dificuldades geográficas e econômicas, questões culturais ou insuficiência dos serviços. Ainda, a falta de conhecimento das mulheres acerca da necessidade da realização periódica do exame preventivo Papanicolau contribui para a falta de diagnóstico ou diagnóstico tardio da doença. O desconhecimento a respeito da epidemiologia desse câncer afeta consideravelmente as estratégias para a prevenção e erradicação da doença em âmbito nacional. Apesar disso, verificamos um aumento no número de casos dentre os anos de 2013 a 2021, que provavelmente está relacionado ao aumento da notificação.

Outro dado importante, notado no presente estudo, é a diminuição da faixa etária de prevalência. Isso demonstra que o câncer cervical é uma doença que se relaciona ao comportamento da população feminina, que vem mudando ao passar do tempo, principalmente do quesito de início das relações sexuais mais precocemente e múltiplos parceiros, o que aumenta a chance de contaminação por agentes infecciosos, inclusive o HPV, principal agente causador do CCU. Além disso, a contaminação concomitante por mais de uma doença sexualmente transmissível é um fator predisponente à evolução da carcinogênese.

Dito isso, verifica-se a necessidade de que futuros estudos realizem o acompanhamento direto em hospitais de tratamento, para verificação do número real de mulheres diagnosticadas, identificando-se seus perfis, no que refere aos fatores de riscos relacionados à incidência, do conhecimento das mulheres acerca da necessidade de realização periódica do exame preventivo, dos cuidados que podem ser tomados para evitar a infecção pelo HPV e sobre a adesão à vacina preventiva da infecção; e, ainda, do conhecimento dos profissionais da saúde quanto à obrigatoriedade da notificação, tudo a fim de permitir que estratégias eficientes de conscientização da população sejam traçadas.

REFERÊNCIAS

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Registrada Vacina do HPV Contra 9 Subtipos do Vírus**. 2017. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/>. Acesso em: 26 jun. 2022.

ASSIS-NETO, C. F. M.; COLAÇA, B. A.; LLANCO, Y. S. C. Análise Do Perfil Epidemiológico Dos Exames Citopatológico Do Colo Do Útero Em Altamira No Período De 2014 A 2020: Dados A Partir Do Siscan. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v.27, n.2, p. 813-828, 2023.

BALASUBRAMANIAM, S. D. *et al.* Key Molecular Events in Cervical Cancer Development. **Medicina**, v. 55, n. 384, p. 1-13, 2019.

BARROS, K. C. S.; SILVA, A. F.; SUWA, U. F. Erros Pré-Analíticos na Técnica Citologia Ginecológica Papanicolau e suas Consequências no Diagnóstico: uma Revisão Sistemática. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 19, p. 100331-100343, 2021.

BATISTA, A. P.; SILVA, I. C. R. da, SOUZA, A. C. de. Registros de Câncer Cervical em um Hospital da Rede Pública do DF e sua Relação com Vírus HPV. *In: Convibra Saúde – Congresso Virtual Brasileiro de Educação, gestão e promoção da saúde*, 2012, Brasília. **Anais [...]**. Brasília: UNB, 2012. p. 1-11.

BEDELL, S. L. *et al.* Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. **Sexual Medicine Reviews**, v. 8, p. 28-37, 2020.

BORNSTEIN, J. *et al.* **Nomenclatura IFCPC 2011**. *In: Congresso Mundial do Rio, Anais (complete que anais são)*. Rio de Janeiro, 2011.

BRASIL. **Lei nº 13.685**, de 25 de junho de 2018. Publicada no Diário Oficial da União em 26/6/2018. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2018/lei-13685-25-junho-2018-786890-publicacaooriginal-155900-pl.html>. Acesso em: 16 nov. 2022.

BURD, E. M. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 15, n. 1, p. 1-17, 2003.

CAMARA, G. N. N. de L. *et al.* Os Papilomavírus Humanos – HPV: Carcinogênese e Imunogênese. **Universidade Ciências da Saúde**. v. 1, n. 1, p. 159-168, 2003.

CARVALHO, K. P. A. **Estadiamento, genótipos de HPV e Metilação do Gene WIF1 em Câncer do Colo de Útero: Associações com o Prognóstico e Sobrevida**. Orientadora: Silvia Helena Rabelo dos Santos. 2016. 84 f. Dissertação (Pós-graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2016.

CARVALHO, P. G.; DWER, G. O.; RODRIGUES, N. C. P. **Trajetórias assistenciais de mulheres entre diagnóstico e início de tratamento do câncer de colo uterino**. Artigo original, v. 42, n. 118, p. 687-701, 2018.

DATASUS. Departamento de informática do Sistema Único de Saúde. **Tabnet: Painel Oncológico – Brasil**. 2022. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/webtabx.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIA_BR.def. Acesso em: 22 mai. 2022.

DIAS, M. B. K.; TOMAZELLI, J. G.; ASSIS, M. Rastreamento do Câncer de Colo do Útero no Brasil: análise de dados do Siscolo no período de 2002 a 2006. **Epidemiol. Serv.**, v. 3, n. 19, p. 293-306, 2010.

EDUARDO, *et al.* Conhecimento e Mudanças de Comportamento de Mulheres Junto a Fatores de Risco para Câncer de Colo Uterino. **Rev Rene.** v. 5, n.13, p. 1045-55, 2012.

FANG, J.; ZHANG, H.; JIN, S. Epigenetics and Cervical Cancer: from Pathogenesis to Therapy. **Tumor Biol.**, v. 35, p. 5083-5093, 2014.

FERNADES, N. F. S. *et al.* Desafios para prevenção e tratamento do câncer cervicouterino no interior do Nordeste. **R. bras.**, v.38, p. 1-27, 2021.

FONSECA, A. L. *et al.* Epidemiologia e impacto econômico do câncer de colo de útero no Estado de Roraima: a perspectiva do SUS. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v. 32, n. 8, p. 386-392, 2010.

FRIGO, L. F.; ZAMBARDA, S. DE O. Câncer de Colo de Útero: efeitos do tratamento. **Cinergis.**, v. 16, n. 3, p. 164-168, 2015.

GONCALVES, A. L. *et al.* Série de Casos de Mulheres com Câncer de colo Uterino em Hospital Público de Brasília. **Brazilian Journal of health Review.**, v. 3, n. 3, p. 3920-3934, 2020.

GUILHERME, E. M. Biologia Molecular do Câncer do Colo Uterino. **Revista Médica Oficial do Hospital Universitario da UFJF.**, v. 30, p. 49-56, 2004.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **ISM Indicadores Sociais Mínimos 2022.** Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/educacao/17374-indicadores-sociais-minimos.html?=&t=resultados>. Acesso em 11 nov. 2022.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. **Atlas On-line de Mortalidade.** 2022a. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo10/consultar.xhtml#panelResultado>. Acesso em: 21 mai. 2022.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. **Câncer de colo de útero.** 2022b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero>. Acesso em: 11 mai. 2022.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. **Câncer de colo de útero.** 2022c. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/existe-vacina-contra-o-hpv>. Acesso em: 22 jun. 2022.

JOHNSON. C. A. *et al.* Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. **Seminars in Oncology Nursin.**, v. 35, p. 166-174, 2019.

JUSTINO, E. B. **Associação dos Polimorfismos da Região Promotora, codificadora e 3' não Traduzida do Gene HLA-G com Câncer de Colo de Útero.** Yara Costa Netto Muniz. 2019. 378 f. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Desenvolvimento) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.

MACHADO, H. S.; SOUZA, M. C.; GONÇALVES, S. J. da C. Câncer de colo de útero: análise Epidemiológica e Citopatológica no município de Vassouras-RJ. **Revista Pró-UniversSUS**, v. 1, n. 8, p. 55-61, 2017.

MAGALHÃES, G. M. *et al.* Update on human papilloma virus – part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 96, p. 1- 16, 2021.

NOÉ, B. R.; TRINDADE, F. R.; DEXHEIMER, G. M. Análise da periodicidade e da idade na realização do exame citopatológico cervicovaginal no Rio Grande do Sul. **Revista Saúde e Desenvolvimento**. v. 12, n.10, 2018.

OLUSOLA, P. *et al.* Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Helth Disparities. **Cells**, v. 8, n.622, p. 1-12, 2019.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **HPV e câncer de colo de útero.** 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/hpv-e-cancer-do-colo-do-utero> Acesso em 29 mai. 2022.

PETLJAK, M.; MACIEJOWSKI, J. Molecular Origins of APOBEC-Associated Mutations in Cancer. **HHS Public Access**, v. 94, n. 102905, p. 1-26, 2020.

PORCHIA, B. F. M. M. *et al.* Active immunization combined with cisplatin confers enhanced therapeutic protection and prevents relapses of HPV-induced tumors at different anatomical sites. **International Journal of Biological Sciences**, v. 18, n. 1, p. 15-29, 2022.

RAFAEL, R. M. R; MOURA, A. T. M. S. Exposição aos fatores e risco do câncer do colo do útero na estratégia de saúde da família de Nova Iguaçu, Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Colet**, v. 20, n.4, p. 499-505, 2012.

REVATHIDEVI, S. *et al.* APOBEC: A molecular driver in cervical cancer patogenesis. **Cancer Letters**, v. 496, p. 104-116, 2021.

RIGON, F. P.; PLEWKA, J.; TURKIEWICZ, M.; SANTOS, M. A. dos. Dados do programa do Câncer do colo do útero na pandemia COVID-19. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**. v. 26, n. 3, p. 794-808, 2022.

SANTOS, A. D. *et al.* Conhecimento de mulheres sobre o câncer de colo uterino em um município do Nordeste do Brasil. **Originales**, v.5, n.3, p.64-76, 2015a.

SANTOS, A. M. R. *et al.* Câncer de Colo Uterino: Conhecimento e Comportamento de Mulheres para Prevenção. **Câncer de Colo Uterino**, v. 2, n. 28, p. 153-159, 2015b.

SARZI, D. M. *et al.* Cenário de Morbimortalidade por Câncer de Colo Uterino. **Rev enferm UFPE**, v. 11, n. 2, p. 898-905, 2017.

SILVA, *et al.* Diagnóstico Molecular do Papilomavírus Humano por Captura Híbrida e Reação em Cadeia da Polimerase. **FEMINA**, v.43, n. 4, 2015.

SIMÕES, C. B. **Vacinas Contra o HPV: uma Visão Crítica.** Carta ao editor, v. 15, n. 2, p. 92-95, 2010.

SIQUEIRA, G. S. *et al.* Citopatologia Como Prevenção do Câncer do Colo Uterino. **Caderno de Graduação – Ciências Biológicas e da Saúde Unit**, v. 2, n. 1, p. 37-49, 2014.

STIVAL, C. O. *et al.* Avaliação Comparativa da Citopatologia Positiva, Colposcopia e Histopatologia: Destacando a Citopatologia como Método de Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 37, n. 4, p. 215-218, 2005.

SOARES, M. C. *et al.* Câncer de colo uterino: caracterização das mulheres em um município do Sul do Brasil. **Pesquisa**, v. 14, n. 1, p. 90-96, 2010.

TSIKOURAS, P. *et al.* Cervical Cancer: Screening, diagnosis and staging. **REVIEW ARTICLE**, v. 2, n. 21, p. 320-325, 2015.

VU, M. *et al.* **Cervical Cancer Worldwide.** Current Problems in Cancer, 2018. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2018.06.003.

WHO, *World Health Organization.* **Sistema de Bethesda 2001.** 2022. Disponível em: <https://screening.iarc.fr/atlasicytobeth.php?cat=A0&lang=4>. Acesso em: 24 jul. 2022.

YIN, R. K. **Estudo de caso: planejamento e métodos.** 5. ed., 1-271, 2015.

CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA

Flávia Eduarda Thomazini Stela: Autora - Pesquisa Bibliográfica e escrita.

Arianne Peruzo Pires Gonçalves Sereno: Autora - Escrita e correção.

Graziela Rodrigues Ródio: Orientadora - Pesquisa Bibliográfica, escrita e correção.