

UNIVERSIDADE PAULISTA
CENTRO DE CONSULTORIA EDUCACIONAL

FÁBIO BARBOSA DA MATTA

O TABAGISMO E A ONCOGÊNESE
DO CÂNCER DE COLO UTERINO

RECIFE

2011

FÁBIO BARBOSA DA MATTA

**O TABAGISMO E A ONCOGÊNESE
DO CÂNCER DE COLO UTERINO**

Monografia para obtenção do grau de Especialista em Citologia Clínica.

Recife, 03 de Março de 2011.

EXAMINADOR:

Nome: _____

Titulação: _____

PARECER FINAL:

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus, pela força e a minha esposa Ana Priscila pela dedicação. Agradeço aos amigos que fiz durante o curso pelo contínuo apoio e incentivo para o término desta etapa. Aos professores pelos conhecimentos transmitidos e a direção do curso pelo apoio institucional e pelas facilidades oferecidas.

DEDICATÓRIA

Dedico esta monografia a Deus, por guiar meus passos nesta conquista e também a todos que nutrem pensamentos positivos em relação a mim.

RESUMO

O câncer de colo uterino é um tumor de natureza multifatorial que persiste como um importante problema de saúde pública: São estimados 400 mil casos novo. O principal fator relacionado a esse tipo de câncer é a infecção pelo papilomavírus humano (HPV), associada à multiplicidade de parceiros sexuais, à história de doença sexualmente transmissível, à síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), às carências nutricionais, às causas genéticas, ao estado imunológico e ao tabagismo. O epitélio cervical das fumantes tem número menor de células de Langerhans do que as não fumantes, facilitando as lesões virais, que seriam o primeiro passo no processo de carcinogênese, que de outra maneira necessitaria de tempo mais longo para ter impacto sobre o risco de câncer de colo uterino. O presente trabalho tem por objetivo descrever a associação entre o fumo e as neoplasias cervicais do colo uterino. O fumo é um dos fatores que podem levar ao surgimento de câncer inclusive do colo do útero. Um dos principais riscos é que o epitélio vaginal das fumantes tem menos células de Langerhans, facilitando as infecções virais, de certa forma adiantando do aparecimento da neoplasia.

PALAVRAS-CHAVE: Fumo, Câncer, Neoplasia Cervicais, Tabaco

ABSTRACT

The cervical cancer is a multifactorial nature of tumor that remains a major public health problem: An estimated 400 thousand cases novo. O main factor related to this type of cancer is infection with human papillomavirus (HPV) associated with the multiplicity of sexual partners, history of sexually transmitted disease, the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), nutritional needs, the genetic causes, immune status and smoking. The cervical epithelium of smokers have fewer Langerhans cells than non-smokers, facilitating viral lesions, which would be the first step in carcinogenesis, which otherwise would require more time to have an impact on the risk of cervical cancer. This paper aims to describe the association between smoking and cervical cancers of the cervix. Smoking is one of the factors that may lead to the emergence of cancer including cervical cancer. One of the main risks is that the vaginal epithelium of smokers have fewer Langerhans cells, facilitating viral infections, in some ways ahead of the onset of neoplasia.

KEY-WORDS: Smoking, Cancer, Cervical Neoplasia, Tobacco

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	8
1 CÂNCER DO COLO DO ÚTERO	10
2 FATORES PREDISPOONENTES.....	13
3 TABAGISMO E A ONCOGÊNESE CERVICAL	16
4 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	19
4.1 COLPOSCOPIA	19
4.2 COLPOCITOLOGIA (TESTE DE PAPANICOLAOU).....	23
4.2.1 Alterações citológicas	25
4.3 EXAME HISTOPATOLÓGICO	28
5 TRATAMENTO	29
CONCLUSÕES	31
REFERÊNCIAS	32

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é um problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, pois apresenta altas taxas de prevalência e mortalidade em mulheres de nível social e econômico baixo, e em fase produtiva de suas vidas. Essas mulheres, uma vez doentes, comprometem seu papel no mercado de trabalho, ocupam leitos hospitalares, privando-as do convívio familiar e acarretando um prejuízo social considerável (HEIM K. *et al.*, 2002).

Atualmente, o câncer é uma doença crônica, que apresenta elevado potencial de cura, quando detectado precocemente (STECK JH. *et al.*, 1997). Segundo os dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou que, para o ano de 2008, a existência de um decréscimo dos casos novos. Porém, ainda é alta essa estimativa, uma vez que ocorreu mais de 400 mil casos novos, sendo estes distribuídos entre homens e mulheres (aproximadamente 50% cada) (INCA, 2007(a)).

O câncer do colo do útero é uma doença com história natural que se torna invasiva em um longo processo de evolução clínica, sendo possível sua identificação em sua forma precursora, que, quando descoberta, pode ser tratável e curável ou mesmo regredir espontaneamente (MENDONÇA VG, *et al.*, 2008) (INCA, 2007(b)).

O principal fator relacionado a esse tipo de câncer é a infecção pelo papilomavírus humano (HPV), associada à multiplicidade de parceiros sexuais, à história de doença sexualmente transmissível, à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), às carências nutricionais (vitamina e betacaroteno), às causas genéticas, ao estado imunológico e ao tabagismo (DERCHAIN SFM, *et al.*, 2005).

O tabagismo é um dos fatores de risco que levam ao surgimento de câncer, e a maior causa de enfermidades e óbitos no Brasil. Da década de 1930 até os anos 90 estes números cresceram mais de três vezes no país (INCA, 2004). Entre os tipos mais frequentes de câncer, associado ao tabagismo, destaca-se o tumor de mama e colo do útero no sexo feminino, e os de próstata e pulmão no sexo masculino (INCA, 2010).

Até recentemente, a epidemia de doenças crônicas e óbitos causados pelo fumo afetava de forma prevalente os países industrializados, porém, esta tendência rapidamente esta sendo transferida para os países em desenvolvimento (IGLESIAS R, *et al.*).

Calcula-se que para o ano de 2010 e, válidas também, para o ano de 2011, apontam que ocorrerão 489.270 casos novos de câncer (INCA, 2010).

O número de fumantes tem aumentado em todo o mundo, em especial entre o sexo feminino, influenciado pelas transformações trazidas pela modernização global. Atualmente, o número de homens fumantes é quatro vezes maior que os de mulheres no mundo (LION E, 2008), mas enquanto o número de homens fumantes estabiliza-se o de mulheres tabagista continua aumentando, principalmente nos países desenvolvidos, transformando o tabaco em uma das maiores ameaças a saúde e bem estar das mulheres do mundo (INCA, 2002).

O tabaco é um carcinógeno que atua tanto como indutor (efeito mutagênico) como promotor (proliferação celular). São identificadas entre 60 e 70 substâncias cancerígenas na fumaça dos derivados do tabaco, entre elas hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), arsênico, níquel, cádmio, polônio 210 (substância radioativa), nitrosaminas voláteis, aminas aromáticas. Quatro delas são específicas do tabaco: N-nitrosonor-nicotina (NNN), dimetilnitro - samina-piridilbutanona (NNK 2), N-nitrosoa nabasina (NAB), N-nitrosoanabatina (NAT) (ROSEMBERG, 2002).

Os dois mecanismos principais pelo qual o hábito de fumar contribui para a oncogênese cervical incluem a exposição direta do DNA de células epiteliais cervicais a nicotina e a cotidina, e a produtos metabólicos do tipo esperado a partir de reações com hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e aminas aromáticas, outros componentes da fumaça do cigarro (DANAELI G, *et al.*, 2005).

Epitélio cervical das fumantes tem número menor de células de Langerhans do que as não-fumantes, facilitando as lesões virais, que seriam o primeiro passo no processo de carcinogênese, que de outra maneira necessitaria de tempo mais longo para ter impacto sobre o risco de câncer de colo uterino (JOSEFSSON AM, *et al.*, 2000). Segundo Lion nenhuma outra medida teria tanto impacto na redução da incidência do câncer como a eliminação do tabagismo (LION E, 2008).

O presente trabalho tem por objetivo descrever, através de uma revisão bibliográfica, a associação entre o fumo e as neoplasias cervicais do colo uterino. Esclarecendo de que forma este hábito poderá alterar o epitélio cervical e, conseqüentemente, contribuir para o desenvolvimento de lesões precursoras e, posteriormente, oncogênese cervico uterina.

1 CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Os dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) revelam que, para o ano de 2011, são esperados 236.240 casos novos para o sexo masculino e 253.030 para o sexo feminino. Estima-se que o câncer do colo do útero(18 mil), mama feminina(49 mil), próstata (52 mil), pulmão(28mil) (INCA, 2010).

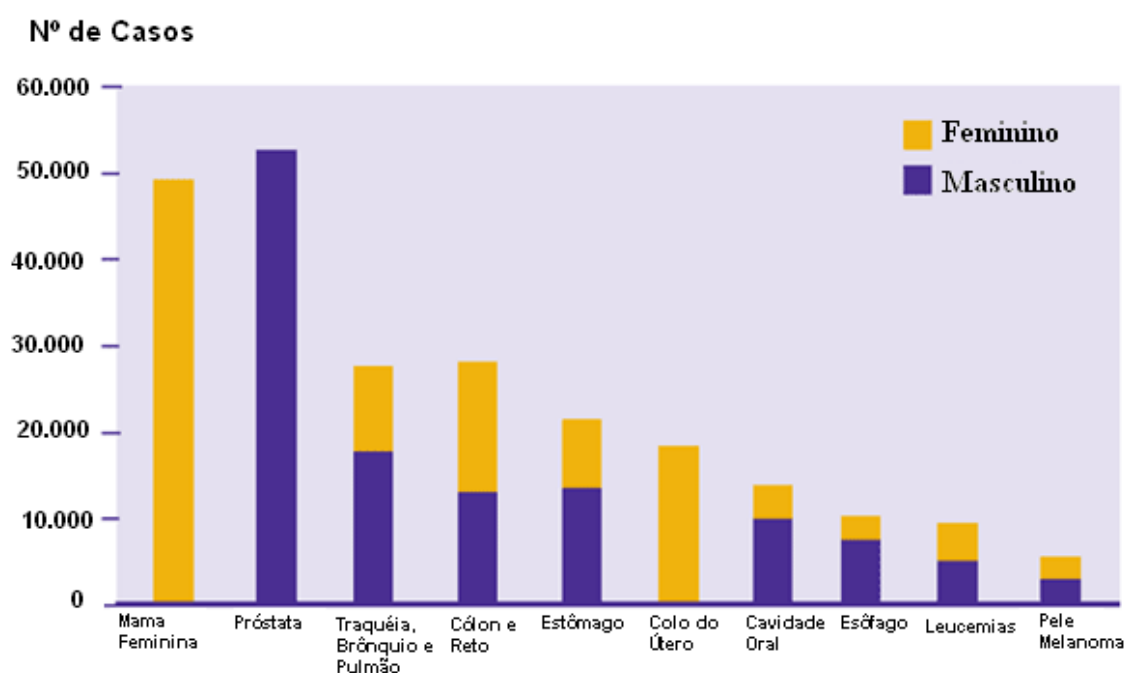


Figura 1. Tipos de câncer mais incidentes estimados para 2010, exceto pele não melanoma, na população brasileira
Fonte: Instituto Nacional de Câncer – INCA/MS

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer deverá se tornar uma verdadeira epidemia mundial devido ao aumento da esperança de vida e à difusão de hábitos que predispõem à doença, como tabagismo e má alimentação (INCA, 2007(a)).

O câncer do colo do útero é o segundo tipo de câncer mais frequente entre as mulheres, com aproximadamente 500 mil casos novos por ano no mundo, sendo responsável pelo óbito de, aproximadamente, 230 mil mulheres por ano. Sua incidência é cerca de duas vezes maior em países menos desenvolvidos quando comparada aos países mais desenvolvidos. A incidência de câncer do colo do útero evidencia-se na faixa etária de 20 a 29 anos e o risco aumenta rapidamente até atingir seu pico, geralmente na faixa etária de 45 a 49 anos. Ao mesmo tempo, com

exceção do câncer de pele, é o câncer que apresenta maior potencial de prevenção e cura quando diagnosticado precocemente. (INCA, 2010)

Quadro 1. Estimativas para o ano 2011 das taxas brutas de incidência por 100.000 e de número de casos novos por câncer, em mulheres, segundo localização primária.*

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos			
	Estado		Capital	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Mama Feminina	49.240	49,27	17.540	74,56
Colo do Útero	18.430	18,47	5.280	22,50
Cólon e Reto	14.800	14,80	5.530	23,54
Traquéia, Brônquio e Pulmão	9.830	9,82	3.130	13,37
Estômago	7.680	7,70	2.340	9,94
Leucemias	4.340	4,33	1.330	5,52
Cavidade Oral	3.790	3,76	1.090	4,48
Pele Melanoma	2.970	2,92	860	3,38
Esôfago	2.740	2,69	660	2,55
Outras Localizações	78.770	78,83	28.510	121,33
Subtotal	192.590	192,74	66.270	282,03
Pele não Melanoma	60.440	60,51	12.800	54,45
Total das Neoplasias	253.030	253,23	79.070	336,52

* Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10
 FONTE: INCA, 2010

De todas as localizações, o câncer de colo do útero é o que apresenta um dos mais altos potenciais de prevenção e cura, sendo este próximo a 100%, quando diagnosticado precocemente (INCA, 2009). O exame de Papanicolaou constitui-se um meio, dentre todos os procedimentos, clínicos ou subsidiários, capaz de diagnosticar uma neoplasia maligna ainda em fase inicial (MARTINS e MARTINS, 1993). Em países desenvolvidos, a sobrevida média estimada em cinco anos varia de 51% a 66%. Nos países em desenvolvimento, os casos são encontrados em

estádios relativamente avançados e, conseqüentemente, a sobrevida média é menor, cerca de 41% após cinco anos. A média mundial estimada é de 49% (INCA, 2010). É mais freqüente o aparecimento em mulheres de populações urbanas, de classe social e escolaridades mais baixas, residentes em países em desenvolvimento, negras, não virgens, múltiparas, com início precoce de relações sexuais, primeira gestação em idade jovem, múltiplos parceiros e fumantes (UMEZULIKE, *et al.*, 2007).

Acredita-se que a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) seja a causa primária do câncer do colo do útero. Sua prevalência na lesão do colo é superior a 98% e dois subtipos do vírus (16 e 18) estão presentes em mais de 80% dos casos de câncer invasor. Também são relacionados como co-fatores outras doenças sexualmente transmissíveis, especialmente a presença do vírus da imunodeficiência humana (HIV), o uso de tratamento imunossupressivo e história de transplante de órgãos e o tabagismo (LINHARES e VILLA, 2006).

Embora o Brasil tenha sido um dos primeiros países do mundo a introduzir o exame de Papanicolaou para a detecção precoce do câncer de colo, a doença continua a ser um grave problema de saúde pública. Isto porque apenas 30% das mulheres submetem-se ao exame citopatológico pelo menos três vezes na vida, o que resulta em diagnósticos já em fase avançada em 70% dos casos (INCA, 2009).

2 FATORES PREDISPOANTES

Estudos sugerem que diversos fatores predisõem o aparecimento do câncer de colo uterino, tais como relacionamento sexual precoce, idade jovem na primeira gravidez, múltiplos parceiros sexuais e vários casamentos são as maneiras que um agente venéreo, provavelmente o HPV, poderia entrar em contato com a mucosa cervical. (DANAIE G, *et al*, 2005)

Foi publicado um estudo tipo caso-controle sobre o câncer invasivo do colo uterino, em áreas geográficas dos Estados Unidos e usando modelos logísticos multivariados - obteve os fatores de risco após controlar os fatores de confusão. Em relação à exposição sexual, o estudo demonstrou um risco linearmente crescente com o número de parceiros sexuais, chegando a uma razão de risco ajustado de 2,51 para mulheres com 5 ou mais parceiros, comparadas com aquelas que relataram apenas um parceiro sexual. Apesar da idade na primeira relação ter sido parcialmente confundida com o número de parceiros sexuais, permaneceu um efeito residual deste fator, com uma razão de risco ajustada de 2,27 (Harris, *et al*, 2000).

O número de parceiros sexuais distingue-se como um fator independente da idade da primeira relação sexual. O risco relativo encontrado para jovens antes dos 17 anos foi de 1,55 se tivesse apenas um parceiro, crescendo para 7,53, se tivesse 6 ou mais parceiros. Os mesmos autores também relataram que os fatores de risco identificados para lesão intra-epitelial de baixo e alto grau como carcinoma "in situ" foram similares para aqueles identificados para o câncer invasivo. (Harris, *et al*, 2000).

A hipótese que a infecção peniana pelo HPV é importante na exposição das mulheres ao risco do câncer cervical, vem crescendo gradualmente. Em estudos foi encontrado que, de 25 mulheres parceiras de homens com condiloma acuminado no pênis, 9 (36%) tiveram diagnósticos como tendo neoplasia intraepitelial cervical, comparadas com nenhuma das 20 mulheres do grupo de controle (JACYNTHO, 2001).

A idéia de que a parceria sexual múltipla aumentaria a probabilidade de exposição a um agente transmitido sexualmente, enquanto que a idade precoce ao primeiro coito poderia significar a presença de um epitélio cervical puberal mais susceptível à agressão oncogênica. Estes autores também relataram um risco

relativo de 1,45 em mulheres com 2 ou mais casamentos e de 1,38 para mulheres que tiveram o primeiro casamento ou gravidez antes dos 20 anos de idade (JACYNTHO, 2001).

O baixo nível sócio-econômico também tem sido relacionado como um fator de risco para a lesão intraepitelial de baixo grau - LSIL. Muitas mulheres com baixo nível sócio-econômico não têm acesso adequado aos serviços de saúde. Tais mulheres também podem apresentar subnutrição o que também poderia aumentar o risco. Mulheres com dieta pobre em vitamina A e C podem ter um risco maior de desenvolver LSIL, assim como as mulheres obesas (HILDESHEIN *et al.*, 2001).

Mulheres que tiveram múltiplas gestações a termo também têm um risco maior de desenvolver LSIL, conforme alguns estudos. O maior risco de LSIL em mulheres com elevado número de gestações poderia estar relacionado com a manutenção prolongada da zona de transformação na ectocérvix ou a alterações hormonais como níveis aumentados de estrogênio e progesterona (HILDESHEIN *et al.*, 2001).

Um dos primeiros estudos sobre contracepção hormonal foi efetuado por Harris, *et al.*, (1980), os quais observaram um risco relativo de 2,1 para carcinoma "in situ" e displasia, em pacientes usando pílulas por 10 anos ou mais, controlando pelos fatores: idade à primeira relação e número de parceiros sexuais. O relatório da WHO (1985) foi outro a mostrar que o uso de pílula, por tempo prolongado, pode aumentar o risco de câncer invasivo, também controlando pelos fatores sexuais.

O mecanismo sugerido pelo estudo da WHO para explicar o risco aumentado - é que o efeito progestacional da pílula poderia suprimir o processo de maturação normal do epitélio cervical, o qual poderia tornar-se mais susceptível a agentes sexualmente transmissíveis, que poderiam causar lesões intra-epiteliais de baixo grau levando posteriormente ao desenvolvimento do câncer do colo uterino. Foi ainda relatado uma inclinação linear significativa do risco, com relação à duração do uso da pílula. Entre usuárias por tempo prolongado (10 anos ou mais), o risco relativo encontrado foi de 1,84.

Harris, *et al.*, (1980), relatou que o nível educacional persiste, assim como em diversas outras doenças, como fator de risco de câncer de colo uterino- depois de controlado os outros fatores. As mulheres com educação equivalente ao segundo grau (secundário) mostraram um risco relativo de 0,5, comparado com aquelas com apenas educação primária.

Outros fatores, especialmente a dieta, educação, higiene e infecções genitais inespecíficas, têm sido menos estudados do que os fatores previamente revisados. Entretanto, Cramer (1982) declarou - com muita propriedade - sua crença de que nenhum agente poderia ser considerado fator causativo único do câncer cervical.

3 TABAGISMO E A ONCOGÊNESE CERVICAL

Exposição, idade de início, período e frequência de consumo de cigarros, todos estes fatores parecem influenciar na incidência de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) e câncer cervical (HAVERKOS, H, *et al.*, 2000). Os dois mecanismos principais pelo qual o hábito de fumar contribui para a oncogênese cervical incluem a exposição direta do DNA de células epiteliais cervicais a nicotina e a cotidina, e a produtos metabólicos do tipo esperado a partir de reações com hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e aminas aromáticas, outros componentes da fumaça do cigarro (DANAEL G, *et al.*, 2005).

Os fumantes correm risco muito mais elevado de adoecer por câncer e outras doenças crônicas do que os não-fumantes. São quase 50 doenças, entre elas vários tipos de câncer (pulmão, laringe, faringe, esôfago, estômago, pâncreas, fígado, rim, bexiga, colo do útero, leucemia), doenças do aparelho respiratório (enfisema pulmonar, bronquite crônica, asma, infecções respiratórias) e doenças cardiovasculares (angina, infarto agudo do miocárdio, hipertensão arterial, aneurismas, acidente vascular cerebral, trombozes) (DUBE e GREEN, 1992)

Aproximadamente, metade das mortes ocorrem em países de baixa renda. O tabaco é responsável por cada 1 em 5 mortes de homens e por 1 em 20 mulheres. Caso perdurem os padrões atuais de consumo, o número de mortes anuais associado ao tabaco deverá crescer para 10 milhões até 2030 (INCA, 2002).

O tabagismo é amplamente reconhecido hoje como doença crônica gerada pela dependência da nicotina, estando por isso inserido na Classificação Internacional de Doenças (CID10) da OMS: o usuário de produtos de tabaco é exposto continuamente a mais de 4 mil substâncias tóxicas, muitas delas cancerígenas. Esta exposição faz do tabagismo o mais importante fator de risco isolado de doenças graves e fatais (INCA, 2005). O tabaco é um carcinógeno que atua tanto como indutor (efeito mutagênico) como promotor (proliferação celular). São identificadas entre 60 e 70 substâncias cancerígenas na fumaça dos derivados do tabaco, entre elas hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), arsênio, níquel, cádmio, polônio 210 (substância radioativa), nitrosaminas voláteis, aminas aromáticas. Quatro delas são específicas do tabaco: N-nitrosonor-nicotina (NNN), dimetilnitro - samina-piridilbutanona (NNK 2), N-nitrosoa nabasina (NAB), N-nitrosoanabatina (NAT). Estudos já comprovaram que não existem níveis seguros

para o consumo de cigarros: quanto maior o consumo de cigarros por dia, maior o risco de adoecer de câncer de pulmão (ROSEMBERG, 2002).

Diversas situações podem perturbar o comportamento das células, tais como: agentes ambientais, biológicos ou mesmo predisposições genéticas ligadas a desordens hormonais, que podem ser reconhecidos como prováveis causas para o surgimento do câncer. Esses e outros fatores causam uma “metamorfose”, isto é, uma mudança no padrão de comportamento de certas células que tecnicamente é chamada de carcinogênese. Essas células perdem a capacidade de limitar e controlar o seu próprio crescimento e passam a se multiplicar rapidamente desprovidas de qualquer controle (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2000) (SILVA, 2006) (COTRAN, *et al.*, 2005).

Dentre os potenciais co-fatores envolvidos no desenvolvimento de câncer cervical ou NIC, o tabagismo tem merecido especial atenção desde os anos 80 (HELLBERG *et al.*, 1983; BARTON *et al.*, 1988).

Uma recente análise, na qual foram avaliados oito estudos caso-controle da International Agency for Research on Cancer (IARC), mostrou que mulheres que fumam (ou fumaram no passado) têm risco aumentado de desenvolver câncer e NIC (PLUMMER *et al.*, 2003). Não existe, contudo, fundamentação biológica evidente para explicar este efeito. Detectou-se, por exemplo, que potenciais carcinógenos do tabaco costumam estar presentes em altas concentrações no muco cervical de mulheres tabagistas (PROCOPZYK *et al.*, 1997; MELIKIAN *et al.*, 1999). Adicionalmente, esses carcinógenos poderiam contribuir ao dano no DNA das células epiteliais infectadas por linhagens do HPV de alto risco (HR-HPV), mais precisamente alterando o funcionamento dos genes supressores de tumor p53 e pRb (TROTTIER e FRANCO, 2006).

O HPV penetra nas células da camada basal do epitélio cervical, e seus genes E6 e E7 se integram, respectivamente, com o produto dos genes supressores de tumor p53 e pRB. Essa integração promove alteração no ciclo celular e nos mecanismos de apoptose, sendo responsável pela indução e manutenção das alterações celulares (SNIJDERS *et al.*, 2006).

Além disto, epitélio cervical das fumantes tem número menor de células de Langerhans do que as não-fumantes, facilitando as lesões virais, que seriam o primeiro passo no processo de carcinogênese, que de outra maneira necessitaria de tempo mais longo para ter impacto sobre o risco de câncer de colo uterino

(JOSEFSSON AM, *et al.*, 2000). Segundo Lion nenhuma outra medida teria tanto impacto na redução da incidência do câncer como a eliminação do tabagismo (LION E, 2008).

4 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico dos cânceres de colo do útero baseia-se no tripé clássico: colposcopia, citopatologia (teste de Papanicolaou) e exame histopatológico (JACYNTHO, 2001).

4.1 COLPOSCOPIA

A colposcopia foi introduzida por Hinselmann (1925) e consiste de um aparelho óptico com magnificação iluminada, permitindo visualização com aumento de até 40 vezes; sendo possível reconhecer e delimitar os aspectos normais e anormais da ectocervice, vagina e genitália externa (SINGER, 1995).

As características do epitélio cervical podem ser observadas, em detalhes, depois da aplicação sucessiva de solução salina isotônica, solução de ácido acético a 3% ou 5% e solução iodo-iodada (solução de Lugol) (IARC, 2005).

Sua sensibilidade é da ordem de 80%, com baixa especificidade; os índices de falso-positividade são de 10 a 15%. Atualmente o método tem adquirido importância fundamental na identificação das lesões HPV induzidas, possibilitando precisão diagnóstica bem próxima a 100% dos casos de patologia cervical maligna ou precursora do carcinoma do colo do útero (FOCCHI, 2000).

A Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia aprovou uma classificação colposcópica revisada e terminologia colposcópica básica no 11º Congresso Mundial em Barcelona em 2002. Esta nomenclatura foi adotada pela Associação Brasileira de Genitoscopia, sendo utilizada no Brasil (WALKER, *et al.*, 2002).

O colposcopista deve estar bastante alerta para o fato de que as neoplasias invasivas são mais comuns em mulheres de mais idade e que apresentam anomalias citológicas de alto grau. As lesões extensas de alto grau, que atingem mais de três quadrantes do colo uterino, devem ser investigadas a fundo quanto à possibilidade de ser uma neoplasia invasiva em estágio inicial, sobretudo se está associada a vasos atípicos. Outros sinais de alerta são: presença de uma grande zona de transformação anormal (maior de 40 mm²), lesões acetobranças complexas em ambos os lábios do colo uterino, lesões que obliteram o orifício cervical externo, lesões com contorno superficial irregular e exofíticas, lesões branco-calcáreas

extremamente espessas com margens sobrelevadas deiscuentes, vasos atípicos extremamente abundantes, sangramento ao toque ou presença de sintomas como sangramento vaginal (INCA, 2010).

Uma vantagem de se realizar um toque vaginal e do colo uterino antes de introduzir o espécúlo vaginal é a oportunidade de detectar quaisquer indícios de nodularidade ou endurecimento do tecido. Depois que introduzido o espécúlo, deve-se aplicar solução salina isotônica ao colo uterino e inspecionar a superfície em busca de lesões suspeitas. Em seguida deve-se identificar a zona de transformação. O exame colposcópico é realizado de maneira normal com aplicações sucessivas de solução salina, ácido acético e solução de Lugol, fazendo-se uma observação cuidadosa depois de cada aplicação (INCA, 2010).

4.1.1 Achados colposcópicos

Os achados colposcópicos da neoplasia invasiva pré-clínica do colo uterino variam de acordo com características específicas de crescimento das lesões individuais, sobretudo lesões invasivas precoces. Depois da aplicação do ácido acético, as lesões invasivas pré-clínicas precoces adquirem muito rapidamente uma coloração branco-acinzentada ou branco-amarelada. O acetobranqueamento persiste por vários minutos (INCA, 2010).

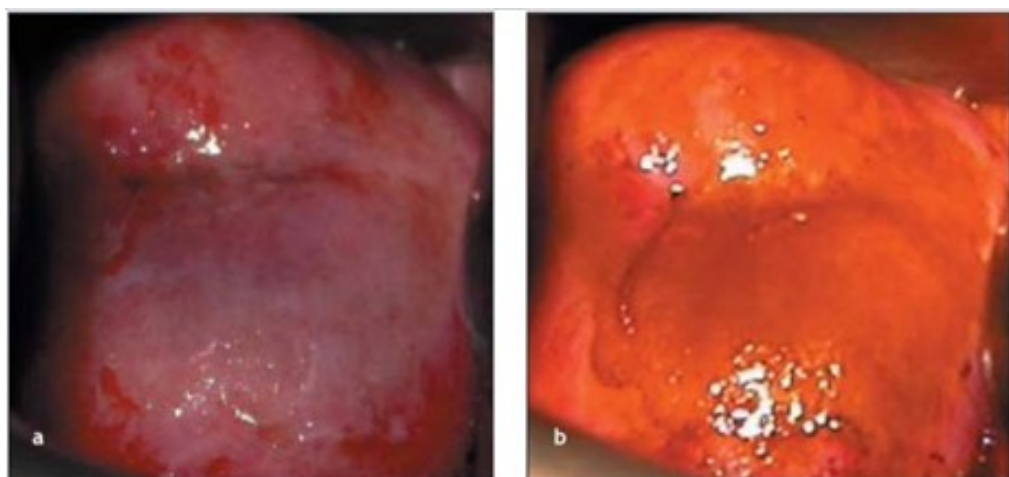


Figura 2. (a) Há uma área acetobranca densa, opaca e espessa que ocupa todos os quatro quadrantes do colo uterino e se estende para dentro da endocérvix, com contorno de superfície irregular e vasos atípicos (b) A lesão não capta iodo e permanece uma área de cor amarelo-açafrão depois da aplicação de solução de Lugol

FONTE: IARC, 2009

Um dos sinais colposcópicos mais precoces de uma provável invasão são vasos sanguíneos que surgem das formações de mosaico, originando vasos longitudinais irregulares. À medida que o processo neoplásico se aproxima do estágio de neoplasia invasiva, os vasos sanguíneos podem adquirir padrões cada vez mais irregulares e bizarros. O surgimento de atipia vascular é um dos primeiros sinais de invasão. Estes vasos superficiais atípicos têm como características principais a ausência de diminuição gradual do calibre (estreitamento gradual) nos ramos terminais e ausência da ramificação regular, observada em vasos superficiais normais. Os vasos sanguíneos atípicos, que se acredita serem resultado da pressão horizontal do epitélio neoplásico em expansão sobre os espaços vasculares, apresentam uma distribuição completamente irregular e aleatória, grande variação de calibre com mudanças de direção abruptas e angulares e com padrões e ramificações bizarras. Estas formas de vasos têm sido descritas como: vasos em grampo alargado, fiapos, fiapos bizarros, saca-rolhas, caracol e arborescentes e radiformes. Eles são irregulares no tamanho, forma, curso e disposição e a distância intercapilar é consideravelmente maior e mais variável que a observada no epitélio normal (INCA, 2010).



Figura 3. Neoplasia invasiva precoce: note os mosaicos irregulares sobrelevados com umbilicação (a), mosaicos rachados (b), irregularidade da superfície e vasos atípicos (c) após a aplicação de ácido acético a 5%

FONTE: IARC, 2009

Se a neoplasia é predominantemente exofítica, a lesão pode apresentar-se como um crescimento vegetante com sangramento ao toque ou exsudação capilar. Os carcinomas invasivos precoces principalmente exofíticos costumam ser macios e de cor branco-acinzentada densa, com margens sobrelevadas e deiscências. O sangramento ou a exsudação superficial é pouco comum, sobretudo se há uma proliferação acentuada de vasos superficiais atípicos. O sangramento pode mascarar o acetobranqueamento do epitélio. Os tipos vasculares superficiais atípicos são variados e, de modo distintivo, apresentam distâncias intercapilares maiores. Estes podem adquirir a forma de grampos, saca-rolhas, fiapos, vírgulas, girinos e outros padrões de ramificação irregulares e bizarros estranhos e calibre irregular. Os vasos de ramificação anormal revelam um padrão de vasos grandes que repentinamente se tornam menores e em seguida desembocam de novo abruptamente em um vaso maior. Todas essas anomalias são mais bem detectadas com o filtro verde (ou azul) e o uso de um grande aumento. A avaliação adequada destes padrões vasculares anormais, em particular com o filtro verde, constitui um passo muito importante no diagnóstico colposcópico de neoplasias invasivas precoces do colo uterino (INCA, 2010).

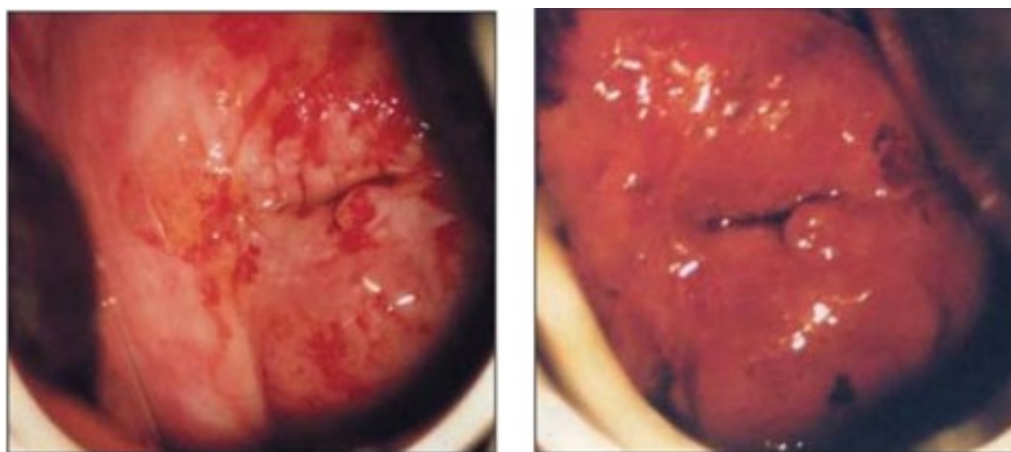


Figura 4. Neoplasia cervical invasiva; (a) note o contorno de superfície irregular com aspecto de picos e depressões com vasos sangüíneos atípicos em área acetobranca densa; (b) aspecto após a aplicação de solução de Lugol.

FONTE: IARC, 2009

A neoplasia invasiva pré-clínica em estágio inicial também pode se apresentar como áreas densas, espessas, branco-calcáreas com irregularidade e nodularidade superficial e com margens sobrelevadas e deiscências. Tais lesões podem não apresentar padrões vasculares atípicos tampouco sangramento ao tato. O contorno

superficial irregular com aspecto de picos e depressões é também característico das neoplasias invasivas em estágio inicial. As neoplasias invasivas em estágio inicial, pré-clínicas, suspeitas na colposcopia, são com frequência lesões muito extensas, complexas que ocupam todos os quadrantes do colo uterino. Tais lesões ocupam com frequência o canal endocervical e podem obstruir o orifício cervical externo. Lesões infiltrativas apresentam-se como áreas brancas, nodulares, endurecidas e podem ter áreas necróticas no centro. As neoplasias invasivas do colo uterino raramente produzem glicogênio e, portanto, as lesões tornam-se amarelo-mostarda ou cor de açafraão amarelo depois da aplicação de solução de Lugol (INCA, 2010).

Se for feita a biopsia de uma lesão suspeita de carcinoma invasivo e o exame histológico é negativo para invasão, é responsabilidade do colposcopista assegurar, em um exame subsequente, uma biopsia com mais tecido e uma curetagem endocervical (CEC). Se o patologista informa que a quantidade de tecido com estroma é insatisfatório e não permite afirmar se há invasão histológica, faz-se necessário fazer outra biopsia (INCA, 2010).

As neoplasias avançadas, claramente invasivas, não requerem necessariamente colposcopia para o diagnóstico. Um exame especular vaginal satisfatório com palpação digital deve ser suficiente para estabelecer o diagnóstico, de maneira que podem ser realizados outros exames confirmatórios e de classificação. Deve ser feita uma biopsia da periferia do tumor, evitando-se as áreas necróticas, para assegurar o diagnóstico anatomopatológico preciso (INCA, 2010).

4.2 COLPOCITOLOGIA (TESTE DE PAPANICOLAOU)

Para uniformizar o sistema de terminologias para este método diagnóstico, foi criado o Sistema Bethesda, para estabelecer normas de classificação citológica para reduzir confusões diagnósticas entre alterações celulares benignas e realmente atípicas. Nesta reunião foram introduzidos os termos citológicos de lesão intra-epitelial de baixo grau (*low grade intraepithelial lesion* – LSIL ou LIBG) compreendendo as alterações sugestivas de infecção pelo HPV e neoplasias intra-epiteliais de grau I (NIC I), lesão intra-epitelial de alto grau (*high-grade intraepithelial lesion* – HSIL ou LIAG), como expressões citológicas de NIC II e III, e atipias em células escamosas de significado indeterminado (*atypical squamous cells of undetermined significance* - ASCUS), definidas pela presença de achados

citológicos insuficientes para o diagnóstico de lesão intraepitelial. Esta nova categoria, no entanto, apresenta limitações, pois não define se as alterações presentes à citologia são reparativas ou neoplásicas (BETHESDA SYSTEM, 2001)

Papanicolaou e Traut (1943) introduziram a técnica da citologia, baseada na esfoliação espontânea ou induzida de células normais ou patológicas do colo uterino. O exame é utilizado em campanhas de massa, na população, para detecção precoce (*screening*) de lesões precursoras e neoplasia do colo uterino (JONES, 1988; MONTANARI e STEFANON, 1996).

A coleta cervical é realizada sob controle visual, após a colocação de um espelho vaginal, com espátula de madeira (Ayre), que possui uma extremidade moldada para raspar a ectocérvice em uma amplitude de 360°. Para a coleta endocervical utiliza-se a *citobrush* (escovinha de náilon) (Figura 2) (JONES, 1988; SANTOS, 2002).

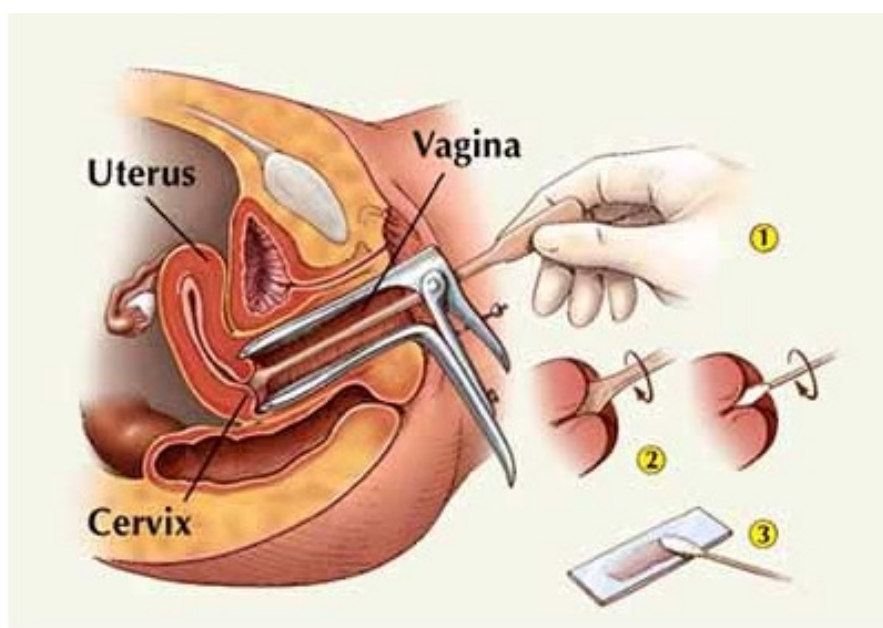


Figura 5. Ilustração da Coleta Cervical
Fonte: <http://gineco.med.br/hpv/?p=16>

Segundo Dotters (1988), apenas 1,4% dos esfregaços endocervicais com *citobrush* não contém células cervicais. As amostras são espalhadas, rapidamente, sobre uma lâmina de microscopia e fixadas em álcool etílico a 95% para envio ao laboratório, onde são coradas e lidas por citotécnicos e citopatologistas. (JONES, 1990; MONTANARI e STEFANON, 1996).

4.2.1 Alterações citológicas

Os carcinomas escamosos são os mais frequentes na faixa etária de 30 a 40 anos e estão divididos em queratinizantes e não queratinizantes (SOLOMON, 2002).

Normalmente os carcinomas de células escamosas são queratinizantes e apresentam-se com poucas células, muitas vezes com células isoladas. É típico haver uma variação acentuada no tamanho celular, presença de células caudadas e fusiformes (frequentemente contêm citoplasma denso orangeofílico). Os núcleos variam acentuadamente de tamanho e a membrana nuclear pode apresentar configuração irregular (SOLOMON, 2002).

O padrão da cromatina, quando discernível, é grosseiramente granular e de distribuição irregular com clarificação paracromatínica. E podemos encontrar macronucléolos (SOLOMON, 2002).

As alterações queratinizantes associadas (hiperqueratose ou paraqueratose pleomórfica) podem estar presentes, mas não são suficientes para a interpretação do carcinoma na ausência de anormalidades nucleares (Figura 2) (SOLOMON, 2002). A diátese tumoral pode estar presente, mas em geral é menor do que a encontrada nos carcinomas de células escamosas não queratinizantes (SOLOMON, 2002).

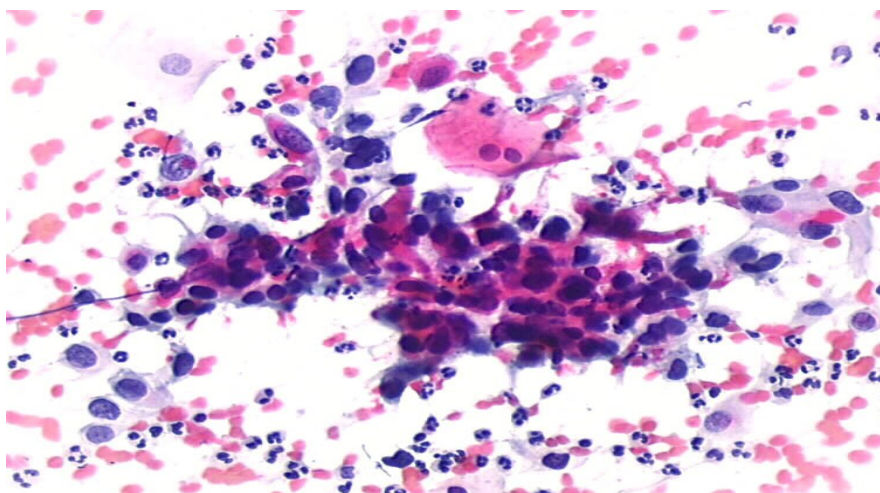


Figura 6. Carcinoma de células escamosas queratinizante
Fonte: IARC, 2009

Os carcinomas de escamosas não queratinizantes apresentam-se com células isoladas ou em agregados sinciciais com bordas mal definidas. As células são relativamente menores do que as da HSIL, mas apresentam a maioria das características da HSIL (SOLOMON, 2002).

Os núcleos apresentam uma distribuição acentuadamente irregular de cromatina grosseiramente agrupada (SOLOMON, 2002). A diátese tumoral, que consiste em detritos necróticos e sangue antigo, está geralmente presente (Figura 3) (SOLOMON, 2002).

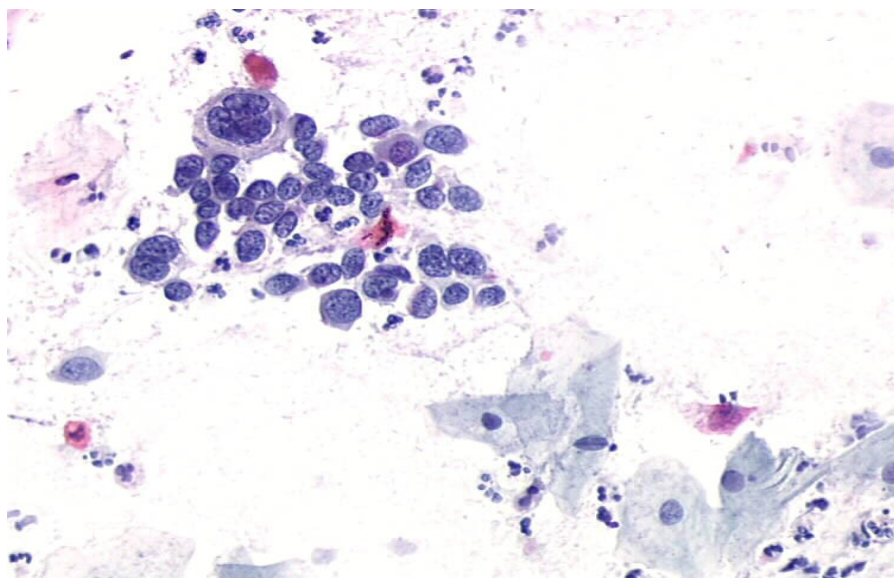


Figura 7. Carcinoma de células escamosas não queratinizante
Fonte: IARC, 2009

Já os adenocarcinomas cervicais são os mais comuns acima de 50 anos e estão divididos em endocervicais e endometriais (SOLOMON, 2002). Os adenocarcinomas endocervicais apresentam-se com várias células anormais, tipicamente com configuração colunar. Apresenta células isoladas, em camadas bidimensionais ou agrupamentos tridimensionais e agregados sinciciais são vistos comumente (SOLOMON, 2002).

Os núcleos estão aumentados, pleomórficos, demonstrando distribuição irregular de cromatina, paracromatina transparente, irregularidades de membranas nucleares e pode haver macronúcleolos (SOLOMON, 2002). O citoplasma normalmente é finamente vacuolizado. Podemos encontrar diátese tumoral necrótica (SOLOMON, 2002).

As células escamosas anormais poder estar adicionalmente presentes, representando uma lesão escamosas coexistente ou o componente escamoso de um adenocarcinoma de diferenciação escamosas parcial, (Figura 4) (SOLOMON, 2002).

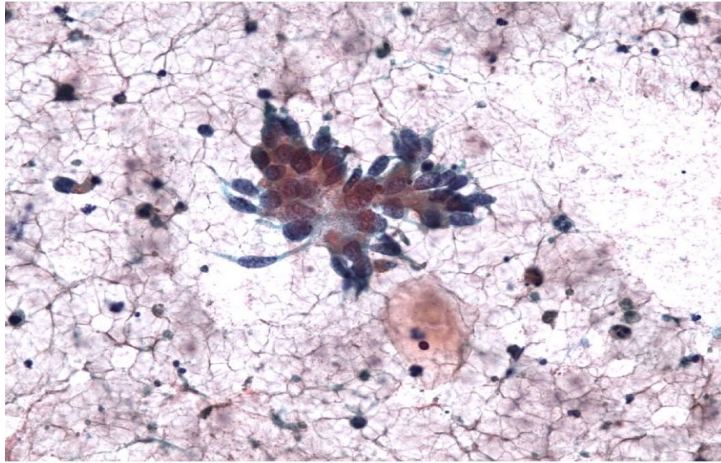


Figura 8. Adenocarcinoma endocervical
Fonte: IARC, 2009

O adenocarcinoma endometrial apresenta células tipicamente isoladas ou em agrupamentos pequenos e densos (SOLOMON, 2002).

A variação no tamanho do núcleo e a perda da polaridade nuclear são evidentes. Os núcleos apresentam uma hiper cromasia moderada, uma distribuição irregular da cromatina e paracromatina transparente, especialmente nos tumores de alto grau. Os nucléolos aumentam de tamanho proporcionalmente ao aumento do grau celular (SOLOMON, 2002).

O citoplasma é caracteristicamente escasso, cianofílico e frequentemente vacuolizado. Também é comum encontrarmos neutrófilos intracitoplasmáticos (SOLOMON, 2002). A presença de uma diátese tumoral finamente granular ou “aquosa” é variável, (Figura 5) (SOLOMON, 2002).

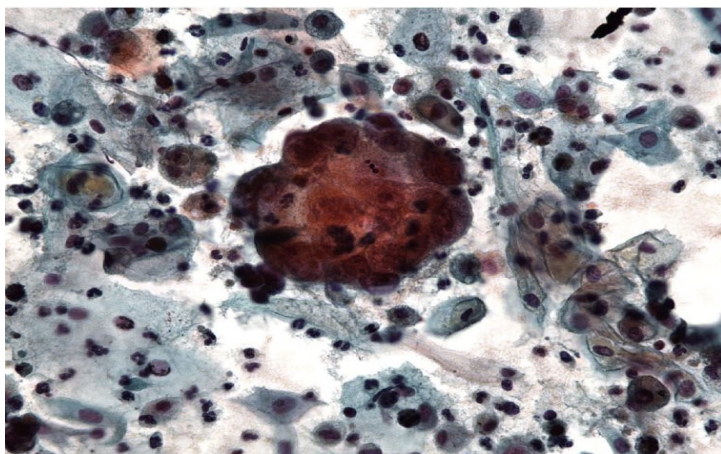


Figura 9. Adenocarcinoma endometrial
Fonte: IARC, 2009

4.3 EXAME HISTOPATOLÓGICO

A biópsia dirigida pela colposcopia permite biopsias nas zonas francamente neoplásica ou colposcopicamente suspeitas, poupando zonas não suspeitas. (MONTANARI e STEFANON, 1996).

Nas amostras obtidas por conização ou amputação cervical, o material deve ser inteiramente submetido a exame histológico para minimizar a possibilidade de perda de algum foco de invasão estromal. As margens cirúrgicas devem ser adequadamente identificadas nos cortes histológicos, avaliando sua localização topográfica e extensão da lesão para criptas glandulares (CARVALHO, 2000).

Segundo o tipo histológico, a grande maioria é do tipo escamoso (epidermóide), responsável por cerca de 94% das neoplasias malignas primárias do colo uterino. Pode ser subclassificado em: carcinoma de grandes células queratinizado; de grandes células não queratinizado e de pequenas células não queratinizado. O adenocarcinoma representa 5% dos casos. Outros tipos histológicos podem comprometer o colo uterino: adenoescamoso, sarcomas, linfomas, melanomas, tumores mistos, indiferenciados e tumores metastáticos (CARVALHO, 2000; RIVOIRE *et al.*, 2001, BERTRAND, 2002).

O principal fator associado com a ocorrência de câncer de colo uterino é a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) (STECK JH. *et al.*, 1997). São co-fatores para o desenvolvimento deste tipo de neoplasia a multiplicidade de parceiros sexuais, história de infecções sexualmente transmitidas e tabagismo (LEAL EAS, *et al.*, 2003).

5 TRATAMENTO

O tratamento convencional da neoplasia do colo uterino inclui cirurgia ou radioterapia ou uma combinação de ambas. As neoplasias iniciais do colo uterino (estádio I e IIA) podem ser tratadas com qualquer um dos procedimentos. A radioterapia é o tratamento de escolha uma vez que a doença se espalhou além dos limites do colo uterino e dos fundos de sacos vaginais e a cirurgia não é eficaz. O tratamento da neoplasia do colo uterino com radioterapia com frequência inclui uma combinação de radioterapia externa (para toda a pelve) e radiação intracavitária (na parte central da neoplasia). Adicione a radiação intracavitária à radioterapia externa resulta num melhor controle e sobrevida, quando comparado com a radioterapia externa exclusiva para a doença avançada localmente, como nos estádios IIB e III (IARC, 2009).

As mulheres com neoplasia microinvasiva (estádio IA) podem ser tratadas com conização ou histerectomia total ou histerectomia ampliada. As pacientes com neoplasias no estágio IIB e IIA podem ser tratadas com histerectomia radical (Wertheim) e linfadenectomia pélvica ou com radioterapia intracavitária, ou com uma combinação de radioterapia externa e intracavitária. Em determinados casos de carcinoma pequeno em estágio IIB (< 2 cm), faz-se a traquelectomia radical combinada com linfadenectomia laparoscópica para preservar a função reprodutiva da paciente. A radioterapia e a cirurgia produzem resultados semelhantes na neoplasia invasiva em estádios iniciais (IB e IIA). As neoplasias em estádios IIB e III podem ser tratadas com uma combinação de radioterapia externa e intracavitária. Mulheres com doença em estágio IV são tratadas paliativamente com radioterapia externa e/ou quimioterapia (IARC, 2009)

A quimioterapia concomitante com cisplatina melhorou os resultados da radioterapia na neoplasia do colo uterino avançado. Estudos clínicos aleatórios demonstraram um ganho significativo na sobrevida global e na sobrevida livre de doença para o tratamento baseado na cisplatina administrada simultaneamente à radioterapia (WALKER, P *et al.*, 2002). Observou-se um benefício significativo da quimioterapia e radiação em relação tanto à recidiva local quanto à distância. O benefício absoluto com a terapia combinada para a sobrevida global foi de 16%. Baseado nessa evidência, a quimioterapia simultânea com radioterapia surge como

um novo padrão de tratamento para a neoplasia avançada do colo uterino (IARC, 2009).

O estágio clínico da doença ao diagnóstico é o fator preditivo mais importante da sobrevida no longo prazo; taxas de sobrevida também decrescem com a idade. Outros fatores que influem na sobrevida são a saúde geral e o estado nutricional. Pacientes anêmicos respondem mal ao tratamento, assim como pacientes HIV-positivos. Vários estudos clínicos e populacionais demonstraram uma sobrevida aos 5 anos uniformemente alta em 75% para as neoplasias do estágio I e a sobrevida diminui bastante com o progredir para os estádios mais avançados (menos de 10% para o estágio IV) (IARC, 2009).

Em uma grande série de pacientes com neoplasia do colo uterino, tratadas com radioterapia, demonstrou-se que a frequência de metástase à distância (com maior frequência a gânglios linfáticos para-aórticos, pulmões, cavidade abdominal, fígado e aparelho digestivo) cresce com o progredir do estágio da doença, de 3% no estágio IA a 75% no estágio IVA (Fagundes et al., 1992). Em um estudo de 1.028 pacientes tratadas com cirurgia radical, as taxas de sobrevida correlacionaram-se sistematicamente com o volume tumoral (Burghardt et al., 1992). As taxas de sobrevida aos 5 anos oscilaram entre 91% para pacientes com tumores de menos de 2,5 cm³ e 70% para aquelas com tumores de 10-50 cm³. A sobrevida livre de doença aos três anos variou de 94,6% para tumores em estágio I, menores ou iguais a 5 mm, a 59,5% para tumores em estágio I, maiores ou iguais 21 mm (Delgado et al., 1990). Os estádios clínicos avançados associam-se a uma maior frequência de invasão e disseminação vascular a gânglios linfáticos pélvicos e para-aórticos e metástase à distância (IARC, 2009).

CONCLUSÕES

Através desta revisão foi possível perceber que o fumo tem sido relacionado com infecção por HPV e com neoplasia cervical. No decorrer do trabalho observamos que o fumo pode causar uma imunossupressão local, que permite com maior facilidade a penetração do vírus nas células. Além disto, o epitélio vaginal das fumantes tem menos células de Langerhans, facilitando as infecções virais, de certa forma adiantando o aparecimento da neoplasia.

O câncer do colo uterino é uma doença crônica, tem uma evolução lenta e quando detectada e tratada precocemente, aumentam as chances de cura. No Brasil e em todo o mundo, o número de mulheres com câncer do colo do útero esta crescendo, principalmente devido aos fatores de risco do câncer tais como vida sexual precoce, múltiplos parceiros, uso de anticoncepcionais orais, fumo, não realização rotineira dos exames preventivos entre outros.

A literatura vem demonstrando que as mulheres fumantes de diferentes faixas etárias apresentam maior incidência de infecção pelo HPV que as não-fumantes, mas, após esta revisão pode-se concluir ainda que o hábito de fumar não é um fator que influencia, na maior frequência, uma infecção pelo HPV, mas sim uma cascata de fatores associados.

REFERÊNCIAS

BARTON SE, Maddox PH, Jenkins D, Edwards R, Cuzick J, Singer A. Effect of cigarette smoking on cervical epithelial immunity: a mechanism for neoplastic change? *Lancet* 1988; ii: 652-4.

BETHESDA SYSTEM, 2001. WORKSHOP – Diane Solomon – Division of Câncer Prevention – National Câncer Institute – National Institutes of Health. Disponível em: < <http://bethesda2001.cancer.gov/terminology.html> > Acesso: 04 jan. 2011.

BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer. Programa tabaco ou saúde [online]. Rio de Janeiro; 2002[acesso em 26 de novembro de 2010]. Disponível em <http://www.inca.gov.br>

BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional do Câncer. Por um mundo sem tabaco [online]. Brasil; 2004[acesso em 26 de novembro de 2010]. Disponível em <http://www.inca.gov.br>

BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer. Prevenção do câncer do colo do útero: normas e recomendações do INCA. *Rev Bras Cancerol.* 2003;49(4):205-6.

BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2008: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2007.

BRASIL. Secretaria de Atenção a Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância do Câncer. Estimativa 2008: incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro (RJ): INCA, 2007.

BURGHARDT, E., Baltzer, J., Tulusan, A.H., & Haas, J. (1992) Results of surgical treatment of 1028 cervical patients studied with volumetry. *Cancer*, 70, 648-655.

CRAMER, D.W. Uterine cervix. In: Schottenfeld, D. & Fraumeni, J.F. *Cancer epidemiology and prevention*. Philadelphia, Saunders, 1982.

COTRAN, Ramzi S.; KUMAR, Vinay; ROBBINS, Satanley L. **Patologia estrutural e funcional**. 4. Ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S/A, 2005

DANAEI G, VANDER HOOM S, LOPEZ AD, MURRAY CJ, EZZATI M; Comparative Risk Assessment Collaborating Group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*. 2005;366(9499):1784- 93.

DELGADO, G., Bundy, B., Zaino, R., Sevin, B.U., Creasman, W.T., & Major, F. (1990) Prospective surgical pathologic study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.*, 38, 352-357.

DERCHAIN SFM, LONGATTO FILHO A, SYRJANEN KJ. Neoplasia intra-5. Epitelial cervical: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(7):425-33.

FAGUNDES, H., Perez, C.A., Grigsby, P.W., & Lockett, M.A. (1992) Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 24, 197-204.

FOCCHI, J.; BOVO, A. C.; SPECK, N.M.G. **Câncer do colo do útero: Rasteamento, detecção e diagnóstico precoce.** In: HALBE, H. W. Tratado de Ginecologia. 3ª ed. São Paulo: Roca, 2000.

HARRIS, R.W.C. et al. Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri. *Brit. J. Cancer*, 42: 359-69, 2000.

HAVERKOS H.; ROHRER M.; PICKWORTH W. The cause of invasive cervical cancer could be multifactorial. *Biomed Pharmacother.*, 54(1):54-9, 2000

HEIM K. WIDSCHWENDTER A. PIRSCHNER G. Antibodies to human papillomavirus 16 L1 viruslike particles as an independent prognostic marker in cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 186 (4): 705-711, 2002

HELLBERG D, Valentin J, Nilsson S. Smoking as risk factor in cervical neoplasia. **Lancet** 1983; i: 1-2.

HILDESHEIN, A.; HERRERO, R.; CASTLE, P.E.; WACHOLDER, S.; BRATTI, M.C.; SHERMAN, M.E. et al. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *Br J Cancer*, London, v. 84(9), p. 1219-26, 2001.

IGLESIAS R, IHA P, PINTO M, SILVA VLC, GODINHO J, Controle do tabagismo no Brasil. Brasil; [acesso em 10 de novembro de 2010]. Disponível em <http://portal.saude.gov.br>

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Incidência de câncer no Brasil, estimativa 2010 [monografia na Internet]. Rio de Janeiro; Inca [acesso em 02 de dezembro de 2010]. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010>.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama – Viva Mulher. Prevenção e Detecção. 2009[online].Rio de Janeiro;[acessado em 26 de novembro de 2010].Disponível em: <http://www.inca.org.br>.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC), 2005. Disponível em: < <http://screening.iarc.fr/colporeference.php?lang=4&chap=2> > Acesso em 14 nov. 2010

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). GLOBOCAN, 2009. <[http:// www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/references.htm](http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/references.htm)> Acesso: 10 jan. 2011.

JACYNTHO, C. **HPV - O vírus do câncer pelo sexo? Nossas dúvidas!** Rio de Janeiro. Editora Cláudia Jacyntho, 2001.

JONES, H. W. **Neoplasia cervical intra-epitelial e Câncer cervical invasivo.** In: JONES, H. W.; WENTZ, A. C; BURNETT, L.S. NOVAK - Tratado de Ginecologia. 11. ed. Tradução: J.Israel Lemos. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 11 ed., cap. 26 e 27. p. 474-524, 1988.

JOSEFSSON AM, MAGNUSSON PK, YLITALO N. Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 2000; 355:2189-93.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, JOSÉ. **Biologiacelular e molecular.** 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S/A, 2000.

LEAL EAS, LEAL JÚNIOR OS, GUIMARÃES MH, VITORIANO MN, NASCIMENTO TL, COSTA OL. Lesões precursoras do câncer de colo em mulheres adolescentes e adultas jovens do município de Rio Branco – Acre. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2003; 25(2): 81-6.

LINHARES AC, VILLA LL. Vacinas contra rotavírus e papilomavírus humano (HPV). *J Pediatr (Rio J.)*. 2006; 82(3 Supl):s25-s34.

LION E, A. Tabaco e a saúde Feminina. Rio de Janeiro; 2008[acesso em 02 de dezembro de 2010]. Disponível em <http://actbr.org.br>.

MARTINS VM, MARTINS CG. Prevenção do câncer genital e mamário. In: Halbe HW, organizador. Tratado de ginecologia. 3. ed. São Paulo: Roca; 1993. p. 127-307

MELIKIAN AA, Sun P, Prokopczyk B, El-Bayoumy K, Hoffmann D, Wang X, et al. Identification of benzo[a]pyrene metabolites in cervical mucus and DNA adducts in cervical tissues in humans by gas chromatography-mass spectrometry. ***Cancer Lett*** 1999; 146(2): 127-34.

MENDONÇA VG, LORENZATO FRB, MENDONÇA JG, MENEZES TC, GUIMARÃES 1. MJB. Mortalidade por câncer do colo do útero: características sociodemográficas das mulheres residentes na cidade do Recife, Pernambuco. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008; 30(5): 248-55.

MONTANARI, G.R. e STEFANON, B. **Exame citológico e biopsia.** In: DE PALO, G. et al. Colposcopia e Patologia do Trato Genital Inferior. Rio de Janeiro: Medsi Editora, 2. ed. 1996.

PAPANICOLAOU, G. N.; TRAUT, H.F. **Diagnosis of Uterine Câncer by the Vaginal Smear.** New York. The Commonwealth Fund., 1943.

PEDROSA ML, MATTOS IE, KOIFMAN OJ, SILVA RJO, ATHAYDE MJPM. Atipias escamosas de significado indeterminado: uma revisão da literatura. *DST J Bras Doenças Sex Transm.* 2003; 15(3):46-51.

PLUMMER M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-- control study. **Cancer Causes Control** 2003; 14(9):805-14.

PROCOPZYK B, Cox JE, Joffman D, Waggoner SE. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. **J Natl Cancer Inst** 1997; 89(12): 868-73.

SANTOS, C.; TEIXEIRA, F.; VICENTE, A.; ASTOLFI, S. **Detection of Chlamydia trachomatis in Endocervical Smears of Sexually Active Women in Manaus-AM, Brazil, by PCR**. Bras. J. Infect. Diseases, Brasil, 2002.

SCHOELL, W. M.; JANICEK, M. F.; MIRHASHEMI, R. Epidemiology and biology of cervical cancer. **Semin Surg Oncol**, 16 (3): 203-211 1999.

SILVA, PENILDON. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S/A, 2006.

SINGER, A.; MONAGHAN, J.M. **COLPOSCOPIA, PATOLOGIA & TRATAMENTO do Trato Genital Inferior**. Porto Alegre, Artes Médicas, 1995.

SNIJDERS PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Meijer CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. **J Pathol** 2006; 208:152-64.

SOLOMON D, DAVEY D, KURMAN R, MORIARTY A, O'CONNOR D, PREY M, et al.. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. **JAMA** 2002;287(16):2114-9.

STECK JH. Princípios da cirurgia 1. oncológica. Campinas (SP). 1997 [acesso em 10 de novembro de 2010]. Disponível em: <http://www.hospitalvirtual.com.br/CirOncologica.html>.

THE 1988 BETHAESDA SYSTEM for reporting cervical/ vaginal cytological diagnosis. National Cancer Institute Workshop. **JAMA**. 1989;262(7):931-4.

TROTTIER H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. **Vaccine** 2006; 24S1: S1-15.

UMEZULIKE AC, TABANSI SN, EWUNONU HA, NWANA EJ. Epidemiological characteristics of carcinoma of the cervix in the Federal capital Territory of Nigeria. **Niger J Clin Pract**. 2007;10(2):143-6.

WALKER, P.; DEXEUS, S.; DE PALO, G.; BARRASSO, R.; CAMPION, M.; GIRARDI, F.; JAKOB, C.; ROY, M. **Comité de Nomenclatura da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia**. Proceedings of the XI International Congress of CERVICAL PATHOLOGY AND COLPOSCOPY, Barcelona (Spain), June-9-13, 2002.