



LESÕES PRECURSORAS PARA O CÂNCER DO COLO UTERINO E SEUS FATORES DE RISCO: ESTUDO REFLEXIVO

PRECURSOR LESIONS FOR CERVICAL CANCER AND ITS RISK FACTORS: REFLECTIVE STUDY LESIONES PRECURSORAS DE CÁNCER CERVICAL Y SUS FACTORES DE RIESGO: ESTUDIO REFLEXIVO

Cássia Caroline Garcia Dalbem Teles¹, Elioenai Dornelles Alves², Rogério Ferrari³

RESUMO

Objetivo: refletir sobre as lesões precursoras para o câncer do colo uterino e seus fatores de risco. **Metodologia:** estudo reflexivo baseado em revisão de literatura. **Resultados:** ao longo do estudo foram abordadas inicialmente as características gerais do útero e lesões precursoras para o câncer de colo uterino, e posteriormente métodos utilizados para diagnóstico. **Conclusão:** com base no conhecimento adquirido, medidas preventivas direcionadas a essas pacientes poderão ser adotadas para aperfeiçoar o atendimento no serviço referenciado, servindo de subsídios para políticas governamentais e organizacionais. Apesar de todo conhecimento científico e tecnológico existente, como a colpocitologia oncológica, a colposcopia, a pesquisa do DNA-HPV e, mais recentemente, as vacinas contra o HPV, que permite o diagnóstico e tratamento em tempo hábil, o principal desafio permanece em como dar às pessoas acesso à tecnologia disponível para reduzir a morbidade e a mortalidade por câncer do colo uterino. **Descritores:** Colo do Útero; Neoplasias do Colo do Útero; Fatores de Risco.

ABSTRACT

Objective: to reflect on the precursors to cervical cancer and its risk factors. **Methodology:** reflective study based on literature review. **Results:** during the course of the study, initially the general characteristics of the uterus and precursor lesions for cancer of the uterine cervix, and methods used for diagnosis were initially addressed. **Conclusion:** based on the acquired knowledge, preventative measures directed to such patients can be adopted to improve the care in the referenced service, serving as a support for government and organizational policies. Despite all existing scientific and technological knowledge, such as the cancer colposcopy, HPV-DNA research and, more recently, vaccines against HPV, which allows the timely diagnosis and treatment, the main challenge, remains how to give people access to technology available to reduce morbidity and mortality from cervical cancer. **Descriptors:** The Cervix; Neoplasms of the Cervix; Risk Factors.

RESUMEN

Objetivo: reflexionar sobre los precursores de cáncer cervical y su riesgo factores. **Metodología:** estudio reflexivo basado en la revisión de la literatura. **Resultados:** durante el estudio fueron inicialmente dirigidas a las características generales de las lesiones del útero y precursor de cáncer de cuello uterino y métodos utilizados para el diagnóstico. **Conclusión:** se basa en los conocimientos adquiridos, pueden adoptarse medidas preventivas dirigidas a estos pacientes para mejorar la atención en el servicio de referencia, que sirve como soporte para las políticas del gobierno y de organización. A pesar de todos los conocimientos científicos y tecnológicos, como la colpocitología cáncer, colposcopia, investigación de DNA de HPV y, más recientemente, las vacunas contra el VPH, que permite el diagnóstico oportuno y tratamiento, los restos del principal desafío cómo darles acceso a la tecnología disponible para reducir la morbilidad y mortalidad de cáncer de cuello uterino. **Descriptores:** Cuello Uterino; Neoplasias del Cuello Uterino; Factores de Riesgo.

¹Doctor, Master, Clinic of Lower Genital Tract pathology and Colposcopy/PTGIC. Cáceres (MT), Brazil. E-mail: cassia.artigos@gmail.com;

²Nurse, doctor of nursing, Professor, Department of nursing, Faculty of Health Sciences, University of Brasília-UNB. Brasília (DF), Brazil. E-mail: elioenai@unb.br; ³Degree in medicine, University Estácio de Sá/UNESA. Rio de Janeiro (Rio de Janeiro), Brazil. E-mail: rgferrari@gmail.com

INTRODUÇÃO

Artigo elaborado a partir da dissertação << *Estudo epidemiológico de mulheres com lesões precursoras para câncer do colo uterino na região sudoeste de Mato Grosso* >> apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade de Brasília/UnB, em 2011.

O câncer do colo uterino é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres, sendo, em média, 500 mil casos novos por ano no mundo e 230 mil óbitos de mulheres por ano.¹ É considerado um problema de saúde pública, apesar de sabermos que, quando diagnosticado precocemente, tem grande potencial de prevenção e cura.² Sua incidência é duas vezes maior nos países menos desenvolvidos quando comparada aos países mais desenvolvidos², sendo a primeira causa de morbimortalidade em alguns países, os do Sul e do Leste da África, América Central e Centro-Sul da Ásia.³

No Brasil, a mortalidade por câncer do colo do útero é elevada e estatísticas de anos anteriores demonstram um crescimento significativo. Em 1979, a taxa era de 3,44/100.000; em 2000, de 4,49/100.000 e, em 2008, foi de 19,2/100.000 mulheres.^{1,4} O câncer do colo uterino apresenta-se como um grande problema de saúde pública, apesar dos esforços e dos recursos tecnológicos utilizados na sua prevenção. Trata-se de um dos temas mais relevantes na área das ciências médicas, necessitando, ainda, de pesquisas que considerem a realidade e o contexto de cada região⁵.

♦ O útero e as lesões precursoras

O útero, órgão do aparelho reprodutor feminino, é dividido em corpo e colo. O colo uterino é revestido por várias camadas de células epiteliais pavimentosas, arranjadas de forma ordenada. O revestimento externo, denominado ectocérvice, é do tipo estratificado escamoso não queratinizado e o revestimento interno, do tipo colunar simples, correspondente ao canal endocervical; é denominado endocérvice.⁶ A junção escamocolunar (JEC) é a denominação do local onde esses dois epitélios se unem, concentrando 90% dos cânceres do colo do útero. As desordens na estratificação desse epitélio são denominadas lesões precursoras ou neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC).¹

O conceito de neoplasia intraepitelial cervical foi sugerido por Richardt, em 1967, para caracterizar e definir o prognóstico das lesões precursoras do câncer do colo do útero.⁷ Essas lesões foram denominadas de: Neoplasias intraepitelial cervicais grau 1 (NIC

I), quando a desordenação ocorre nas camadas mais basais do epitélio estratificado; Neoplasias intraepitelial cervicais grau 2 (NIC II), quando a desordenação acomete até os três quartos de espessura do epitélio, com preservação apenas das camadas mais superficiais; Neoplasias intraepitelial cervicais grau 3 (NIC III), quando a desordenação acomete todas as camadas do epitélio de revestimento.⁸

O câncer do colo do útero é uma doença maligna, que se desenvolve nos epitélios de revestimento da ecto e endocérvice do útero⁹ e se caracteriza por um crescimento desordenado de células que invadem o tecido e órgãos. Tem início a partir de uma lesão precursora, que progride lentamente até atingir o estágio invasor, momento este em que as células invadem o tecido conjuntivo do colo, resultando em uma situação em que a cura é incerta.⁸

♦ Métodos diagnósticos

O exame de colpocitologia oncológica (CCO), desenvolvido em 1943 por Papanicolaou, consiste na análise das células oriundas da ectocérvice e da endocérvice, extraídas por raspagem do colo uterino.⁸ As alterações encontradas foram inicialmente classificadas conforme a Classificação de Papanicolaou.¹⁰ Em 1988, um grupo de citopatologistas propuseram o sistema de classificação de Bethesda (1988) e, após modificações nessa classificação, adotou-se a Classificação de Bethesda (2001), que se encontra em vigor até os dias atuais. Essa última classificação agrupa alterações HPV induzidas e NIC 1 em lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG) e as alterações de NIC 2 e NIC 3 em lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG).⁶

Trata-se do método mais difundido para o rastreamento do câncer do colo uterino, amplamente utilizado no Sistema Único de Saúde (SUS), dado a sua fácil execução e o baixo custo financeiro; deve ser iniciado antes dos 21 anos de idade e realizado com intervalos anuais. Após os 30 anos, as mulheres com três resultados negativos podem espaçar os exames para cada dois ou três anos.¹¹

Apesar de muito utilizado, tem limitações, tais como amostra celular insuficiente, preparação inadequada das lâminas, ausência de controle de qualidade dos laboratórios de citopatologia, interpretação inadequada dos achados citológicos e seguimento inadequado das mulheres com esfregaços alterados.¹² Além dos erros apontados, o elevado índice de mulheres com cervicite que procuram assistência médica aumenta o número de resultados falsos negativos.¹³ Estudos

concluem que a CCO não é um método diagnóstico, e sim um método que sugere alguma alteração e, apesar de alguma discordância entre o resultado citológico e histológico, permite identificar as mulheres com lesões precursoras, uma vez que a sensibilidade da CCO é proporcional à gravidade das lesões.^{12,14}

A cobertura populacional pelo exame colpocitologia oncológica considerado como padrão de referência é de 80% nas mulheres de 35 a 59 anos.¹⁵ Apesar da cobertura populacional do exame de Papanicolau ter aumentado nas últimas décadas, houve pequena redução nas taxas de mortalidade por câncer do colo uterino, mesmo nas áreas com cobertura satisfatória.¹⁶

A colposcopia, exame utilizado no auxílio a diagnóstico do câncer do colo do útero, consiste na inspeção do colo uterino, vagina, vulva, região perineal e perianal, após aplicação de soluções de ácido acético 3%, 5% e solução de lugol, por meio do colposcópio, um aparelho óptico com lentes de aumento e filtros, desenvolvido em 1924 por Hans Hinselmann. Esse método possibilita avaliar os epitélios do trato genital inferior e localizar as lesões precursoras e o carcinoma de colo uterino.⁸ A partir da sua idealização, vários estudiosos apresentaram terminologias para a classificação colposcópica.^{8,17}

O terceiro método diagnóstico, a histopatologia, estabelece o diagnóstico de certeza das lesões precursoras e/ou do câncer e se dá por meio de biópsia dirigida, biópsia cone, curetagem endocervical ou biópsia excisional, sendo o seu resultado expresso por uma nomenclatura que permite correlação cito-histológico.⁸

Deve-se observar que apesar de ser considerado padrão ouro para o diagnóstico do câncer do colo uterino, esse método está sujeito a algumas variáveis, como coleta de local apropriado (lesão de maior relevância), tamanho do fragmento, conservação em formol, entre outras; porém, a de maior relevância é a variabilidade na interpretação.

♦ Papiloma vírus humano (HPV) e as lesões precursoras

O HPV é um vírus DNA da família *Papillomaviridae* (antiga *Papovaviridae*), pequeno, não envelopado, com 55nm de diâmetro, composto por capsídeo icosaédrico com 72 capsômeros. Partículas virais infectantes com o genoma do HPV podem ser encontradas no núcleo de células infectadas de mulheres com colo uterino normal (extracromossômicas). As lesões precursoras e o câncer cervical ocorrem no momento em

que o genoma do HPV passa a integrar o cromossomo da célula do hospedeiro, o que é observado em algumas mulheres com lesões precursoras de baixo grau, na maioria de mulheres de lesões precursoras de alto grau ou com carcinoma de colo útero.¹⁸

O papiloma vírus humano é o agente infeccioso mais comum em todo mundo¹⁹ de transmissão preferencialmente sexual, sendo considerado um dos principais, senão o principal fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical e de carcinoma invasor de colo uterino presente em mais de 90% dos casos.²⁰

Uma vez que o HPV infecta o organismo humano, pode interagir de três formas: a) clínica: presença de lesão visível macroscopicamente, representada pelo condiloma acuminado; b) subclínica: não se evidencia lesões macroscópicas e o diagnóstico é sugerido pela colpocitologia oncológica, colposcopia, microcolpohisteroscopia ou histologia; c) latente: o diagnóstico se dá pela detecção do DNA HPV.²¹

As alterações citológicas decorrentes da infecção por HPV, quando diagnosticadas nos primeiros cinco anos após o início da atividade sexual, possuem menor risco de progressão neoplásica.²² Entretanto, infecções persistentes, independentemente da faixa etária e com teste de colpocitologia oncológica normal, podem predizer alterações citológicas de alto grau em torno dos 45 anos.²³

♦ Cofatores de risco

Não restam dúvidas sobre o papel central do HPV na carcinogênese do colo uterino,¹⁸ porém, a literatura tem demonstrado que além da presença do HPV, interferem no desenvolvimento e progressão das lesões intraepiteliais e câncer do colo uterino o tipo de vírus, a persistência da infecção e a associação com outros cofatores ambientais (tabagismo, anticoncepcionais e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana), cofatores virais (infecção por determinado tipo de HPV, carga viral, coinfeção com mais de um HPV) e cofatores do hospedeiro (multiparidade, resposta imunológica e predisposição genética).²⁴

Alguns cofatores de risco para a aquisição do HPV estão associados com a atividade sexual, uma vez que, para resultar em infecção, o HPV necessita de acesso as células basais, acesso esse possível decorrente de microfissuras na mucosa, muitas vezes produzidas durante o ato sexual.²⁵

Os cofatores na carcinogênese cervical podem atuar de três maneiras: podem influenciar a aquisição do vírus HPV, podem aumentar a persistência do vírus HPV e podem aumentar o risco da infecção por HPV progredir para lesões precursoras e câncer do colo uterino.²⁶ Será descrito adiante os seguintes cofatores: idade, número de parceiros, tabagismo, anticoncepcional hormonal oral, doenças sexualmente transmissíveis, HIV e imunossupressão e paridade.

♦ Idade

A infecção pelo HPV é mais comum em mulheres jovens, sexualmente ativas⁵ com regressão espontânea após 36 meses em 90% dos casos.²⁷ Somente um pequeno número de mulheres, provavelmente por falha de mecanismos imunológicos, apresentará persistência da infecção, provocando alterações atípicas no epitélio cervical e evoluindo para transformação maligna.²⁴

Apesar de a eliminação espontânea do vírus ser frequente nas mulheres mais jovens, a capacidade de eliminação do mesmo diminui quanto maior a faixa etária dessas mulheres.²⁶⁻²⁷

Em estudo para identificar os fatores de risco para câncer do colo uterino em mulheres portadoras de lesões cervicais por HPV, observaram que 57% dos casos ocorrem na faixa etária entre 18 e 38 anos.²⁸ Outro estudo,²⁹ encontrou idade superior a 30 anos em 72% da sua amostra, com média etária de 38,5 anos. No entanto, em estudo caso-controle que avalia os fatores de risco para neoplasia intraepitelial cervical através da colpocitologia oncológica, pesquisa de HPV por reação polimerase em cadeia (PCR), colposcopia e biopsia (quando necessário), não observou associação entre as lesões intraepitelial e a faixa etária.³⁰

É importante ressaltar que a interpretação dos resultados de estudos que incluem mulheres jovens é limitada, pois essas mulheres são menos susceptíveis a apresentar multiparidade, tabagismo ou uso de anticoncepcional por longa data.²⁶

♦ Número de parceiros

Estudos demonstram que quanto maior o número de parceiros, maior o risco de adquirir infecção pelo HPV; entretanto, ter apenas um parceiro não afasta a possibilidade de adquirir infecção pelo HPV.²⁵

Um estudo longitudinal de HPV em mulheres adolescentes e adultas jovens mostrou que, a cada novo parceiro por mês, existe um aumento do risco de 10 vezes para a aquisição do HPV, reforçando a hipótese de

que a maioria das "novas" infecções em mulheres jovens é predominantemente devido à exposição, ao invés da reativação de infecções latentes em portadores imunocompetentes.³¹

♦ Tabagismo

A associação entre o hábito de fumar e a neoplasia cervical tem sido demonstrada desde a década de 70 e está diretamente relacionada à idade de início, à exposição, ao período e à frequência de consumo de cigarros.³² O tabagismo é suspeito de facilitar a aquisição ou a persistência de uma infecção pelo HPV.²⁰

A fumaça do cigarro emana substâncias com efeitos mutagênicos e imunossupressivos.²⁴ A nicotina e a cotidina, subprodutos carcinogênicos do tabaco, foram encontrados no muco cervical de mulheres fumantes e a exposição direta a essas substâncias parece alterar a resposta imunológica local e danificar o DNA de células epiteliais cervicais.²⁶

Determinados autores³³ através de métodos de biologia molecular observaram em seu estudo que a infecção cervical por HPV nas mulheres fumantes durava em média 10,7 meses, enquanto a duração média entre as mulheres não fumantes foi de 8,5. O autor correlacionou os resultados coletados com o tempo de duração do hábito de fumar e o número de cigarros consumidos por dia (dose-resposta) e demonstrou que o uso do tabaco influencia a história natural da infecção pelo HPV, uma vez que esse fator favorece a persistência da infecção local por tipos oncogênicos do HPV, contribuindo com a carcinogênese cervical uterina.

Em estudo caso-controle multicêntrico, os autores³⁴ apresentaram a relação entre o hábito de fumar e o desenvolvimento de carcinoma cervical. Partindo de informações obtidas por meio de entrevista e coleta de material para pesquisa do DNA do HPV, concluiu que as mulheres tabagistas apresentaram, após controle da infecção por HPV, um risco 1,6 vezes maior (IC95% 0,9-2,9) de apresentarem carcinoma escamoso.

♦ Anticoncepcional hormonal oral

Com finalidade contraceptiva ou de reposição de déficit endógeno, os hormônios esteroides são largamente utilizados no mundo todo. Muitos estudos epidemiológicos têm investigado a associação entre o uso de anticoncepcionais orais combinados e o desenvolvimento de câncer, porém, existem controvérsias.²⁶

Mulheres em uso de contraceptivos hormonais orais têm maior probabilidade de

serem expostas ao HPV do que aquelas que usam métodos de barreira ou não tem relações sexuais³⁵ provavelmente porque os anticoncepcionais (ACOs) parecem interferir na resolução eficaz de lesões HPV induzidas de mulheres jovens, pois intensificam a expressão genética do HPV.^{18,26,32}

Certo estudo observou que não existe risco ou aumento de risco para câncer do colo uterino em mulheres que utilizam anticoncepcionais por até quatro anos. No entanto, o uso de contraceptivos orais por mais de cinco anos foi significativamente associado à neoplasia cervical, com aumento de quatro vezes para câncer do colo uterino invasivo (OR=4, IC 95% 2,0-8,0) e três vezes para o carcinoma *in situ* de colo uterino (OR=3,4, IC 95% 2,1-5,5).³⁶

Na mais recente meta-análise da *International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer*³⁷ foram analisados dados de 24 estudos em todo o mundo, incluindo 16.573 mulheres com câncer do colo uterino e 35.509 mulheres saudáveis. Dentre as usuárias de anticoncepcionais hormonais orais, o risco de câncer cervical invasivo aumentou com o maior tempo de uso. Esse risco diminuiu após a suspensão do uso: depois de dez ou mais anos de suspensão do ACO, tinha voltado ao mesmo valor daqueles que nunca usaram.

Sendo assim, embora o câncer escamoso cervical não seja considerado hormônio-dependente, estudos também demonstram que usuárias de ACOs apresentam risco tempo dependente de desenvolvê-la.^{18,35,37}

◆ Doenças sexualmente transmissíveis (DSTs)

Embora o HPV seja considerado como principal agente etiológico do câncer cervical, alguns agentes de outras doenças sexualmente transmissíveis, como por exemplo, o citomegalovírus, o vírus herpes simples tipo 1 e 2, *Chlamydia trachomatis* e vírus da imunodeficiência humana (HIV) podem contribuir para o desenvolvimento de lesão intraepitelial escamosa e câncer cervical.¹⁸

Determinados autores³⁸ observaram que pacientes HPV positivo tem risco elevado de desenvolver lesões cervicais, porém, aquelas pacientes HPV positivo e com CMV positivo não o têm e concluiu que o CMV age como espectador, e não como cofator na oncogênese cervical. Outros autores³⁹ também estudaram a correlação de fatores virais com o câncer cervical e concluíram que o CMV não está envolvido diretamente no processo oncogênico, porém, pode aumentar a

possibilidade de oncogênese ou infectar de forma oportunista tecidos com câncer.

Alguns estudos têm detectado altos níveis de anticorpos do vírus herpes simples tipo 2 (HSV-2) em pacientes com carcinoma de colo uterino, quando comparadas com pacientes sem o câncer, sugerindo uma interação entre HSV e HPV 16/18 na etiologia do câncer do colo uterino.⁴⁰

Alguns autores⁴¹ avaliaram a associação entre a exposição a vários sorotipos de *Chlamydia trachomatis* e o posterior desenvolvimento de carcinoma cervical de células escamosas e observou uma ocorrência maior estatisticamente significativa do carcinoma em mulheres com sorotipo G; sorotipo I e o sorotipo D, reforçando as evidências de que há um elo entre o passado de infecção por *Chlamydia trachomatis* e carcinoma cervical de células escamosas.

◆ HIV e Imunossupressão

As mulheres imunodeprimidas, entre elas, as transplantadas⁴² e as infectadas pelo HIV,⁴³ em uso de medicamentos imunossupressores, têm maior risco de desenvolver neoplasias intraepiteliais e, consequentemente, carcinoma cervical invasivo.

Ambas as condições, HPV e HIV, contemplam as populações de risco com características demográficas semelhantes. Porém, estudo demonstra que a infecção por HPV e soropositividade para HIV são fatores de risco independentes para patologias do trato genital inferior.⁴⁴ Outros autores⁴⁵ sugerem maior prevalência de neoplasias intraepiteliais, além de lesões de maior extensão e maior grau histológico em mulheres com sorologia positiva para o HIV. Baixos números de linfócitos CD4 (<200 células/ml) estão associados à infecção por HPV e desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais.

◆ Paridade

Alguns autores^{18,46} consideram a multiparidade um cofator de risco importante, visto que há o dobro da possibilidade de mulheres que tiveram quatro filhos de serem acometidas com câncer do colo uterino, comparando-as com aquelas com nenhum ou um filho. Esse risco atribuído se deve à permanência da zona de manutenção na exocervix ou à maior concentração hormonal de estrogênio e progesterona^{26,46-47} nas múltiparas.

Em seu estudo, determinado autor⁴⁷ estudando a associação de fatores de risco e câncer do colo uterino em mulheres HPV-positivas com e sem lesão intraepiteliais cervical de alto grau, constatou que as lesões

de alto grau são diretamente proporcionais ao aumento da paridade.

♦ O acesso ao atendimento

De acordo com o Programa de Atenção a Saúde da Mulher (PAISM) do Ministério da Saúde, os exames de colpocitologia oncológica são realizados conforme demanda espontânea nas unidades primárias de saúde. Após a coleta do exame, o retorno para a entrega do resultado é agendado para 30 dias, tempo médio recomendado como ideal pelas autoridades governamentais do Brasil⁸ para entrega do resultado.

O percentual de unidades que oferecem o serviço de coleta de CCO é alto, porém, mulheres que apresentam alteração no resultado de seus preventivos ginecológicos encontram dificuldades em obter o tratamento adequado, o que possibilita a doença atingir estágios mais avançados, justificando a taxa de mortalidade encontrada.⁴⁸

Determinado estudo⁴⁹ descreve dificuldades de acesso e utilização do SUS, identificando o acesso ao serviço de média complexidade como grande dificultador. Em contrapartida, os profissionais do serviço de referência queixam-se de que muitas referências são desnecessárias, uma vez que são casos que poderiam ser tratados na unidade que os referenciou. Apesar de o município organizar uma rede de referência para níveis de maior complexidade, há falhas na garantia de atendimento às usuárias, comprometendo a integralidade da atenção à saúde.⁴⁸

Sendo assim, se forem realizados diagnóstico e tratamento precoce os riscos dessa patologia evoluir serão raros e a qualidade de vida da mulher melhora de forma acentuada.⁵⁰

Apesar de todo conhecimento científico e tecnológico existente, como a colpocitologia oncológica, a colposcopia, a pesquisa do DNA-HPV e, mais recentemente, as vacinas contra o HPV, que permite o diagnóstico e tratamento em tempo hábil, o principal desafio permanece em como dar às pessoas acesso à tecnologia disponível para reduzir a morbidade e a mortalidade por câncer do colo uterino.

REFERÊNCIAS

1. Inca BMS. Estimativa 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: MS/INCA; 2007.
2. Inca BMS. Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: MS/INCA; 2009.

3. Arrossi S, Sankaranarayanan R, Parkin DM. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. *Salud pública Méx* [Internet]. 2003 [cited 2011 Jan 29]; 45 Suppl 3: 306-14. Available from: <http://www.scielosp.org/pdf/spm/v45s3/v45s3a04.pdf>
4. Reis AADS, Monteiro CD, Paula LBD, Santos RDS, Saddi VA, Cruz ADD. Papilomavírus humano e saúde pública: prevenção ao carcinoma de cérvix uterina. *Ciênc saúde coletiva* [Internet]. 2010 [cited 2011 Jan 29];15(1):1055-60. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v15s1/012.pdf>
5. Pedrosa ML. Perfil epidemiológico de mulheres portadoras de atipias escamosas de significado indeterminado atendidas pelo Programa de controle do câncer do colo uterino no município do Rio de Janeiro [dissertation]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2003.
6. Focchi GRA, Simões MJ, Focchi J, Simões RS, Baracat EC. Histologia do trato genital inferior. In: Martins NV. *Patologia do Trato Genital Inferior*. São Paulo: ROCA; 2005.
7. Andrade JM, Marana HRC. Lesões Pré-Neoplásicas do Colo do útero. In: Febrasgo. *Tratado de Ginecologia*. Rio de Janeiro: Revinter; 2000.
8. Inca BMS. *Falando sobre câncer do colo do útero*. Rio de Janeiro: MS/INCA, 2002.
9. Piato JRM. Epidemiologia da Neoplasia do Colo do Útero. In: Martins NV. *Patologia do Trato Genital Inferior*. São Paulo: Roca; 2005.
10. Focchi GRA, Kemp CGM, Martins NV. Classificações: de Papanicolau a Bethesda. In: Martins NV. *Patologia do Trato Genital Inferior*. São Paulo: Roca; 2005.
11. Fosp. *Manual de Oncologia Clínica*. 8. ed. São Paulo: União contra o câncer; 2007.
12. Lapin GA, Derchain SF, Tambascia J. Comparação entre a colpocitologia oncológica de encaminhamento e a da gravidade das lesões cervicais intra-epiteliais. *Rev saúde pública* [Internet]. 2000 [cited 2011 Jan 15];34(2):120-5. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v34n2/1946.pdf>
13. Cordeiro MRA, Costa HDLFF, Andrade RPD, Brandão VRA, Santana R. Inspeção visual do colo uterino após aplicação de ácido acético no rastreamento das neoplasias intra-epiteliais e lesões induzidas por HPV. *Rev bras ginecol obstet* [Internet]. 2005 [cited 2011 Feb 16];27(2):51-7. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v27n2/24296.pdf>
14. Pinho AA, Mattos MCFI. Validade da citologia cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo do

útero. J bras patol med lab [Internet]. 2002 [cited 2011 Jan 08];38:225-31. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v38n3/4036.pdf>

15. Brasil DAD. Diretrizes operacionais dos Pactos pela Vida, em Defesa do SUS e de Gestão. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.

16. Thuler LCS. Mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil. Rev bras ginecol obstet [Internet]. 2008 [cited 2011 Jan 10];30:216-8. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v30n5/a02v3On5.pdf>

17. Focchi J. Histórico e Importância da Colposcopia no diagnóstico, tratamento e seguimento de pacientes com lesões intra-epiteliais e invasivas do Trato genital Inferior. In: Martins NV. Patologia do Trato Genital Inferior. São Paulo: Roca; 2005.

18. Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. Clin microbiol ver [Internet]. 2003 [cited 2010 Nov 18];16(1):1-17. Available from: <http://cmr.asm.org/content/16/1/1.full>

19. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. Vaccine [Internet]. 2006 [cited 2010 Nov 22] Aug 31;24 Suppl 3:S3/52-61. Available from: http://www.hu.ufsc.br/projeto_hpv/Chapter%206%20Epidemiology%20and%20transmission%20dynamics%20of.pdf

20. Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJF, Dai M, Thomas JO, Hieu NT, et al. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. Int j Epidemiol [Internet]. 2008 [cited 2010 Nov 23];37(3):536-46. Available from: <http://ije.oxfordjournals.org/content/37/3/536.full.pdf+html>

21. Linhares IM, Duarte G, Giraldo PC, Bagnoli VR. DST/AIDS: Manual de Orientação. São Paulo: Febrasgo; 2004.

22. Moscicki AB. Cervical Cytology Screening in Teens. Curr womens health rep [Internet]. 2003 [cited 2010 Nov 25];3:433-37. Available from: <http://www.saegre.org.ar/docs/julio/cr-wr3611-Adolescentes-Citol-cervical.pdf>

23. Kjaer S, Hogdall E, Frederiksen K, Munk C, van den Brule A, Svare E, et al. The Absolute Risk of Cervical Abnormalities in High-risk Human Papillomavirus-Positive, Cytologically Normal Women Over a 10-Year Period. Cancer Res [Internet]. 2006 [cited 2010 Nov 22];66(21):10630-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17062559>

24. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol [Internet]. 2002 [cited 2012 Feb 22];55(4):244-65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919208>

25. Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. J Adolesc Health [Internet]. 2005 [cited 2010 Dec 22];37(6 Suppl):S3-9. Available from: http://leadership.mchtraining.net/images/stories/Teleconference_Materials_10-06/moscicki2005HPVreview_JAH.pdf

26. Castellsague X, Munoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. J Natl Cancer Inst Monogr [Internet]. 2003 [cited 2010 Nov 22];(31):20-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12807941>

27. Trottier H, Franco EL. Human Papillomavirus and Cervical Cancer: Burden of Illness and Basis for Prevention. Am J Manag Care [Internet]. 2006 [cited 2010 Nov 27];12(17 suppl):S462-72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17203990>

28. Bezerra SJS, Gonçalves PC, Franco ES, Pinheiro AKB. Perfil de mulheres portadoras de lesões cervicais por HPV quanto aos fatores de risco para cancer de colo uterino. J bras doenças sex transm [Internet]. 2005 [cited 2010 Dec 12];17(2):143-48. Available from: <http://www.dst.uff.br//revista17-2-2005/10-perfil%20de%20mulheres.pdf>

29. Gonçalves MC. Fatores de risco associados às lesões precursoras do cancer do colo do utero na ilha de Santa Luzia - Sergipe [dissertation]. Aracaju: Universidade Tiradentes; 2008.

30. Silva TTD. Fatores de risco para neoplasia intra-epitelial cervical em pacientes submetidas à avaliação morfológica e pesquisa de DNA-HPV [dissertation]. Recife: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco; 2004.

31. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. JAMA [Internet]. 2001 [cited 2010 Aug 30];Array(Array):2995-3002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11410098>

32. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, Johansson R, Bergman F, Wadell G, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral

contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer* [Internet]. 2000 [cited 2010 Sept 19];82(7):1332-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10755410>

33. Giuliano AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harris R, Baldwin S, Papenfuss MR, et al. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes Control* [Internet]. 2002 [cited 2010 Nov 07];13(9):839-46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12462549>

34. Lacey J, Frisch M, Brinton L, Abbas F, Barnes W, Gravitt P, et al. Associations between smoking and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix (United States). *Cancer Causes Control* [Internet]. 2001 [cited 2010 Nov 22];12(2):153-61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11246844>

35. Skouby SO. Genital cancer and oral contraceptives. The good news!. *Eur j Contracept reprod health care* [Internet]. 2008 [cited 2010 Aug 17];13(4):327-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117249>

36. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* [Internet]. 2002 [cited 2010 Sept 13];359(9312):1085-92. Available from: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(02\)08150-3/fulltext#article_upsell](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(02)08150-3/fulltext#article_upsell)

37. Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* [Internet]. 2007 [cited 2010 Oct 15];370(9599):1609-21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17993361>

38. Chan PK, Chan MY, Li WW, Chan DP, Cheung JL, Cheng AF. Association of human beta-herpesviruses with the development of cervical cancer: bystanders or cofactors. *J Clin Pathol* [Internet]. 2001 [cited 2010 Oct 24];54(1):48-53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11271789>

39. Yang YY, Koh LW, Tsai JH, Tsai CH, Wong EF, Lin SJ, et al. Correlation of viral factors with cervical cancer in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2004 [cited 2010 July 18];37(5):282-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15497009>

40. Al-Daraji WI, Smith JH. Infection and cervical neoplasia: facts and fiction. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2009 [cited 2010 Nov 03];Array(Array):48-64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2491386/>

41. Anttila T, Saikku P, Koskela P, Bloigu A, Dillner J, Ikaheimo I, et al. Serotypes of Chlamydia trachomatis and Risk for Development of Cervical Squamous Cell Carcinoma. *JAMA* [Internet]. 2001 [cited 2010 Dec 12];285(1):47-51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11150108>

42. Seshadri L, George SS, Vasudevan B, Krishna S. Cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection in renal transplant recipients. *Indian J Cancer* [Internet]. 2001 [cited 2010 Dec 13];38(2-4):92-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12593446>

43. Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, Anastos K, Minkoff H, Massad LS, et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2005 [cited 2010 Sept 30];97(8):577-86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15840880>

44. Pinto AP, Tulio S, Cruz OR. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2002 [cited 2010 Sept 20];48:73-8. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v48n1/a33v48n1.pdf>

45. Duerr A, Kieke B, Warren D, Shah K, Burk R, Peipert JF, et al. Human papillomavirus-associated cervical cytologic abnormalities among women with or at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2001 [cited 2010 Nov 14];184(4):584-90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11262457>

46. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* [Internet]. 2002 [cited 2010 Nov 19];359(9312):1093-101. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11943256>

47. Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Wacholder S, Bratti MC, Sherman ME, et al. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. Br J Cancer [Internet]. 2001 [cited 2011 Jan 06];84(9):1219-26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11336474>

48. Bottari CM, Vasconcellos MM, Mendonça MH. Cervical cancer as a tracer condition: a proposal for evaluation of primary health care. Cad Saude Publica [Internet]. 2008 [cited 2010 Nov 22];24 (Suppl 1):S111-22. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v24s1/16.pdf>

49. Schwartz TD, Ferreira JTB, Maciel ELN, Lima RDCD. Estratégia Saúde da Família: avaliando o acesso ao SUS a partir da percepção dos usuários da unidade de saúde de Resistência, na região de São Pedro, no município de Vitória (ES). Ciênc saúde coletiva [Internet]. 2010 [cited 2010 Dec 04];15(4):2145-54. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v15n4/a28v15n4.pdf>

50. Souza LO, Carvalho MAS, Souza LO, Carvalho MAS, Moreira RCR, Saldanha SCS. Epidemiological profile of cervix neoplasms in Feira de Santana city, Bahia, Brazil. Rev enferm UFPE on line [Internet]. 2009 [cited 2012 July 15];3(4):998-1004. Available from: <http://www.ufpe.br/revistaenfermagem/index.php/revista/article/view/111>

Submissão: 12/07/2013

Aceito: 28/06/2013

Publicado: 15/09/2013

Correspondência

Cássia Caroline Garcia Dalbem Teles
Rua João Pessoa, 161 / Centro
CEP: 78200000 – Cáceres (MT), Brasil

Português/Inglês

Rev enferm UFPE on line., Recife, 7(esp):5733-41, set., 2013