

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL

CAMPUS PASSO FUNDO

CURSO DE MEDICINA

JOÃO PEDRO NAZÁRIO DE SOUZA

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DO COLO UTERINO:

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CONSEQUÊNCIAS DO RASTREIO TARDIO NO
ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL NO PERÍODO DE 2013 A 2021**

PASSO FUNDO, RS

2022

JOÃO PEDRO NAZÁRIO DE SOUZA

**CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DO COLO UTERINO:
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CONSEQUÊNCIAS DO RASTREIO TARDIO NO
ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL NO PERÍODO DE 2013 A 2021**

Trabalho de Curso apresentado como requisito parcial
para obtenção do título de Médico, pela Universidade
Federal da Fronteira Sul, Campus Passo Fundo (RS)

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Renata dos Santos Rabello

Coorientadora: Prof^ª Me Silvane Nene Portela

PASSO FUNDO, RS

2022

FICHA DE IDENTIFICAÇÃO

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Souza, João Pedro Nazário de
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DO COLO UTERINO:
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CONSEQUÊNCIAS DO RASTREIO
TARDIO NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL NO PERÍODO DE 2013
A 2021 / João Pedro Nazário de Souza. -- 2022.
77 f.

Orientadora: Pós-Doutora Renata dos Santos Rabello
Co-orientadora: Mestre Silvane Nene Portela
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Passo Fundo, RS, 2022.

1. Oncologia. 2. Epidemiologia. 3. Saúde da Mulher.
I. Rabello, Renata dos Santos, orient. II. Portela,
Silvane Nene, co-orient. III. Universidade Federal da
Fronteira Sul. IV. Título.

JOÃO PEDRO NAZÁRIO DE SOUZA

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DO COLO UTERINO:

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CONSEQUÊNCIAS DO RASTREIO TARDIO NO
ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL NO PERÍODO DE 2013 A 2021**

Trabalho de Curso apresentado como requisito parcial
para obtenção do título de médico, pela Universidade
Federal da Fronteira Sul, Campus Passo Fundo (RS)

Este Trabalho de Curso foi defendido e aprovado pela banca em: 22/11/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dr^a Renata dos Santos Rabello – UFFS

Orientadora

Prof^a M^a Andréia Jacobo - UFFS

Avaliadora

Prof^a M^a Nathalia D'Agustini - UFFS

Avaliadora

Aos meus pais e irmão, que sempre estiveram me incentivando e lutando juntamente comigo para que pudesse realizar meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Douglas Ramos e Silvia Nazário, que sempre lutaram para que eu e meu irmão pudéssemos ter uma educação de qualidade.

Ao meu irmão, João Victor Nazário, que mesmo estando distante, sempre esteve me apoiando.

A minha amiga Ana Thays Soares, pelo apoio desde o início da jornada até o momento da aprovação.

Ao meu amigo, Gabriel Lima do Vale, pelo apoio, incentivo e sempre estar ao meu lado.

A Professora Doutora Renata dos Santos Rabello, pela orientação, palavras de apoio e atenção.

A Professora Mestre Silvane Nene Portela, pela coorientação e incentivo para com a área.

APRESENTAÇÃO

Este documento é um Trabalho de Curso (TC) de Graduação, realizado pelo acadêmico João Pedro Nazário de Souza, *como requisito parcial para obtenção do título de médico* pela Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), campus Passo Fundo – RS e que tem por principal objetivo evidenciar os mecanismos epidemiológicos, patológicos, falhas na promoção da saúde, diagnóstico precoce e como as falhas impactarão no prognóstico de mulheres afetadas pelo Carcinoma de células escamosas do colo uterino (CCECU). O presente artigo está em conformidade com o Manual de Trabalhos Acadêmicos da UFFS e com o Regulamento de Trabalho de Curso. O trabalho tem como orientadora a Prof^a Dr^a Renata dos Santos Rabello e coorientadora a Prof^a M^a Silvane Nene Portela. O projeto de pesquisa teve início no quinto semestre de medicina, no Componente Curricular de Trabalho de Curso I. Com relação ao relatório de pesquisa, este foi desenvolvido no primeiro semestre de 2022 no CCr de Trabalho de Curso II e abordou questões relacionadas ao levantamento de dados no Departamento de Informática do Sistema único de Saúde (DATASUS). No segundo semestre de 2022, no CCr de Trabalho de Curso III, será produzido o artigo científico, constando o compilado de dados, resultados e discussões acerca da problemática em questão e debatendo acerca das consequências do rastreamento tardio do CCE do colo uterino.

RESUMO

Este trabalho tem como principal objetivo evidenciar os aspectos epidemiológicos e patológicos acerca do carcinoma de células escamosas do colo uterino (CCECU), além das falhas no diagnóstico precoce e como elas impactarão no prognóstico de mulheres acometidas pela doença. A obra é um estudo quantitativo, observacional e descritivo, realizado a partir dos dados sobre o CCECU obtidos através da fonte de dados secundários do DATASUS, mais especificamente no Sistema de Informação de Câncer (SISCAN), além do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e Painel-Oncologia Brasil, utilizando os anos de 2013 a 2021 como período analisado. A área geográfica estudada é o estado do Rio Grande do Sul e como público-alvo tem-se as mulheres de 25 a 64 anos que realizaram os exames de rastreio. A pesquisa foi realizada no período de agosto de 2021 a julho de 2022. A partir dos dados coletados e literatura estudada, poderá ser observada que a problemática acerca do CCE do colo uterino, no estado do Rio Grande do Sul, vai muito além de fatores envolvendo o processo de adoecimento e cura, podendo estar diretamente ligada aos determinantes sociais e como estes influenciam no modo com que estas mulheres têm acesso ao sistema de saúde e oportunidades de rastreamento, tratamento e cura.

Palavras-chave: Oncologia. Epidemiologia. Saúde da Mulher.

ABSTRACT

The main objective of this work is to highlight the epidemiological and pathological aspects related to squamous cell carcinoma of the uterine cervix (SCCC), in addition to the failures in early diagnosis as they impact the prognosis of women affected by the disease. The work is a documented, observational and descriptive study, carried out from data on the CCECU obtained from the DATASUS data source, more specifically in the Cancer Information System (SISCAN), in addition to the Mortality Information System (SIM.)) and Brazil Oncology Panel, using the years 2013 to 2021 as the period of analysis. The women's risk area The public of the state of Rio Grande has them as 25 to 64 years old and the screening exams. The research was carried out from August 20202021 from August 20202021 from August 2020 onwards, in the state of Rio Grande, in addition to studies that deepened the C of the cervix, in addition to the state of Rio Grande, goes far of factors Women have access to the health tracking system, directly related to social determinants and how these process and do not have access to the cure mode with which these tracking activities, health treatment have the purpose of treatment.

Keywords: Medical Oncology. Epidemiology. Women's Health

Lista de Abreviaturas e Siglas

ACCU	Adenocarcinoma do Colo Uterino
CCE	Carcinoma de Células Escamosas
CCU	Câncer do Colo do Útero
HPV	Papilomavirus Humano
Hr-HPV	Hight Risk Human Papillomavirus
INCA	Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva
LIE	Lesão Intraepitelial Escamosa
LIEAG	Lesão Intraepitelial em Alto Grau
LIEB	Lesão Intraepitelial em Baixo Grau
LSIL	Low-grade Squamous intraepithelial lesion
HSIL	High-grade Squamous intraepithelial lesion
MS	Ministério da Saúde
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
OMS	Organização Mundial da Saúde
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SISCAN	Sistema de Informação do Câncer

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	13
1. DESENVOLVIMENTO.....	15
1.1.1 Tema	15
1.1.2 Problemas	15
1.1.3 Hipóteses	15
1.2 Objetivos.....	16
1.2.1 Objetivo Geral	16
1.2.2 Objetivos Específicos	16
1.3 Justificativa.....	16
1.4 Referencial Teórico	17
1.4.1 Anatomia e Histologia do Colo Uterino	17
1.4.2 Câncer do colo uterino (CCU) e o Carcinoma de células escamosas (CCE)	18
1.4.3 Carcinogênese do CCE.....	19
1.4.4 História Natural e Manifestações Clínicas do CCECU	28
1.4.5 Epidemiologia no Brasil e no Rio Grande do Sul	29
1.4.6 A Prevenção e o Screening no Brasil	31
1.4.8 Principais Procedimentos Terapêuticos.....	35
2. METODOLOGIA.....	38
2.1.1 Tipo de Estudo.....	38
2.1.2 Local e Período de realização	38
2.1.3 População e Amostragem	38
2.1.4 Variáveis, instrumentos e coleta de dados.....	38
2.1.5 Processamento e análise dos dados	39
2.1.6 Aspectos éticos	40
2.1.7 Recursos	40

2.1.8 Cronograma	40
2.1.9 REFERÊNCIAS	42
2.2.1 ANEXO A – REQUISIÇÃO DE EXAME CITOPATOLÓGICO.....	48
2.2.2 ANEXO B – REQUISIÇÃO DE EXAME HISTOPATOLÓGICO	49
2.2.3 ANEXO C – DECLARAÇÃO DE ÓBITO.....	50
2.2.4 ANEXO D – BOLETIM DE PRODUÇÃO AMBULATORIAL I.....	50
2.2.5 ANEXO E – LAUDO MÉDICO PARA PROCEDIMENTOS DE ALTA COMPLEXIDADE.....	50
2.3 RELATÓRIO DE PESQUISA	51
2.3.1 APRESENTAÇÃO.....	51
2.3.2 DESENVOLVIMENTO.....	51
2.3.3 COLETA DE DADOS	51
2.3.4 LIMITAÇÕES	52
2.3.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
ANEXO F – NORMAS DA REVISTA BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA	54
3. ARTIGO CIENTÍFICO	59
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	77

INTRODUÇÃO

Chamado até de o “Imperador de todos os males”, o câncer é uma das doenças mais antigas já registradas pela humanidade, tendo o Papiro de Edwin Smith como um dos mais antigos registros sobre a doença (HAJDU, 2010). Desde então, esta patologia vem ganhando cada vez mais notoriedade devido a sua crescente presença nas sociedades modernas. Segundo a International Agency for Research on Cancer, em 2020, o risco cumulativo com relação ao câncer alcançou a marca de 39.58% (WHO, 2020). No Brasil, as neoplasias malignas já são a segunda maior causa de mortalidade, segundo dados do Global Burden Diseases (GBD) de 2017. Ademais, dentre as neoplasias malignas destaca-se a crescente mortalidade do câncer do colo uterino (CCU), que somente em 2019 vitimou cerca de 6.600 mulheres e em 2022, são esperados cerca de 16.710 novos casos, se estabelecendo como a terceira neoplasia feminina mais incidente (BRASIL, 2021).

O CCU é decorrente de um intenso processo de lesão ao epitélio da região e se relaciona intimamente a uma infecção persistente por sorotipos oncogênicos do Papilomavírus Humano (HPV). Na maioria dos casos, o sistema imune controla a patogênese, porém, aspectos de virulência, como a infecção pelos sorotipos 16 e 18 do HPV, condições inerentes ao indivíduo, como uma imunossupressão e exposições a outros fatores de risco, poderão resultar na ação indutora do vírus, por meio da integração do DNA viral às células humanas e dessa forma, dar início a um processo de papilomatose-hiperqueratótica ou condiloma, levando a formação de lesões pré-malignas e podendo culminar na carcinogênese. (DE SANJOSE S, QUINT WGV, *ET AL.*, 2010)

A incidência do câncer cervical depende da prevalência de HPV de alto risco na população, juntamente com outros cofatores, como atividade sexual e gravidez em idade precoce, tabagismo, imunocompetência, tipo e duração de uso de contraceptivo, dieta e condição socioeconômica. (GADDUCCI ET AL., 2011)

O epitélio uterino é formado por células da ectocervice, caracterizado por um tecido escamoso estratificado e por células da endocervice, epitélio colunar com células glandulares. A partir disso, duas possibilidades de neoplasias malignas poderão surgir com base nas características histológicas da região. O Adenocarcinoma do colo uterino (ACCU) é o menos frequente e vai acometer as células glandulares produtoras de muco do endocervice. Em contrapartida, o carcinoma de células escamosas (CCE) se aproxima dos 85% de incidência e se desenvolve a partir de células do ectocervice. (WILD; WEIDERPASS; STEWART, 2020)

No Brasil, o CCE do colo uterino ainda possui taxas de mortalidade medianas. Disparidades correlacionando as taxas de incidência e mortalidade entre as regiões da federação mostram as diferentes realidades vividas pelas mulheres brasileiras. À medida que as regiões sul e sudeste dispõem de programas mais eficientes de rastreio precoce e tratamento, outras como a norte e nordeste vêm se consolidando com as maiores taxas de mortalidade e maus resultados no tratamento. No Rio Grande do Sul a realidade segue algumas características nacionais e chama atenção principalmente a questão envolvendo os determinantes sociais influenciando no curso da doença.

Também é importante ressaltar as principais características relacionadas a clínica deste tipo de câncer. O carcinoma de células escamosas do colo uterino é uma patologia de início silenciosa. Durante a fase pré-invasiva a doença vai se instalando gradativamente e pode durar vários anos de forma assintomática. O rastreio precoce é uma das formas mais eficientes de se combater esta doença pois, se detectada cedo, ainda estará na fase de restrição, não pondo em risco outras estruturas. Com a evolução do quadro e seguindo as características patológicas, a doença entrará na fase invasiva e poderá apresentar pequenos sangramentos que se tornarão cada vez mais frequentes, principalmente após o ato sexual. Se não detectado e tratado, o tumor crescerá e poderá se disseminar (metástase) para estruturas adjacentes como bexiga, reto e ureteres. (HOFF, P.,2012)

O diagnóstico precoce é uma das principais estratégia para um bom prognóstico. Exames como o citopatológico, histopatológico e colposcopia são essenciais para o rastreio de lesões epiteliais, além de caracterizar o tipo neoplásico e determinar as melhores formas de manejo. O tratamento se dá de acordo com os níveis de estadiamento TNM e grau da lesão intraepitelial escamosa do colo uterino (LSIL/ HSIL) que dependem, mais uma vez, de um diagnóstico precoce e acompanhamento de base para que estas mulheres possam ter uma boa resolução da questão (DEVITA, V., 2019).

Portanto, é de grande importância a determinação do perfil epidemiológico das mulheres acometidas pelo Carcinoma de células escamosas do colo uterino no estado do Rio Grande do Sul, além de descrever as consequências do rastreio tardio para que ações mais direcionadas a boa resolução do problema sejam possíveis e evitem a progressão da patologia.

1. DESENVOLVIMENTO

1.1 PROJETO DE PESQUISA

1.1.1 Tema

Carcinoma de Células Escamosas do Colo Uterino: Aspectos Epidemiológicos e Consequências do Rastreo Tardio no Estado do Rio Grande do Sul no Período de 2013 a 2021.

1.1.2 Problemas

Quais as características epidemiológicas das mulheres com diagnóstico de carcinoma de células escamosas (CCE) do colo uterino no estado do Rio Grande do Sul?

Houve diminuição no número de diagnósticos de câncer de colo do útero no período avaliado?

Houve um aumento na mortalidade por câncer do colo uterino no período?

Qual principal motivo que leva as mulheres a procurarem o rastreamento para diagnóstico do Câncer do colo uterino?

Houve redução no número de procedimentos terapêuticos (radioterapia, quimioterapia, cirurgia) para o CCE no período avaliado?

1.1.3 Hipóteses

Espera-se que a prevalência se dê em mulheres entre 40 e 50 anos, de etnia branca, casadas, com baixo nível de escolaridade.

Espera-se um aumento gradativo no número de diagnósticos, porém, devido a pandemia do COVID-19, poderá haver uma subnotificação de casos e possíveis prejuízos aos resultados dos anos de 2020 e 2021.

Será observado um aumento gradativo da taxa de mortalidade no período analisado, principalmente em mulheres entre 45 e 54 anos, brancas, com nível de escolaridade mais baixo.

O rastreamento deve ser o principal motivo para a procura do diagnóstico do CCE, seguido de exames de repetição.

Haverá um aumento nos procedimentos cirúrgicos e quimioterápicos, em detrimento dos radioterápicos no período analisado.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

Determinar o perfil epidemiológico das mulheres acometidas pelo Carcinoma de células escamosas do colo uterino no estado do Rio Grande do Sul e descrever as consequências do rastreamento tardio.

1.2.2 Objetivos Específicos

Comparar o quantitativo total de exames de diagnóstico de CCE realizados no período de 2013 a 2021.

Descrever o motivo que leva as mulheres a procurarem o diagnóstico do CCE.

Comparar as taxas de mortalidade por CCE no período de 2013 a 2020.

Comparar o quantitativo total de procedimentos terapêuticos para o CCE realizados no Rio Grande do Sul no período de 2013 a 2021.

1.3 Justificativa

O câncer do colo uterino é uma doença que possui elevadas taxas de cura, principalmente pelas tecnologias baratas e de alta sensibilidade para detectar alterações precoces em exames preventivos. Porém, mesmo com estas ferramentas, o Brasil ainda possui taxas de incidência e mortalidade intermediárias, se comparadas a países com programas de detecção precoce mais consolidados, e vem apresentando tendência de aumento no número de casos. (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2020)

Ações deficitárias envolvendo a promoção de saúde e a contínua pressão social sobre os corpos femininos são alguns fatores que corroboram na manutenção da problemática, à medida que, contribui para o não diagnóstico precoce destas mulheres, tanto pelo desconhecimento da doença e importância da prevenção, quanto ao receio de terem seu pudor violado nestas consultas, assim, favorecendo a história natural desta doença de ser um tipo de câncer silencioso e progressivo.

Este tema é relevante pois, o carcinoma de células escamosas do colo uterino se consolidou como uma das principais doenças da população feminina e tem sua taxa de morbimortalidade alta principalmente em países emergentes, devido a diversos fatores, dentre os quais, as suas características assintomáticas e de curso gradativo, aliada à deficitária estrutura de promoção a saúde e programas de rastreamento, resultando dessa forma, em um prognóstico de difícil manejo e desfechos desfavoráveis ao combate desta doença.

Desta forma, devido a escassa análise epidemiológica sobre o carcinoma de células escamosas (CCE) no Rio Grande do Sul, este trabalho vem como um possível ponto de partida para que outras pesquisas possam ser desenvolvidas e assim, promover mudanças nas políticas de controle e principalmente na questão sociocultural que envolve o público feminino e sua saúde.

1.4 Referencial Teórico

1.4.1 Anatomia e Histologia do Colo Uterino

O aparelho genital feminino é dividido basicamente em uma parte externa, constituída pela vulva e pela parte interna, iniciada pela vagina, seguindo pelo colo uterino, útero, tubas uterinas e ovários. Direcionando ao objeto de estudo, o colo uterino é a porção inferior do útero, que se projeta para dentro da vagina e é circundado pelo fórnice, recesso que circunda a inserção vaginal no colo do útero (NETTER, F., 2018).

Sua função é de proteção, pois secreta muco e este, atua como um tampão no óstio uterino externo bloqueando a passagem de agentes patológicos. Além disso, é uma zona de transição entre vagina e corpo do útero (NETTER, F., 2018).

Este órgão possui um formato cilíndrico, de aproximadamente 4cm de comprimento e 2,5cm diâmetro e varia de acordo com a idade, paridade e estado hormonal. Além disso, histologicamente, o colo do útero se divide em dois tipos primordiais de tecidos. A porção supravaginal, que está em contato com o corpo muscular uterino é denominada de endocérvice e é constituída por um epitélio colunar glandular. Já a porção mais externa que se encontra ao redor do óstio do útero é denominada

ectocérvice e é formada por um epitélio escamoso estratificado não-queratinizado. (J.W. SELLORS & R. SANKARANARAYANAN, 2003)

1.4.2 Câncer do colo uterino (CCU) e o Carcinoma de células escamosas (CCE)

O colo do útero, por ser uma região designada para a proteção do útero é muitas vezes alvo de patógenos e substâncias nocivas, desta forma, sendo muito sensível a várias alterações e possibilidades patogênicas. Dentre elas, o câncer escamoso do colo do útero.

Esta neoplasia vai se desenvolver a partir de variações no epitélio da região e assim como outros cânceres, tem como ponto inicial as lesões precursoras, que na maioria dos casos podem regredir espontaneamente, mas dependendo do tipo de agente, estado imunológico, tempo de exposição e fatores genéticos, podem desencadear uma cascata de alterações e dar origem ao tumor maligno. (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2020)

Este órgão é constituído por duas regiões com dois tipos diferentes de epitélio. Desta forma, a região possui, basicamente, duas possibilidades para o desenvolvimento de neoplasias malignas. Assim, a endocérvice, região mais interna e constituída por um epitélio colunar glandular, é base para o desenvolvimento do Adenocarcinoma do colo uterino (ACCU), câncer este que tem ponto de partida as células adenomatosas, ou glandulares, do epitélio e possui uma taxa de incidência de aproximadamente 10-20%, enquanto que a ectocérvice, parte mais externa e composta pelo epitélio escamoso estratificado, é responsável pelo surgimento do Carcinoma de células escamosas do colo uterino, com cerca de 80-90% dos casos (DEVITA, V., 2019).

O CCE, tipo histológico deste estudo, é o mais frequente e está intimamente ligado a infecções persistentes por sorotipos oncogênicos do Papilomavírus humano ou high-risk HPV (hr-HPV), sendo este responsável pelo início das modificações citopáticas, principalmente pela capacidade de integração do genoma viral ao cromossomo do hospedeiro, e que poderão dar início as lesões precursoras e a partir delas, margem ao desenvolvimento e progressão da neoplasia maligna escamosa da ectocérvice (OLUSOLA P ET AL., 2019).

1.4.3 Carcinogênese do CCE

1.4.3.1 Infecção por High-Risk Papilomavírus Humano (hr-HPV)

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus de DNA icosaédrico, não envelopado, da família Papoviridae, que possui tropismo por células epiteliais da pele e mucosas. Já são reconhecidos mais de 200 subtipos de HPV que podem ser classificados, quanto ao seu risco, em baixo, médio e alto. Enquanto os subtipos de baixo risco são responsáveis pelo desenvolvimento dos condilomas e na maioria dos casos o próprio sistema imune do hospedeiro controla a infecção, os subtipos de médio e alto risco são mais preocupantes justamente pela sua capacidade de se integrar ao genoma da célula e ter seus efeitos oncogênicos iniciados. Dentre os mais de 40 subtipos de HPV encontrados em mucosas genitais, somente 15 foram relacionados a oncogênese (SCHIFFMAN, M., 2007). Assim, os principais High-Risk HPV (hr-HPV) são os subtipos 16 e 18, dada sua maior capacidade oncogênica e encontrados em cerca de 70% dos cânceres cervicais. (LURIA, L., 2022)

A infecção pelo HPV se dá através do contato do vírus com o epitélio lesado. Por se tratar de um vírus, seres acelulares parasitas obrigatórios, ou seja, necessitam da maquinaria celular para iniciar seu ciclo reprodutivo, o HPV usará as organelas citoplasmáticas das células para formar as diversas estruturas que fazem parte da constituição viral e assim, permitir a produção de novas cópias. Na infecção pelos hr-HPV, há um risco oncogênico alto, pois estes subtipos possuem a capacidade de se integrar ao cromossomo das células basais do epitélio cervical (BALASUBRAMANIAM. S., 2019). Além disso, o HPV possui uma série de oncoproteínas virais responsáveis pela supressão do sistema regulador da atividade celular, sendo principal o gene E, produtor das oncoproteínas E6 e E7 que interferem, inativando as proteínas p53 e pRb, proteínas supressoras tumorais, levando a desregulação do ciclo celular, a medida em que a proliferação aumenta, supressão da apoptose e perda dos mecanismos de manutenção e reparação genômica, resultando na instabilidade deste (LURIA. L., 2022) (DEVITA, V., 2019). À medida que o vírus infecta as células da ectocérvice, há gradativamente um aumento da divisão celular e produção de novos vírions, levando a hipertrofia do tecido e expressando a característica condilomatosa (LURIA. L., 2022).

Alguns dos principais genes alterados como consequência das oncoproteínas virais, são os genes TP53 e RB. O gene supressor tumoral TP53 é um dos mais mutados

e presentes em vários tipos de cânceres. É um fator de transcrição que possui a capacidade de controlar o ciclo celular através da parada deste em G1 ou através da indução da morte celular programada. Além deste, pode-se citar a desregulação ou perda de função do gene RB, muito presentes nos retinoblastomas e câncer de pulmão, visto que, mutações poderão inativar a proteína pRb levando a progressão descontrolada do ciclo celular em queratinócitos infectados. (SAITO, R., 2015)

Junte a capacidade dos hr-HPV de se integrarem ao genoma celular, além de mutações na expressão dos genes de reparação do DNA, supressão tumoral e apoptose, assim, terá um dos grandes facilitadores da oncogênese epitelial cervical. (BALASUBRAMANIAM. S, 2019). Outra principal alteração predisponente a neoplasia maligna cervical diz respeito a capacidade do hr-HPV de ativar a via da telomerase. Esta é uma via responsável pelo ciclo de vida da célula, definindo quando será seu fim apoptótico. Entretanto, pelo acúmulo de mutações e conseqüentemente uma possível supressão da via E6, poderá haver uma reprogramação dos telômeros a fim de sustentar a constante atividade mitótica e promover a oncogênese viral. (OLUSOLA, P ET AL., 2019)

O sexo desprotegido é uma das principais vias de transmissão do HPV, sendo este, considerado a Infecção Sexualmente Transmissível (IST) mais prevalente da atualidade. (LIPPMAN et al., 2010). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o risco de se contaminar com o HPV durante a adolescência chega a 25% e em até três anos este índice sobe para 70%, mostrando assim, a alta incidência desta IST. No Brasil, segundo um estudo do Ministério da Saúde, realizado em 2017, mostrou a prevalência do HPV em 54,6% das mulheres estudadas. No Rio Grande do Sul, esta taxa foi estimada em 57%, sendo que as mulheres jovens apresentaram até 45,2% HPV de alto risco oncogênico (WENDLAND, ELIANA., 2017). 70% dos cânceres cervicais e 50% das Lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL) se desenvolveram por conta da infecção dos sorotipos 16 e 18 de HPV, sendo este mais um fator que ratifica a correlação entre infecção pelo Papilomavirus humano e o desenvolvimento do câncer cervical (SMITH, JS., 2007).

Após a infecção e integração das oncoproteínas virais ao cromossomo das células epiteliais cervical, várias partículas produzidas pelo HPV serão liberadas e agirão em prol da persistência desta infecção gerando danos às diversas vias celulares (DE SANJOSÉ, S., 2017). Como principais proteínas e sua ação celular tem-se principalmente as proteínas

virais E1, que agirão na replicação e transcrição viral de DNA. Além desta, a proteína E2 influenciará na replicação viral de DNA, apoptose e supressores de transcrição E6 e E7. A proteína E4 irá influenciar na maturação do vírus e alterações da matriz celular sustentando o ciclo reprodutivo viral, já a E5, agirá no reconhecimento imunológico, estímulo a proliferação e transformação celular. Com relação a proteína E6, agirá principalmente na degradação da p53, além de alterações na regulação do ciclo celular e resistência à apoptose. Por fim, a proteína E7, irá ter sua ação pautada na degradação do pRb, reentrada na fase S do ciclo celular e superexpressão da p16. (BALASUBRAMANIAM. S, 2019). (SOUTO R, ET AL., 2005).

Segundo o livro Fundamentos em Oncologia Molecular, o ciclo natural da infecção pelo HPV se percorre a seguinte ordem.

O vírus entra na célula por microlesões nos queratinócitos da camada basal, onde o genoma do HPV se estabelece como epissomo. As proteínas precoces são expressas em baixos níveis para a manutenção do genoma e proliferação celular. O vírus inicia uma etapa de replicação vegetativa nas camadas suprabasais, onde começa a diferenciação celular, e o empacotamento e liberação dos vírions ocorre nas camadas mais superficiais do epitélio. Durante esta etapa, o promotor p97 regula a expressão das oncoproteínas E6 e E7 necessárias para a entrada da fase S do ciclo celular. Por outro lado, o promotor P670 está ativado nas camadas suprabasais, e regula a expressão das proteínas envolvidas na replicação viral, aumentando assim sua abundância, e facilita a amplificação do genoma viral. Nas camadas mais suprabasais os papilomavírus codificam duas proteínas estruturais L1 e L2, que são as responsáveis pelo empacotamento do DNA em novos vírions. (SAITO R, 2015, p62)

Após o Papilomavirus humano se instalar, haverá a expressão de biomarcadores de sinalização para dessa forma iniciar o processo de defesa imunológica. A primeira parte diz respeito ao sistema imunológico inato, formado principalmente pelo epitélio, agindo como barreira física, macrófagos, células de Langherhans e Natural killers (NK) que atuarão inicialmente na tentativa de controle viral. (DELIGEOROGLOU E, ET AL., 2013). Após o contato com o vírus, haverá o reconhecimento dos Padrões moleculares associados a patógenos (PAMPS), substâncias estranhas às células e que sinalizam perigo ao sistema imune. No HPV os principais PAMPS estão presentes no capsídeo viral. Também, há a participação dos receptores de pedágio da superfície celular (TLRs), responsáveis por detectar lipídios e proteínas hidrofóbicas, no caso do HPV, eles irão detectar sua sequência lipídica do capsídeo e auxiliar na resposta imune (HIBMA, M.,

2012) (HASAN, UA., 2007). Já foi relatado que nos hr-HPV, a proteína E5 foi expressa de maneira a inibir o MHC-1 (Resposta a um patógeno intracelular), responsável pela resposta celular via Linfócito TCD8+. Além deste, a oncoproteína E6 é capaz de inibir o TLR, sendo impedida de sua ação antiviral. (PARK, JS., 2000). (BALASUBRAMANIAM. S, 2019).

Em 2007, segundo um estudo dirigido por David Gius, mostrou que o HPV tem a capacidade de alterar genes e proteínas de membrana para dessa forma escapar do sistema imunológico do indivíduo e desenvolver seu processo infeccioso até progredir para uma neoplasia maligna. (GIUS, D., 2007). Tal estudo traz uma significativa informação acerca da patogênese viral e chama a atenção para os perigos envolvendo esta infecção, suas possíveis implicações para a saúde e desenvolvimento do câncer escamoso cervical.

1.4.3.2 Oncogênese do Carcinoma de Células Escamosas do Colo Uterino

O câncer é uma doença multifatorial que ganhou notoriedade principalmente por ter sua incidência em países desenvolvidos. Porém, com o advento da industrialização e crescente exposição aos agentes carcinógenos, além do aumento da expectativa de vida em países emergentes, a doença vem se tornando cada vez mais presente. (SAITO *ET A.*, 2015). Na biologia molecular do câncer, há diversas mutações sucessivas que se acumulam e caso se desenvolvam e afetem certos grupos de genes específicos, dentre eles os genes supressores tumorais e proto-oncogenes, a célula poderá perder o controle do seu ciclo celular e iniciar um processo neoplásico. (SAITO *ET A.*, 2015)

A carcinogênese ainda é cercada por desafios, mas a cada dia, novas descobertas vêm sendo feitas e preenchendo as lacunas do desconhecido. Hoje, sabe-se que o processo carcinomatoso é relacionado a fatores químicos, físicos, biológicos e hereditários. Com relação ao CCE do colo uterino, há ação viral oncogênica do HPV, como fator biológico. (ROBBINS & COTRAN, 2017). Seguindo na biologia molecular do câncer, há algumas classes de genes essenciais alvos do dano genético e necessários para que o processo oncológico seja iniciado. A primeira classe diz respeito aos Oncogenes promotores de crescimento. Estes na verdade são produtos da mutação de proto-oncogenes que a partir destas mutações passaram a expressar exacerbadamente fatores de transcrição essenciais para a replicação e sobrevivência celular (ROBBINS & COTRAN, 2017).

A expressão destes oncogenes é estritamente regulada em função do ciclo celular. O controle deste ciclo é feito por “*checkpoints*” já estabelecidos que verificam a qualidade do DNA e se localizam essencialmente entre o final de cada fase. A replicação das células se baseia em duas etapas. A primeira é a fase de Intérfase, que se subdivide em G₀, ou quiescência celular, fase em que a célula executa suas tarefas. Quando necessário, a célula é sinalizada a entrar em G₁, período em que há o crescimento celular. O próximo estágio é a Fase S, momento em que há crescimento do núcleo e replicação da dupla fita de DNA. Entre estas duas fases há o primeiro “*checkpoint*”, estes são momentos de checagem genômica, fase em que as mutações são detectadas e reparadas. Se o DNA estiver intacto, haverá a fosforilação do complexo ciclina S-Cdk e ativação da maquinaria de replicação do DNA e entrada na fase S. Ainda na intérfase, sua última fase é a G₂, momento em que o crescimento celular continua, mas a célula se prepara para sua divisão. (SAITO ET A., 2015).

A segunda etapa do ciclo celular é a Fase M. Ela é subdividida em prófase, prometáfase, metáfase, anáfase e telófase, todas estas no objetivo de dividir a célula em duas com o mesmo número de cromossomos. O segundo “*checkpoint*” é entre G₂ e M. Nesta ocasião, se não houver mutações expressivas, haverá a fosforilação da M-Cdk e esta iniciará o processo de mitose. (SAITO ET A., 2015).

A segunda classe de genes-alvo são os Genes supressores de tumor. Em uma situação de normalidade, estes genes irão impedir a mitose de células mutadas através de dois grupos gerais. O primeiro são os genes Governantes supressores tumorais clássicos e os Guardiões, genes de gerenciamento ao dano genômico, estes quando detectam uma possível alteração iniciam o processo de apoptose (morte celular programada) para evitar assim a replicação de genes mutados. Os principais genes supressores de tumor são o p53 e pRb. Mutações nestes genes poderão inibir o processo de checagem, reparo e apoptose celular e dessa forma, iniciar o processo de replicação descontrolada. (ROBBINS & COTRAN, 2017).

Para que o processo carcinomatoso se inicie, ou seja, uma neoplasia benigna se transforme em maligna, são necessárias algumas características como a imortalidade replicativa. Esta característica fundamental na gênese maligna é resultado da soma de outras quatro capacidades adquiridas pela célula neoplásica. Dentre elas, tem-se a Resistência à morte celular, ou seja, mutações em proto-oncogenes presentes na telomerase ou em suas sequências regulatórias. Os telômeros são responsáveis pelo tempo

de vida celular. A cada ciclo de replicação o telômero vai “encurtando” e isso impõe ao cromossomo certa instabilidade genômica. Esta instabilidade pode ser resolvida pela maquinaria de reparo ao DNA, porém em células neoplásicas, as enzimas de proteção como a telomerase, serão super expressas diminuindo assim o processo de “encurtamento” destes telômeros e expressão apoptótica. Assim, a preservação deles pode conferir uma maior sobrevida a estas células e conseqüentemente um maior acúmulo de mutações podendo gerar malignização. (SAITO *ET A.*, 2015).

Também, outra característica à imortalidade replicativa, tem se os Sinais de Proliferação Contínua, principalmente relacionados a mutações nas proteínas RAS. Em situações normais, as proteínas RAS são responsáveis por iniciar uma cascata de sinalização para a expressão de genes pró-mitóticos. Quando ligadas ao GDP estão inativas, mas a partir de um estímulo por fatores de crescimento há a ligação ao GTP e ativação desta proteína. Quando alvo de mutações, as proteínas RAS encontram se constantemente ativas e isso se dá pela ligação irreversível ao GTP ou aminoácidos negativos que mimetizam a ação dele. Desta forma, o estímulo a mitose estará descontrolado. (SAITO *ET A.*, 2015).

Como terceira característica para a carcinogênese há uma Desregulação do Metabolismo Celular. Mesmo na presença do oxigênio, as células tumorais, por conta das mutações genômicas, irão produzir energia através da fermentação láctica, este é chamado de efeito Warburg. O rendimento deste tipo de obtenção energética é muito baixo, mas a geração de ATP é rápida, visto que elas demandam um consumo excessivo de glicose. Nesta população celular, o uso da glicose chega a ser 19 vezes maior, pois há o intenso uso para a biossíntese de novas células e uso em seu metabolismo. Isso explica o processo de emagrecimento agudo causado pelo câncer e estigma marcante dos pacientes acometidos. (SAITO *ET A.*, 2015)

A última propriedade inerente à imortalidade replicativa é com relação a Evasão de Supressores Tumorais. Supressor tumoral são responsáveis por regular o ciclo celular e induzir a morte a senescência celular. (SAITO *ET A.*, 2015). Em células neoplásicas, mutações nestes genes podem provocar a incapacidade destas células de checar e impedir a mitose de células defeituosas. Outras etapas também podem contribuir neste processo e envolvem principalmente a indução a angiogênese, evasão da resposta imune, por meio de mecanismos que enganem o sistema imune e a ativação de metástases. (SAITO *ET A.*, 2015)

As características acima são essenciais no processo de carcinogênese geral, mas restringindo ao CCE do colo uterino, outros fatores também podem contribuir para a gênese da patologia. Assim, a infecção pelos hr-HPV é o principal fator na gênese da neoplasia (ROBBINS & COTRAN, 2017), mas outros fatores como idade, múltiplos parceiros sexuais, predisposição genética, infecções crônicas e principalmente as que relacionam a imunossupressão, como HIV, são de grande impacto na evolução da doença. Como um dos fatores biológicos de propensão ao desenvolvimento de cânceres associados aos hr-HPV tem-se a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Estas mulheres, por conta da imunossupressão têm maior prevalência de colonização por hr-HPV genitais que a população em geral e mais chances de desenvolver o Carcinoma de células escamosas do colo uterino (CCECU). Mesmo com a Terapia Antirretroviral (TARV), ainda há poucos estudos trazendo resultados positivos, mas foi constatado que mulheres em uso da TARV possuíam uma menor prevalência de hr-HPV depois que os níveis de CD4+ voltaram ao normal. (KELLY, HELEN ET AL., 2018).

Apesar de outros fatores serem agravantes ao risco de desenvolvimento do CCE, como a imunodepressão crônica pelo HIV, a infecção por hr-HPV ainda continua sendo o principal fator para a gênese da doença, sendo responsáveis por 70% dos cânceres cervicais (BRUNI ET AL., 2019). Isto se dá principalmente pela capacidade que o agente biológico tem de inibir os genes E6 e E7 supressores tumorais, além da ativação das ciclinas (S-Cdk e M-Cdk) e inibir a apoptose e senescência celular. A transição de uma lesão pré-cancerosa em um câncer invasivo leva em média 10 a 12 anos, além desta, com relação as Lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL), o tempo estipulado é de pelo menos 2 a 3 anos após a infecção para assim, já se observarem as mudanças citopáticas e lesões decorrentes do intenso e persistente processo de infecção pelo vírus. (ZIELINSKI, G., 2001)

O processo carcinogênico é cercado por pré-requisitos constantes necessários para que haja as alterações celulares e assim, atingir um nível de relevância para iniciar a problematização. Vários são os mecanismos de lesão celular, mas o basal se dá em relação as mudanças citopáticas provocadas pelo Papilomavirus Humano. Este, como já citado, utilizará a maquinaria celular exaustivamente afim de se reproduzir, utilizando desde mecanismo de supressão aos mecanismos apoptóticos a inibição dos processos de controle do ciclo mitótico e assim, provocando uma hiperplasia de células “imortalizadas”

danificadas com o genoma viral, facilitando o processo oncogênico (MAO C, HUGHES JP, KIVIAT N, KUYBERS J, LEE SK, ADAM DE, ET AL., 2003)

O Papilomavirus Humano, principalmente os de alto risco 16 e 18, tem um tropismo pelas células escamosas da Zona de Transformação (ZT) do colo uterino (ROBBINS & COTRAN, 2017). As células desta camada são responsáveis pela metaplasia escamosa, ou seja, regeneração da camada pavimentosa. É constituída pelo epitélio escamoso imaturo. Nesta região se dá a Junção escamo-colunar (JEC), transição entre epitélio colunar e escamoso. Quando o processo de lesão pelos hr-HPVs dão indícios neoplásicos, como a alteração displásica da zona de transformação, se diz que esta área está anormal ou atípica. A identificação precoce através de exames de rastreio é essencial, pois quase todas as mudanças carcinogênicas iniciam por esta localidade. (SELLORS JW, SANKARANARAYANAN R, 2003).

Com o contínuo dano celular causado pelo HPV algumas manifestações clínicas poderão se tornar evidentes, dentre elas a condilomatose (verruga genital) caracterizada por uma hiperqueratose papilomatosa (Hiperplasia da epiderme com aumento das papilas). Além disso, o processo metaplásico é evidente e gradativo. Se o estímulo não for retirado esta metaplasia poderá se desenvolver pronunciadamente e dar início a um processo displásico, ou seja, uma organização anormal das células individuais ou de um tecido gerando uma perda da diferenciação, atipia nuclear e estrutural. Tais alterações citadas são classificadas como lesões precursoras do desenvolvimento neoplásico, sendo importante o seu rastreio mais precocemente possível. (ROBBINS & COTRAN, 2017).

Ainda acerca da carcinogênese, também é importante definir as subclassificações acerca da neoplasia maligna escamosa cervical. Desta forma, a subclassificação se dá em carcinoma escamoso de pequenas células, caracterizados como células diminutas com cromatina aberta, núcleos variados e citoplasma abundante, de prognóstico pior. E carcinoma de grandes células queratinizados ou não queratinizados, de prognóstico menos agressivo. Estes subtipos ainda podem ser divididos quanto sua diferenciação, em bem diferenciados, moderadamente diferenciados e indiferenciados (DEVITA, V., 2019).

Em 1988, com a diversidade de achados e novas descobertas acerca do CCU, o National Cancer Institute (USA) sugeriu a criação de um sistema para interpretações dos esfregaços cervicovaginais, mas somente em 2001 ele foi aprovado pelo Congresso Americano. Esse sistema classificou as lesões intraepiteliais em baixo grau (LIEB) e em

alto grau (LIEAG), mas com o passar do tempo e o entendimento da maior complexidade, um sistema que pudesse detalhar mais os achados histológicos foi necessário e assim, surgiu o sistema de estadiamento das Neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC), estratificado em 3 níveis, de acordo com o grau do efeito citopático do HPV gerando atipias celulares. (PIRES, 2009). Em 2015, o sistema Bethesda atualizou a terminologia. Negative for intraepithelial lesion or malignancy organisms and reactive cellular changes associated with inflammation and repair (NILM), para amostras não reagentes. Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL), para lesões de baixo grau e High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL), para as lesões de alto grau. (ALRAJJAL, AHMED ET AL., 2021)

Com relação às Lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) há uma sobreposição com a infecção pelo HPV e geralmente vão ser apresentações leves, que poderão regredir em até 12 meses. Neste estágio, há a preservação do epitélio escamoso, mas há apresentações dos efeitos citopáticos do HPV, principalmente nas camadas superiores apresentando disceratose (excesso de queratina no interior da célula), bi ou multinucleação (evidência do intenso estímulo a mitoses) e hiperplasia da camada basal. (PIRES, 2009).

As Lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL), são caracterizadas também como uma displasia moderada/severa, podendo ser detectado uma fase denominada carcinoma *in situ*, ou seja, o câncer restrito às camadas superficiais. Porém, este grupo detém particularidades. A transição entre uma LSIL em HSIL vai ser caracterizada por mitoses aberrantes, além de uma displasia moderada acompanhada por atipia nuclear em todas as camadas, mas principalmente nas profundas, já que o crescimento celular advém de baixo para cima. Em relação a HSIL, as alterações são as mesmas do nível anterior, porém, mais acentuadas e chamadas de Carcinoma *in situ*. (PIRES, 2009).

O sistema Bethesda ainda incluiu um termo designado para células escamosas atípicas que não foram bem determinadas. Esta classificação é chamada de ASC-US. É uma categoria subjetiva, que abarca alterações na morfologia celular que são insuficientes para definir como lesão intraepitelial escamosa. A maioria dos resultados ASC-US são de caráter benigno, porém 5 a 10% são LIEAG subjacentes. (DEVITA, V., 2019)

Vale ressaltar que no sistema Bethesda há uma subdivisão com relação as lesões intraepiteliais escamosas de alto grau, pois adiciona a categoria LIEAG não podendo excluir microinvasão. Este tipo de carcinoma é mencionado pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) e detém um estadiamento que vai de 1A a 1B, dependendo da profundidade e extensão. Este diagnóstico é feito através da conização. (BRASIL, 2016). Contudo, esta classificação não é amplamente difundida, ficando inclusa dentro das LIEAG.

As lesões intraepiteliais cervicais, como já citadas, são divididas em baixo e alto grau, mas não necessariamente uma poderá ser a progressão da outra. É certo que de acordo com o maior grau de lesão intraepitelial, mais grave será a virulência e tendenciosa a carcinogênese, porém, estudos mostraram que o índice de progressão gira em torno de 12 a 40% (MCCREDIE ET AL., 2008). Já de acordo com livro Robbins e Cotran, mostra a tendência de progressão e regressão das lesões intraepiteliais escamosas (LIE), através de uma tabela. Nela, as Lesões Intraepiteliais de Baixo Grau regrediam em até 60%, 30% persistiam e apenas 10% progrediam para Lesão intraepitelial de alto grau. Já em relação as LIEAG, 30% regrediam, enquanto 60% persistiam e 10% progrediam para o carcinoma. (ROBBINS & COTRAN, 2017).

Em último estágio, tem se o carcinoma epidermoide invasor, ou câncer invasivo. Sua evolução depende principalmente de um tipo oncogênico persistente de HPV, principalmente subtipo 16 e 18 em 72% dos CCE do colo uterino (LI N., 2011), progressão de clones celulares mutados pelo vírus para pré-câncer (LIEAG) e desenvolvimento do Carcinoma in situ através da invasão do estroma. (SCHIFFMAN M., 2007). As principais manifestações clínicas da doença se manifestam de maneira mais exacerbada nesta fase, principalmente pelo corrimento aquoso, mucoso ou purulento fétido, de cor rósea e sangramento pós-coito. (DISAIA PJ., 2007). Cerca de 44% das mulheres têm diagnóstico de doença localizada, 34% têm doença regional e 15% com metástases à distância. (SIEGEL RL., 2022).

1.4.4 História Natural e Manifestações Clínicas do CCECU

Grande parte dos cânceres da região cervical surgem na junção escamo-colunar (JEG), entre o epitélio glandular colunar da endocérvice, mais posterior e epitélio escamoso da ectocérvice, mais anterior. Esta zona é grande atividade metaplásica e muito

susceptível a alterações exógenas. O colo do útero é uma região rica em suprimento linfático, responsável pela drenagem da região uterina que se anastomosam e ascendem. O envolvimento linfático está diretamente relacionado ao estadiamento tumoral e subtipo (FONTANILLA H, ET AL., 2013)

Este câncer é muitas vezes assintomático durante sua fase pré-invasiva, sendo geralmente detectado através da triagem citopatológica através do Papanicolaou. Enquanto o tumor progride para uma fase microinvasiva, ainda sim pode apresentar-se assintomático, sendo mais detectado nos exames de rotina.

O sintoma mais precoce do carcinoma cervical é referente ao sangramento anormal, definido como sangramento com anormalidade, seja na regularidade, volume, frequência ou duração em mulheres não grávidas, principalmente após o coito. O sangramento pode vir associado a corrimento vaginal claro ou fétido. Outro sintoma, muito inespecífico, é com relação a dor pélvica. Esta apresentação pode estar relacionada a uma doença já invasiva, acometendo os órgãos adjacentes (DEVITA V., 2019)

A dor nos flancos pode ser resultado de um envolvimento renal, obstruindo ductos e gerando hidronefrose. A hematúria é decorrente de tumores muito avançados e é consequência do envolvimento vesicovaginal, à medida que o tumor cria fístulas e permite a comunicação entre as cavidades, este acometimento é raro, cerca de 5% dos casos. A tumoração pode seguir na direção posterior e comprimir o reto, levando a obstrução luminal e a constipação. Vale ressaltar que o envolvimento da mucosa retal é raro em diagnósticos mais precoces (DEVITA V., 2019).

1.4.5 Epidemiologia no Brasil e no Rio Grande do Sul

O câncer do colo uterino (CCU) atualmente é o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres, com cerca de 604 mil casos novos no mundo (GLOBOCAN, 2022) e no Brasil, para o triênio 2020-2022, é esperado cerca de 16.500 novos casos, sendo este no país, a terceira neoplasia feminina mais incidente. (BRASIL, 2019). Para a região sul do Brasil, foram estimados cerca de 2.680 novos casos, para o Rio Grande do Sul, a estimativa para 2020 do número de novos casos de câncer do colo do útero foi de 720 casos. (BRASIL, 2020).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2012), esta doença é mais prevalente em países pobres e em desenvolvimento, tendo suas taxas de morbimortalidade altas em relação a países desenvolvidos com programas de prevenção e combate à doença mais bem aplicadas. Também, a OMS afirmou que 70% de todos os novos casos, em 2012, foram notificados por países subdesenvolvidos, mostrando que em países com uma estrutura de saúde mal delimitada e com programas de rastreamento precoce ineficientes tendem a concentrar mais estas porcentagens.

No Brasil, as taxas de incidência e mortalidade são medianas, se comparadas a países do mesmo patamar socioeconômico, porém ainda são altas em comparação a países como Canadá e Estados Unidos, onde os programas de prevenção ao CCU são melhor aplicados. (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2020)

A desigualdade social no Brasil é um problema de longa data e objeto de diversas políticas públicas. Porém, mesmo com tantas discussões acerca desta problemática, o tema ainda é bastante presente e traz consequência nas diversas esferas do cuidado em saúde do país, dentre elas na temática em questão. Dados disponibilizados pelo Sistema de Informação do Câncer – SISCA e Instituto Nacional do Câncer - INCA mostraram esta discrepância quanto a incidência e mortalidade do CCE do colo uterino nas regiões do Brasil e ratificaram as pesquisas da OMS, quanto a morbimortalidade em locais menos favorecidos. Um dos exemplos é a taxa de mortalidade por CCU nas regiões do Brasil, de 1980 a 2019, disponibilizada pelo Atlas da mortalidade (INCA 2021), mostrou que a partir dos anos 2000 esta taxa só aumentou na região Norte, chegando a 12%, seguida de um rápido aumento da região Nordeste a partir de 2016, com aproximadamente 6,5%.

A região sul possui o segundo menor índice de mortalidade pelo CCU, são cerca de 4,99 mortes a cada cem mil mulheres (INCA, 2020). Com relação ao estado do Rio Grande do Sul, as características seguem o padrão. O estado possui cerca de 10,6 milhões de habitantes (IBGE, 2010) e com IDH de 0,787 alto, um dos maiores do país. A expectativa de vida gira em torno dos 78 anos e sua taxa de alfabetização, em 2016, foi de 96,8%. Em sua pirâmide etária, com foco na população feminina, há uma prevalência das idades de 25 a 29 anos, além disso, chama atenção sua população idosa feminina, bem maior que a população da mesma faixa etária masculina (IBGE, 2010)

Tais levantamentos de dados, principalmente no que compete a pirâmide etária, nível de escolaridade e índice de desenvolvimento humano são marcadores primordiais

para estratificar o risco entorno do Carcinoma de células escamosas do colo uterino, visto que, níveis socioeconômicos mais baixos interferem tanto no acesso ao rastreamento precoce de lesões malignas, impactando diretamente no prognóstico destas mulheres, quanto na oportunidade de tratamento e cura. (BARBOSA I, ET AL., 2016).

Desta forma, com relação ao cenário do CCE do colo uterino no estado do Rio Grande do Sul (RS), a análise epidemiológica é essencial para que se tenha uma real noção do cenário analisado. A partir dos dados coletados na plataforma DATASUS através do Sistema de Informação do Câncer (SISCAN), entre os anos de 2013 a 2021, cito do colo por pacientes e Histo do colo por paciente (Por mulheres e não por exames), na faixa etária de 25 a 64 anos, com laudos referentes ao carcinoma epidermoide invasivo, a análise dos dados e discussão se darão posteriormente no artigo.

1.4.6 A Prevenção e o Screening no Brasil

Screening ou rastreio são ações envolvendo o nível de prevenção secundária, ou seja, métodos que buscam encontrar indícios para determinadas doenças em estágio inicial e dessa forma, utilizar de diversos artefatos para auxiliar no processo de tratamento e cura. Assim, o screening relacionado ao CCE do colo uterino, no Brasil, se baseia em três exames, estrategicamente selecionados, para fazer esta busca. São eles, o exame do Papanicolauo ou citopatológico, a colposcopia e o histopatológico.

O objetivo do rastreamento gira em torno da possibilidade de redução da incidência e morbimortalidade relacionada ao câncer escamoso cervical, identificando de forma precoce as lesões intraepiteliais pré-cancerosas, além do câncer invasivo precoce, afim de diagnosticá-lo e trata-lo o mais precocemente (WHO, 2022).

No Brasil, as estratégias de combate ao câncer do útero tiveram seu ponto de partida através de profissionais que trouxeram o conhecimento da citologia e colposcopia a partir de 1940. (BRASIL, 2016). Em 1956, o então presidente Juscelino Kubitschek apoiou a construção de centros de pesquisa, dentre eles o Centro de Pesquisas Luíza Gomes, responsável por atender mulheres acometidas pelo câncer de mama e aparelho genital feminino. Já a primeira ação nacional, envolvendo o Ministério da Saúde só foi implementada entre 1972 e 1975, através do Programa Nacional de Controle do Câncer, que deu maior enfoque aos métodos de rastreio do CCU (BRASIL, 2016).

Basu et al., 2019, em seu estudo classifica duas categorias para organização na triagem. A primeira é com relação a programas com base na população e a segunda é de característica oportunista, não baseada na população e sim na oportunidade reaproveitada, vista que estas mulheres já estão em ambiente de saúde (WHO, 2022). Um programa de screening organizado tem uma política bem delimitada de público-alvo, como idade, método, o intervalo específico e uma estrutura preparada para esta função, como nos programas com base na população (IARC, 2005). Já com relação a categoria oportunista, são triagens superestimadas em uma população reaproveitada em detrimento de outra não alcançada. (WHO, 2022)

Atualmente, o Brasil não possui uma política unificada de rastreamento do câncer do colo uterino, se baseia em uma estratégia de organização fundamentada na instituição das Redes de Atenção à Saúde (RAS), que são regiões de saúde implementadas de forma a promover a atenção integral de forma resolutiva e extensiva a todos. Estas regiões de saúde delimitam a população a ser abrangida e os coordenadores regionais são os responsáveis por estruturarem as ações em saúde, além de encaminhar os pacientes para os diversos níveis de complexidade (BRASIL, 2016). A atenção primária à saúde (APS) é o primeiro eixo da RAS. Com relação ao CCE do colo uterino, ela é responsável pelo primeiro nível de prevenção, ou seja, se baseia no processo de promoção de ações para prevenir esta doença, por meio de ações de cunho educacional, vacinação e detecção precoce do câncer ou lesões precursoras (BRASIL, 2016).

Ainda com relação ao nível primária de prevenção à saúde, é de suma importância a questão da vacinação contra os tipos hr-HPV, pois a partir da imunização contra estes sorotipos, exclui-se o principal fator de risco para o desenvolvimento do Carcinoma de células escamosas do colo uterino e assim, contribuindo para o combate da problemática. (OLUSOLA P, et al., 2019). Desse modo, as vacinas contra os hr-HPV são administradas em duas doses e recomendadas para mulheres e homens na faixa dos 9 aos 14 anos. Em pessoas vivendo com HIV (Phiv), a faixa é dos 9 aos 26 anos. (INCA). No Brasil, a partir de 2014, o Ministério da Saúde iniciou o uso da vacina quadrivalente (Gardasil), que confere resistência aos sorotipos 6, 11, 16 e 18 do HPV, mas também, há a utilização da bivalente (Cervarix), direcionada aos sorotipos 16 e 18 (BRASIL, 2014). A eficácia destas vacinas é alta, ainda mais quando utilizados os tipos nona valente e quadrivalente.

Já é comprovado a eficácia destas vacinas na proteção contra as lesões pré-cancerosas ou cancerosa tanto para o câncer cervical, quanto para o vaginal e vulvar.

Porém, por ser de recente introdução no Brasil, ainda serão necessários outros estudos observacionais a longo prazo para avaliar a efetividade das campanhas vacinais e mensurar as taxas de respostas. (BERGMAN H, 2019). A revista científica *The Lancet* em 2021, mostrou os resultados do programa nacional de vacinação do HPV na Inglaterra, com relação ao câncer cervical. A vacina utilizada foi a bivalente (Cervarix), que protege contra os sorotipos 16 e 18 e que foi introduzida em 2008. A pesquisa mostrou uma expressiva redução da doença e incidência de NIC3, ratificando assim a eficácia e necessidade das campanhas de vacinação na prevenção e proteção. (FALCARO, M ET AL., 2021)

É necessário ressaltar que somente a atenção primária não é suficiente para assistir as demandas e níveis de complexidade envolvendo estágios mais avançados. Sendo assim, os níveis de atenção secundária e terciária adentram a esta problemática justamente na questão especializada, disponíveis em hospitais ou ambulatórios. No caso do CCE do colo uterino, é necessário um serviço direcionado ao diagnóstico e terapêutica da doença, além de oferecer serviços de biópsia e excisão. (BRASIL, 2016)

Muito além de saber sobre os níveis de atenção à saúde, é importante conhecer quem é o público-alvo do rastreamento e o tipo de cobertura que se dá com relação a questão. Dessa forma, nas Diretrizes para o Rastreamento do Câncer do Colo do útero de 2016, afirma que o padrão predominante do rastreamento no Brasil é do tipo oportunístico, ou seja, estas mulheres vão às unidades básicas de saúde (UBS) devido a algum outro motivo e então, são orientadas acerca do preventivo e o realizam. Ainda segundo estas diretrizes: “20% a 25% dos exames têm sido realizados fora do grupo etário recomendado e aproximadamente metade deles com intervalo de um ano ou menos, quando o recomendado são três anos” (BRASIL, 2016). A partir da análise dessa informação, é possível inferir que os dados podem estar superpostos e não condizentes com a real situação e também alertando sobre o contingente de mulheres não assistidas pelos exames de screening.

Portanto, é de notável importância a cobertura da população-alvo, ou seja, mulheres ou pessoas com útero, entre 25 e 64 anos, através da atenção primária. Países com altas taxas de cobertura de exames de rastreio apresentam menores taxas de mortalidade, visto que o acompanhamento e tratamento destas mulheres é mais eficaz. (BRASIL, 2016). Com relação a periodicidade dos exames é preconizado um a cada três anos, se as amostras antigas forem negativas. Tal recomendação é baseada segunda a

história natural da doença, pois ela é crônica e na maioria dos casos, assintomática e curável, se tratadas adequadamente em estágios NIC 2 e 3. (MILLER, M., 2003)

Como um dos principais exemplos de sucesso de programas de screening, boa cobertura e direcionado a população-alvo, tem-se o “Cervical Screening Program” do National Health Service, serviço de saúde pública do Reino Unido, que foi lançado em 1988 por meio da busca ativa e retorno de todas as mulheres para serem feitos os exames de rastreio. Em 1994, apenas 6 anos após o início do novo programa, a cobertura era de 85% e a incidência dos tipos de câncer do colo do útero diminuíram 50% (QUINN, M., 1999).

1.4.6.1 Exames de Screening

Como principais exames voltados ao rastreio e diagnóstico de neoplasias malignas ou lesões-pré cancerígenas, tem-se o citopatológico, histopatológico e a colposcopia. Com relação ao citopatológico, ou Papanicolauo, é o método de escolha para o rastreamento no Brasil e deve ser realizado em pessoas com colo do útero na faixa dos 25 a 64 anos que já tiveram relação sexual. (BRASIL, 2016). A realização do rastreamento, no Brasil, é a cada 3 anos, se os dois últimos exames forem consecutivamente normais. (BRASIL, 2016).

Para a realização do citopatológico, o profissional usará uma espátula de Ayre e uma escova endocervical, a Cervical broom é usada na citologia líquida. A escova é introduzida no colo uterino e fica em contato direto com a superfície epitelial e dessa forma, colhe as células desta região. Já a espátula de Ayre é utilizada no óstio do colo uterino, retirando as células do excocérvix. Após a coleta, o material é fixado em uma lâmina histológica e após, analisada (NHSCSP 2006). Este exame mostra as alterações celulares presentes nas amostras colhidas. Há também a citologia em base líquida, porém a distinção entre as duas e comparação não são objeto de estudo deste trabalho.

Com relação a colposcopia, este é um exame realizado para avaliar a vulva, vagina e colo uterino, com o uso de um colposcópico. É realizada quando a citologia oncótica apresenta anormalidades como células escamosas atípicas (INCA, 2019). Se no exame colposcópico forem achados sinais sugestivos de invasão deve-se realizar a biópsia. A realização desta biópsia é indicada após casos alterados na citologia e após avaliação colposcópica. O exame histopatológico é direcionado ao diagnóstico do câncer do colo

uterino e faz a distinção entre os tipos histológicos das neoplasias malignas através da exérese de uma parte do tecido. (INCA, 2019).

A recomendação para a conduta inicial dos resultados do citopatológico são descritos na segunda edição das Diretrizes para o Rastreamento do câncer do colo do útero de 2016. O seguinte quadro resume as etapas. (BRASIL, 2016)

Quadro 1 – Recomendações adaptadas das Diretrizes para o Rastreamento do câncer do colo do útero

Diagnóstico Citopatológico	Faixa Etária	Conduta Inicial
LSIL	<25 anos	Repetir em 3 anos
	>25 anos	Repetir citologia em 6 meses
HSIL		Encaminhar para Colposcopia
Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão		Encaminhar para Colposcopia
Carcinoma escamoso invasor		Encaminhar para Colposcopia

Fonte: Adaptada Diretrizes para o Rastreamento do câncer do colo do útero, 2016.

1.4.8 Principais Procedimentos Terapêuticos

A história natural do CCE é cercada de dificuldades, principalmente devido seu caráter assintomático e gradual, tornando a doença extremamente perigosa se não descoberta e tratada em seus estágios iniciais. (BRASIL, 2016). Apesar das diversas esferas na promoção da saúde e diagnóstico precoce do Carcinoma de células escamosas do colo uterino (CCE), o Brasil ainda detém taxas moderadas de incidência e morte. (INCA, 2019). Além disso, fatores como o desconhecimento da importância dos exames preventivos, o medo, a falta de sintomas e indisponibilidade também corroboram na dificuldade de adesão destas pessoas e consequentemente prejudicando no processo de promoção da saúde. (PONTES, A., 2001)

O estadiamento do CCE do colo do útero segue o sistema da *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) e é utilizado principalmente para descrever aspectos do câncer como a localidade, se há metástases ou se houve comprometimento de outros órgãos. O câncer cervical do tipo escamoso tem sua via de disseminação por continuidade e contiguidade, ou seja, é possível prever sua disseminação, pois na maioria das vezes o sentido é inferior e lateral, afetando primeiramente a parte inferior da vagina e estruturas ao redor (BHATLA, N., 2018). É

um estágio importante, pois a partir de seus resultados, o prognóstico da paciente poderá ser bom ou ruim, além do tipo de tratamento que receberá. (BHATLA, N., 2018).

Aprofundando sobre o estadiamento, segundo a FIGO, tem-se 5 estádios para o câncer cervical epidermoide. O estágio 0 é direcionado ao carcinoma *in situ* e seu tratamento se baseia na conização. O estágio 1 é quando a neoplasia maligna está restrita ao colo do útero, suas subdivisões vão de 1A1 a IB3 e são definidas de acordo com o tamanho da lesão. Para o estágio 2, a lesão já comprometeu a parte superior da vagina (2A) ou também o paramétrio, tendo o toque real e exames de imagem como a ressonância magnética como ferramentas de apoio ao estadiamento. No estágio 3, o câncer já invadiu o terço inferior da vagina e estágio 4, há comprometimento de bexiga e reto ou metástases à distância. (BHATLA, N., 2018).

Como principais procedimentos terapêuticos no Brasil, tem-se a quimioterapia, radioterapia e a cirurgia. O procedimento cirúrgico consiste principalmente da biópsia em cone, Loop electrosurgical excision procedure (LEEP), traquelectomia com linfadenectomia pélvica e hysterectomia. São técnicas que retiram uma porção da cérvix uterina. A LEEP é mais indicada no tratamento de lesões intraepiteliais de alto grau e pode ser realizada ambulatorialmente. (TOWNSEND C., 2021). Já com relação a conização a frio (CKC), é a retirada de uma porção cônica do colo uterino. Este procedimento é realizado em hospital. (PAHO, 2016). A hysterectomia simples é a retirada completa do útero e colo. As tubas uterinas e ovárias permanecem. É indicada para o tratamento do câncer uterino microinvasivo inicial em mulheres sem interesse em preservar a fertilidade. (PAHO, 2016). A hysterectomia radical é a retirada completa do útero e anexos. É indicada em cânceres cervicais mais avançados. (TOWNSEND C., 2021). A traquelectomia é uma opção para mulheres que desejam uma gestação futura e é recomendada em cânceres em estágio 1A1 e 1A2 e consiste na retirada do colo uterino e parte superior da vagina, preservando o corpo uterino. (TOWNSEND C., 2021). Para o estágio 1B1 e 2 a cirurgia de escolha é a de Wertheim-Meigs e se baseia na hysterectomia radical, terço superior da vagina, paramétrios e linfonodos pélvicos.

Com relação a quimioterapia, ela é um tratamento bastante conhecido, principalmente devido seus efeitos colaterais como perda de pelos. Ela se utiliza de medicamentos via oral ou endovenosa que combatem o câncer. Porém, além de matar as células cancerígenas, estes medicamentos afetam outras células e isso provoca os efeitos colaterais (INCA, 2021). Esta alternativa é utilizada a partir do estágio 2A2, além de

procedimentos cirúrgicos (NCCN, 2021). A radioterapia (RT) também começa a ser utilizada neste estágio e consiste em feixes de raios ionizantes para dessa forma, destruir as células tumorais. Diferentemente da quimioterapia, a RT é direcionada somente ao tumor e não afeta os tecidos ao redor. (INCA, 2021).

A partir dos dados obtidos através do Painel Oncologia Brasil, ferramenta disponível no DATASUS, foi possível a coleta de informações sobre os principais procedimentos terapêuticos e assim, analisar o cenário no estado do Rio Grande do Sul (RS). Os dados foram referentes aos anos de 2013 a 2021, com UF do diagnóstico e tratamento dos pacientes o RS, diagnóstico de neoplasias malignas, com detalhamento em Neoplasia maligna do colo do útero, faixa etária de 25 aos 64 anos, modalidade terapêutica de cirurgia, quimioterapia, radioterapia e ambos e todas as categorias de estadiamento. A discussão se dará posteriormente no artigo.

2. METODOLOGIA

2.1.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo quantitativo, observacional, ecológico e descritivo.

2.1.2 Local e Período de realização

O estudo será realizado na Universidade Federal da Fronteira Sul – Campus Passo Fundo, no período de março a dezembro de 2022.

2.1.3 População e Amostragem

A população do estudo consiste em mulheres residentes do estado do Rio Grande do Sul, entre 25 e 64 anos de idade nos anos de 2013 a 2021. A população é composta por uma média de 1.614.224 mulheres. Destas, a amostra referente ao diagnóstico de carcinoma epidermoide invasor via citopatológico foi de 184, enquanto que o histopatológico resultou em 261 mulheres, identificadas no Sistema de Informação Sobre Câncer (SISCAN).

Ainda, será analisada a mortalidade por câncer de colo de útero no período de 2013 a 2020 a partir do acesso ao Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM).

2.1.4 Variáveis, instrumentos e coleta de dados

A variável referente ao Carcinoma epidermoide nos exames citopatológicos (Papanicolau) e histopatológico por pacientes será extraída do Sistema de Informação do Câncer (SISCAN) (disponíveis no site Sistema de Informação do Câncer – SISCAN (colo do útero e mama) – DATASUS (saude.gov.br). Neste sistema também será possível observar as idades. Com relação a variável motivo dos exames, estas informações serão coletadas nos exames citopatológicos e histopatológico por pacientes no Sistema de Informações do Câncer (SISCAN), envolvendo rastreamento, repetição (consequência de um primeiro exame alterado) ou seguimento (pós tratamento de uma lesão). Além destas, os dados referentes a colposcopia, como inspeção do colo, estarão presentes no exame histopatológico. As variáveis estarão descritas nos **ANEXO A – Requisição de Exame Citopatológico** e **ANEXO B – Requisição de Exame Histopatológico**.

Com relação as taxas de mortalidade, as informações serão coletadas a partir do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) (disponível no site Mortalidade – desde 1996 pela CID-10 – DATASUS (saude.gov.br) no período de 2013 a 2020. Será possível colher informações sobre o número de mortes decorrentes do Câncer do colo do útero (CCU) - C53, vale ressaltar que no SIM não há distinção entre os tipos de CCU. Também, no SIM, será possível analisar a escolaridade, a idade, estado civil e etnias destas mulheres. Para o cálculo da taxa de mortalidade específica, se utilizará o Total de óbitos por CCU (C53) como numerador e o número de mulheres nesta faixa etária, no denominador. As estimativas populacionais serão extraídas do site do Instituto Brasileiro De Geografia E Estatística (IBGE). As variáveis do SIM estarão descritas no **ANEXO C – Declaração de Óbito**

Com relação as modalidades terapêuticas, as informações serão colhidas no Painel Oncologia Brasil, plataforma ligada ao DATASUS (disponível no site Painel-Oncologia - BRASIL (datasus.gov.br). Serão colhidas informações referentes aos tipos de procedimentos e quantidade no período analisado, faixa etária mais prevalente em cada terapia e tempo de tratamento detalhado. As variáveis descritas no Painel-Oncologia Brasil estarão descritas no **ANEXO D – Boletim de Produção Ambulatorial I e ANEXO E – Laudo Médico para Procedimentos de Alta Complexidade**

2.1.5 Processamento e análise dos dados

Os dados serão extraídos diretamente em planilhas eletrônicas do SISCAN, SIM e Painel-Oncologia Brasil, utilizando o programa LibreOffice, versão 7.1.0 (distribuição livre) para a organização das planilhas. Serão utilizados os dados brutos retirados diretamente das plataformas do DATASUS.

A análise descritiva será realizada no programa LibreOffice, versão 7.1.0 (distribuição livre). Serão descritas as frequências relativas e absolutas das variáveis e elaborados tabelas e gráficos para analisar o perfil epidemiológico dos casos de CCE.

Para o cálculo da taxa de mortalidade, o denominador será o total de mulheres de 25 a 64 anos no período e o numerador o número de óbitos por CCE (C53).

Produção de Artigo Científico			X	X	X	X	X	X		
Entrega do Artigo									X	
Apresentação para a banca Avaliadora									X	
Revisão a partir das considerações da banca e entrega do artigo definitivo										X

Fonte: Própria, 2021

2.1.9 REFERÊNCIAS

AHMV. **Estudo Epidemiológico Sobre A Prevalência Nacional De Infecção Pelo Hpv** (Pop-Brasil). Porto Alegre, RS, BR. 2017.

ALBERTS, B., et al. **Fundamentos da biologia celular**. 6.ed. Porto Alegre: artmed, 2017

ALRAJJAL, Ahmed et al. Squamous intraepithelial lesions (SIL: LSIL, HSIL, ASCUS, ASC-H, LSIL-H) of Uterine Cervix and Bethesda System. **CytoJournal**, v. 18, 2021.

ARBYN, M. WEIDERPASS, E. BRUNI, L. SANJOSÉ, S. SARAIYA, M. FERLAY, J. BRAY, F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. **The lancet global health**, [s.l.], v. 8, n. 2, p. 191-203, fev. 2020

BALASUBRAMANIAM, Shandra Devi et al. Key molecular events in cervical cancer development. **Medicina**, v. 55, n. 7, p. 384, 2019.

BARBOSA, Isabelle Ribeiro et al. Desigualdades regionais na mortalidade por câncer de colo de útero no Brasil: tendências e projeções até o ano 2030. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, p. 253-262, 2016.

BERGMAN, Hanna et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 11, 2019.

BHATLA, Neerja et al. Cancer of the cervix uteri. **International journal of gynecology & obstetrics**, v. 143, p. 22-36, 2018.

BRASIL. Ministério da saúde. **Informe técnico sobre a vacina papilomavírus humano (hpv) na atenção básica**. Brasília, 2014.

BRASIL. Ministério da saúde. Instituto nacional de câncer josé alencar gomes da silva (INCA). **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. Rio de janeiro, 2016.

BRASIL. Ministério da saúde. Instituto nacional de câncer josé alencar gomes da silva (inca). **Parâmetros técnicos para o rastreamento do câncer do colo do útero**. Rio de janeiro, 2019.

BRASIL. Ministério da saúde (ms). Instituto nacional de câncer josé alencar gomes da silva (inca). **Estimativa de câncer no brasil**. Rio de janeiro, 2020.

BRASIL. Instituto nacional de câncer josé alencar gomes da silva (inca). **Quem pode ser vacinado contra o hpv?**. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/quem-pode-ser-vacinado-contra-o-hpv>. Acesso em: 30 out. 2021.

BRASIL. Instituto nacional de câncer josé alencar gomes da silva (inca). **Quimioterapia**. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tratamento/quimioterapia>. Acesso em: 30 out. 2021.

BRASIL. Instituto nacional de câncer josé alencar gomes da silva (inca). **Radioterapia**. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tratamento/radioterapia>. Acesso em: 30 out. 2021.

DE ALMEIDA PONTES, Alba Portela et al. DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE COLO UTERINO: MOTIVOS QUE LEVAM MULHERES A NÃO REALIZAÇÃO DO EXAME. **SANARE-Revista de Políticas Públicas**, v. 3, n. 2, 2002.

DELIGEOROGLOU, Efthimios et al. HPV infection: immunological aspects and their utility in future therapy. **Infectious diseases in obstetrics and gynecology**, v. 2013, 2013.

DE SANJOSE, Silvia et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. **The lancet oncology**, v. 11, n. 11, p. 1048-1056, 2010.

DE SANJOSE, Silvia; BROTONS, Maria; PAVON, Miguel Angel. The natural history of human papillomavirus infection. **Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 47, p. 2-13, 2018.

DEVITA, Vincent T.; LAWRENCE, Theodore S.; ROSENBERG, Steven A. (11 Ed.). **DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology**. Lippincott Williams & Wilkins, 2019.

DISAIA, Philip J. et al. **Clinical gynecologic oncology e-book**. Elsevier Health Sciences, 2017

FONTANILLA, Hiral P. et al. Anatomic distribution of [18F] fluorodeoxyglucose-avid lymph nodes in patients with cervical cancer. **Practical radiation oncology**, v. 3, n. 1, p. 45-53, 2013.

GADDUCCI, Angiolo et al. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. **Gynecological Endocrinology**, v. 27, n. 8, p. 597-604, 2011.

GIUS, David et al. Profiling microdissected epithelium and stroma to model genomic signatures for cervical carcinogenesis accommodating for covariates. **Cancer research**, v. 67, n. 15, p. 7113-7123, 2007.

GLOBAL CANCER STATISTICS 2022: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.

HASAN, Uzma A. et al. TLR9 expression and function is abolished by the cervical cancer-associated human papillomavirus type 16. **The Journal of Immunology**, v. 178, n. 5, p. 3186-3197, 2007.

HIBMA, Marilyn H. Suppl 2: The Immune Response to Papillomavirus During Infection Persistence and Regression. **The open virology journal**, v. 6, p. 241, 2012.

HAJDU, Steven I. A note from history: landmarks in history of cancer, part 1. **Cancer**, v. 117, n. 5, p. 1097-1102, 2011.

HOFF, Paulo Marcelo Gehm et al. Tratado de oncologia. 2013.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER et al. Cervix cancer screening. **Handbooks on cancer prevention**, v. 10, 2005.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo Brasileiro de 2010**. Rio de Janeiro: IBGE, 2012.

KELLY, Helen et al. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. **The lancet HIV**, v. 5, n. 1, p. e45-e58, 2018.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon. **Robbins basic pathology e-book**. Elsevier Health Sciences, 2017.

LI, Ni et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. **International journal of cancer**, v. 128, n. 4, p. 927-935, 2011.

LURIA, Lynette; CARDOZA-FAVARATO, Gabriella. Human papillomavirus. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2022.

MAO c, hughes jp, kiviati n, kuypers j, lee sk, adam de, et al. Clinical findings among young women with genital human papillomavirus infection. *Am j obstet gynecol* 2003; 188: 677-84

MARTINS, Nelson Valente; RIBALTA, Julisa CL. Patologia do trato genital inferior. In: **Patologia do trato genital inferior**. 2005.

MCCREDIE, margaret re; sharples, katrina j; paul, charlotte; baranyai, judith; medley, gabriele; jones, ronald w; skegg, david cg. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. **The lancet oncology**, [s.l.], v. 9, n. 5, p. 425-434, maio 2008.

MILLER, M. G. Et al. **Screening interval and risk of invasive squamous cell cervical cancer**. *Obstetrics gynecology*, v. 101, n. 1, p. 29-37, 2003.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Cervical cancer. **National Comprehensive Cancer Network, Version**, v. 1, 2013.

NETTER, Frank H. **Netter atlas de anatomia humana**. Elsevier Brasil, 2018.

OLUSOLA, PATTI ET AL. **Human papilloma virus-associated cervical cancer and health disparities**. *Cells*. 2019

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Controle integral do câncer do colo do útero. Guia de práticas essenciais. 2016. p. 174-175.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Controle integral do câncer do colo do útero. Guia de práticas essenciais. 2016. p. 199-200.

PARK, Jong-Sup et al. Inactivation of interferon regulatory factor-1 tumor suppressor protein by HPV E7 oncoprotein: implication for the E7-mediated immune evasion mechanism in cervical carcinogenesis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 275, n. 10, p. 6764-6769, 2000.

PIRES, Cláudia Lopes. Lesões intraepiteliais escamosas do colo uterino (LSIL/HSIL). In: **Lesões intraepiteliais escamosas do colo uterino (LSIL/HSIL)**. 2009.

QUINN. M., Et al. **Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in england**: evaluation based on routinely collected statistics. *British medical journal*, v. 318, n. 7188, p. 904-908, 1999.

SAITO., renata de freitas *et al.* **Fundamentos de oncologia molecular**. São paulo: atheneu, 2015. 62 p.

SAITO., renata de freitas *et al.* **Fundamentos de oncologia molecular**. São paulo: atheneu, 2015. 111 p.

SAITO., renata de freitas *et al.* **Fundamentos de oncologia molecular**. São paulo: atheneu, 2015. 501 p.

SCHIFFMAN M., Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. **Human papillomavirus and cervical cancer**. *Lancet*. 2007 Sep

SIEGEL RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. **Cancer statistics, 2022**. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan;72(1):7-33.

SMITH, JS. LINDSAY, L. HOOTS, B. KEYS, J. FRANCESCHI, S. WINER, R. Clifford GM. **Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer**

and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. Int J Cancer. 2007 Aug 1;121(3):621-32.

SOUTO, Rafael; FALHARI, Júlio Pedro Borgo; CRUZ, Aparecido Divino da. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Goiás, v. 51, n. 2, p. 155-160, 03 maio 2005.

TOWNSEND, Courtney M. et al. **Sabiston textbook of surgery E-Book: the biological basis of modern surgical practice.** Elsevier Health Sciences, 2021. p. 2009-2020.

WILD, C. P.; WEIDERPASS, E.; STEWART, B. W. (ed.). **World cancer report: cancer research for cancer prevention.** Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. Disponível em: <http://publications.iarc.fr/586>. Acesso em: 08 outubro 2022

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual.** j.w. sellors & r. Sankaranarayanan, 2003

WORLD HEALTH ORGANIZATION. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Cancer today.** 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. IARC handbooks of cancer prevention. Volume 18: Cervix cancer screening. **IARC handbooks of cancer prevention. Volume 18: Cervix cancer screening.**, 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Programmes and projects.** Cancer. Screening and early detection of cancer.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International agency for research on cancer. **Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages.**

ZIELINSKI, GD. SNIJDERS, PJ. ROZENDAAL, L. VOORHORST, FJ. VAN DER LINDEN, HC. RUNSINK, AP. DE SCHIPPER, FA. MEIJER, CJ. **HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative smears.** Br J Cancer. 2001 Aug 3;85(3):398-404

2.2.1 ANEXO A – REQUISIÇÃO DE EXAME CITOPATOLÓGICO

INFORMAÇÕES PESSOAIS
Idade: __
UF: __
Município: __
Raça/Cor: (1) Branca (2) Preta (3) Parda (4) Amarela (5) Indígena/Etnia
Escolaridade: (1) Analfabeta (2) EF Incompleto (3) EF Completo (4) ES
DADOS DA ANAMNESE
Motivo do Exame: (1) Rastreamento (2) Repetição (exame alterado) (3) Seguimento (pós diagnóstico)
Fez exame preventivo alguma vez? (1) Sim. Quando fez o último exame? (2) Não (3) Não sabe
EXAME CLÍNICO
Inspeção do colo: (1) Normal (2) Ausente (anomalias congênitas ou retirado) (3) Alterado (4) Colo não visualizado
RESULTADO DO EXAME CITOPATOLÓGICO – COLO DO ÚTERO
Adequabilidade do material: (1) Satisfatória (2) Insatisfatória
Atipias em células escamosas: (1) LIEG/ NIC 1 (2) LIEAG/ NIC 2 e 3 (3) LIEAG não podendo excluir micro-invasão (4) Carcinoma epidermóide invasor

2.2.2 ANEXO B – REQUISIÇÃO DE EXAME HISTOPATOLÓGICO

INFORMAÇÕES PESSOAIS
Idade: __
UF: __
Município: __
Raça/Cor: (1) Branca (2) Preta (3) Parda (4) Amarela (5) Indígena/Etnia
Escolaridade: (1) Analfabeta (2) EF Incompleto (3) EF Completo (4) ES
RESULTADO DO EXAME CITOPATOLÓGICO/ ENCAMINHAMENTO
Resultado normal/ Benigno
Lesão sugestiva de câncer (cito não realizada)
Resultado alterado: Escamosas - (1) Possivelmente não neoplásica (ASC-US) (2) Não se pode afastar lesão de alto grau (ASC-US)
Atipias em células escamosas: (1) NIC 1 (2) NIC 2 e 3 (3) NIC 3 não podendo excluir micro-invasão (4) Carcinoma epidermoide invasor
INFORMAÇÕES DA COLPOSCOPIA E PROCEDIMENTO DIAGNÓSTICO DO COLO DO ÚTERO
Achados colposcópicos: (1) Normal (2) Anormal (3) Lesões sugestivas de câncer
Procedimento: (1) Biópsia (2) Exereses da Zona de Transformação (3) Conização (4) Outras
RESULTADO DO EXAME CITOPATOLÓGICO – COLO DO ÚTERO
Adequabilidade do material: (1) Satisfatória (2) Insatisfatória
RESULTADO DO EXAME HISTOPATOLÓGICO – COLO DO ÚTERO
Tipo de procedimento cirúrgico: (1) Biópsia (2) Exereses da Zona de Transformação (3) Conização (4) Histerectomia Simples (5) Histerectomia c/ Anexectomia uni ou bilateral (6) Outros
Lesões de caráter neoplásico ou pré-neoplásico: (1) NIC 1 (2) NIC 2 (3) NIC 3 (4) Carcinoma epidermoide microinvasivo (5) Carcinoma epidermoide invasivo

2.2.3 ANEXO C – DECLARAÇÃO DE ÓBITO

INFORMAÇÕES PESSOAIS
Ano do óbito: ____
Idade: __
UF: __
Município: __
Raça/Cor: (1) Branca (2) Preta (3) Parda (4) Amarela (5) Indígena/Etnia
Escolaridade: (1) Analfabeta (2) EF Incompleto (3) EF Completo (4) ES
Estado Civil: (1) Solteiro (2) Casado (3) Viúvo (4) Separado judicialmente (5) Ignorado
CONDIÇÕES E CAUSAS DO ÓBITO
CID-10

2.2.4 ANEXO D – BOLETIM DE PRODUÇÃO AMBULATORIAL I

PROCEDIMENTO REALIZADO
CID-10
Código do procedimento: _____
Ano do procedimento: _____

2.2.5 ANEXO E – LAUDO MÉDICO PARA PROCEDIMENTOS DE ALTA COMPLEXIDADE

PROCEDIMENTO REALIZADO
Código do procedimento: _____
Ano do procedimento: _____

2.3 RELATÓRIO DE PESQUISA

2.3.1 APRESENTAÇÃO

Este relatório de pesquisa visa detalhar o processo de construção do trabalho de curso intitulado “Carcinoma de Células Escamosas do Colo Uterino: Aspectos Epidemiológicos e Consequências do Rastreio Tardio no Estado do Rio Grande do Sul no Período de 2013 a 2020”, desenvolvido pelo acadêmico João Pedro Nazário de Souza, sob orientação da Prof^ª. Dr^ª. Renata dos Santos Rabello e coorientação da Prof^ª M^a Silvane Nene Portela. Este estudo teve por objetivo analisar os aspectos epidemiológicos e explicar os mecanismos patológicos que cerceiam a neoplasia maligna escamosa da cérvix uterina, além das diversas falhas envolvendo o diagnóstico precoce e como elas irão impactar no prognóstico e tratamento das pacientes. As informações coletadas foram retiradas do DATASUS. No relatório estarão presentes os principais pontos quanto a forma de busca pelas referências, coleta dos dados, revisões e alterações sugeridas pelas orientadoras no decorrer da pesquisa.

2.3.2 DESENVOLVIMENTO

A ideia de pesquisa foi primeiramente pensada no terceiro semestre, no ano de 2020, durante um seminário sobre os sistemas de informação, na disciplina de Epidemiologia e Bioestatística. A partir desta primeira experiência envolvendo câncer do colo do útero e ao uso dos dados secundários da plataforma, foi possível pensar em um Projeto de Pesquisa para o CCR do Trabalho de Curso 1. No segundo semestre de 2021, a ideia foi concretizada e juntamente com a orientação da Prof^ª. Dr^ª. Renata dos Santos Rabello o tema foi delimitado e a revisão bibliográfica teve início. No primeiro semestre de 2022, no CCR do Trabalho de Curso 2 foi iniciado o Relatório de Pesquisa e no segundo semestre de 2022, no CCR do Trabalho de Curso 3 o Artigo Científico foi construído e compilado o Volume Final do Trabalho de Curso.

2.3.3 COLETA DE DADOS

Com relação à coleta de dados, esta foi realizada através da plataforma DATASUS, utilizando o Sistema de Informação do Câncer (SISCAN), Sistema de informação sobre Mortalidade (SIM), Painel Oncologia, Atlas de Mortalidade do Instituto

Nacional de Câncer (INCA) e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). O período de coleta dos dados abrangeu os meses de setembro a dezembro de 2021 e março a setembro de 2022. A partir dos objetivos definidos no Projeto de Pesquisa e construção deste banco de dados, foi possível delimitar o perfil epidemiológico das mulheres acometidas pelo Carcinoma de Células Escamosas (CCE) do colo uterino no estado do Rio Grande do Sul (idade, taxas de incidência no decorrer dos nove anos, motivo do exame, adequabilidade, principais tipos de lesões, locais de maior incidência, estado civil). Também, conseguiu-se comparar o quantitativo total de exames de diagnóstico do CCE, comparar as taxas de mortalidade, o motivo que leva as mulheres e o quantitativo total de procedimentos terapêuticos.

A população do estudo consistiu em mulheres residentes do estado do Rio Grande do Sul, entre 25 e 64 anos de idade, que realizaram exames de diagnóstico, e resultou em 1.235.355 mulheres. Destas, a amostra referente ao diagnóstico de carcinoma epidermoide invasor via citopatológico é 181 casos, enquanto que via histopatológico foram 261 casos identificadas no Sistema de Informação Sobre Câncer (SISCAN).

Após a delimitação dos dados, estes foram armazenados em planilhas eletrônicas do programa LibreOffice, versão 7.1.0 (distribuição livre). A análise descritiva foi realizada e consistiu no cálculo das frequências relativas e absolutas das variáveis e elaborados tabelas e gráficos para analisar o perfil epidemiológico dos casos de CCE.

Com os resultados em mãos, foi possível a discussão juntamente as orientadoras, para comparação com literatura médica mundial e nacional, traçando hipóteses a partir dos achados.

2.3.4 LIMITAÇÕES

Ao decorrer do desenvolvimento do Projeto de Pesquisa, questões referentes à literatura nacional foram impostas, principalmente pela escassez de dados referentes ao CCE do colo uterino no estado do Rio Grande do Sul, principalmente porque os dados referentes ao Adenocarcinoma do colo uterino estavam condensados ao tipo histológico estudado. Desta forma, foi necessário a busca pela literatura mundial e dar um primeiro passo para novas pesquisas neste âmbito da medicina no estado.

Com relação a coleta de dados alguns dados importantes para se definir o perfil epidemiológico foco da pesquisa, como escolaridade das mulheres, estavam classificados

no Sistema de Informação sobre Câncer (SISCAN) como ignorados, desta forma, não podendo ser feita a análise. Além deste, no laudo citopatológico e histopatológico, as Lesões intraepiteliais de alto grau, não câncer, foram agrupadas juntas ao Carcinoma in situ, câncer restrito, assim, não podendo ser utilizadas como diagnóstico fidedigno do câncer.

Quanto a utilização dos dados referentes ao Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), as taxas de mortalidade foram agrupadas referentes ao CID C53 – Câncer do Colo do Útero, não distinguindo quanto ao tipo histológico estudado. Desta forma, o número de mortes foi relacionado ao Adenocarcinoma (C53.0) e Carcinoma de células escamosas do colo uterino (C53.1). Além disso, os dados referentes ao SIM só foram atualizados até o ano de 2020, não sendo incluído o ano de 2021, ano final do período analisado.

Vale ressaltar que alguns dados referentes ao DATASUS, podem estar sendo subestimados, principalmente por ignorarem o diagnóstico ou não repassarem as informações detalhadas para o órgão, por exemplo, a informação presente na análise dos laudos referentes ao exame histopatológico não foi preenchida de maneira uniforme pelos municípios do estado, resultando em informações absurdas de prevalência. Também, é válido ressaltar os números referentes aos três anos da pandemia do novo coronavírus, com enfoque ao ano de 2020, em que mostraram resultados abaixo em relação aos anos anteriores. Dados referentes a escolaridade no histopatológico do colo, foram ignorados no momento do preenchimento, desta forma, não tendo informações.

2.3.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, apesar das dificuldades quanto a realização do Trabalho de Curso, no segundo semestre de 2022 foi finalizado o material do volume final, que é composto por: Projeto de Pesquisa, Relatório de Pesquisa e Artigo Científico, o qual seguem as normas da Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (Rev Bras Ginecol Obstet., ISSN 1806-9339), anexadas abaixo.

ANEXO F – NORMAS DA REVISTA BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

Título

Ao escrever um artigo científico, o pesquisador deve atentar para a elaboração do título do manuscrito. O título é o cartão de visitas de qualquer publicação. Deve ser elaborado com muito cuidado e de preferência ser escrito apenas após a finalização do artigo. Um bom título é aquele que descreve adequadamente o conteúdo do manuscrito. Geralmente, ele não é uma frase, pois não contém o sujeito nem verbos e objetos arranjados. **Devem-se evitar nos títulos abreviações, fórmulas químicas, excesso de adjetivos, nome de cidades e instituições, entre outros.** Os títulos dos manuscritos submetidos à RBGO devem conter, no máximo, 18 palavras.

Resumo

O resumo deve fornecer o contexto ou a base para o estudo e deve estabelecer os objetivos do estudo, os procedimentos básicos da metodologia empregada, os principais resultados e as principais conclusões. Deve enfatizar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. Pelo fato de os resumos serem a única parte substantiva do artigo indexada em muitas bases de dados eletrônicas, os autores devem cuidar para que os resumos reflitam o conteúdo do artigo de modo preciso e destacar a contribuição/inação da pesquisa para o tema. No resumo, não devem ser utilizadas abreviações, símbolos e referências. No caso de artigos originais oriundos de ensaios clínicos, os autores devem informar o número de registro no final do resumo.

1. Resumo: para artigo original

Os resumos dos artigos originais submetidos à RBGO devem ser, obrigatoriamente, estruturados em quatro seções e conter no máximo 250 palavras:

Objetivo: Retrospectiva sobre o tema e a questão formulada pelo investigador.

Métodos: Como foi feito; o método empregado, incluindo o material usado para alcançar o objetivo.

Resultados: O que foi encontrado; o achado principal e, se necessário, os achados secundários.

Conclusão: O que foi concluído; a resposta para a questão formulada.

2. Resumo: para artigo de revisão sistemática

Os resumos dos artigos de revisão sistemática submetidos à RBGO devem ser, obrigatoriamente, estruturados em seis seções e conter no máximo 250 palavras:

Objetivo: Declarar o objetivo principal do artigo.

Fontes dos dados: Descrever as fontes de dados examinadas, com datas, termos de indexação e limitações, inclusive.

Seleção dos estudos: Especificar o número de estudos revisados e os critérios empregados em sua seleção.

Coleta de dados: Resumir a conduta utilizada para extrair os dados e como ela foi usada.

Síntese dos dados: Expor os resultados principais da revisão e os métodos empregados para obtê-los.

Conclusões: Indicar as conclusões principais e sua utilidade clínica.

3. Resumo: para artigos de revisão integrativa/escopo

Deve conter a essência do artigo, abrangendo a finalidade, o método, os resultados e as conclusões ou recomendações. Expor detalhes suficientes para que o leitor possa decidir sobre a conveniência da leitura de todo o texto (limite de palavras: 150).

OBSERVAÇÃO: Um resumo em língua portuguesa poderá ser adicionado, opcionalmente, pelos autores.

Palavras-chave

As palavras-chave de um trabalho científico indicam o conteúdo temático do texto que representam. Entre os objetivos dos termos mencionados, consideram-se como principais a identificação do conteúdo temático, a indexação do trabalho nas bases de dados e a rápida localização e recuperação do conteúdo. Os sistemas de palavras-chave utilizados pela RBGO são o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde – Indexador Lilacs) e o MeSH (Medical Subject Headings – Indexador MEDLINE-PubMed). Nessas plataformas, devem ser escolhidos cinco descritores que representem o trabalho.

Corpo do manuscrito

Os manuscritos submetidos à RBGO devem possuir no máximo 4.000 palavras. As tabelas, quadros e figuras da seção Resultados, bem como as referências, não são contabilizados.

Introdução

É a parte do artigo que prepara o leitor para entender a investigação e a justificativa de sua realização. Nela deve constar o estado atual do conhecimento do tema, oferecendo somente referências estritamente pertinentes e atualizadas. O conteúdo a ser informado nessa seção deve fornecer contexto ou base para o estudo, ou seja, a natureza do problema e a sua importância, e declarar o propósito específico, o objetivo de pesquisa ou a hipótese testada no estudo ou observação. O objetivo da pesquisa é a parte final da introdução e tanto os objetivos principais quanto os secundários devem estar claros e as eventuais análises em um subgrupo pré-especificados devem ser descritas. Na introdução não devem ser incluídos dados ou conclusões do trabalho que está sendo relatado.

Métodos

A seção **Métodos** de um trabalho científico tem como objetivo apresentar o estudo de forma clara e concisa para que seja compreensível e possa ser replicado. Ela deve informar como, quando e onde o estudo foi realizado. Método compreende o material e os procedimentos adotados na pesquisa, de modo a poder responder à questão central de investigação. A seção **Métodos** deve ser estruturada iniciando pelo tipo de delineamento do estudo, para mostrar se ele é apropriado para alcançar o objetivo da investigação; o cenário da pesquisa (o local e a época em que ela se desenrolou); a coleta de dados; a intervenção a ser feita e avaliada (se houver) e também a intervenção alternativa; os métodos estatísticos empregados e os aspectos éticos de investigação. **OBSERVAÇÃO:** A RBGO aderiu à iniciativa do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e da Rede EQUATOR, destinadas ao aperfeiçoamento da apresentação dos resultados de pesquisas.

Resultados

O propósito da seção **Resultados** é mostrar o que foi encontrado na pesquisa. São os dados originais obtidos e sintetizados pelo autor com o intuito de fornecer resposta à questão que motivou a investigação. Os resultados devem ser apresentados em sequência

lógica no texto, nas tabelas e nas ilustrações, mencionando primeiro os achados mais importantes. Deve-se indicar, sempre que apropriado, a significância estatística dos resultados. Não devem ser repetidas no texto todas as informações das tabelas ou ilustrações, devendo-se enfatizar ou resumir apenas as observações importantes. Materiais adicionais ou suplementares e detalhes técnicos podem ser colocados em um apêndice, no qual estarão acessíveis por meio de um link, mas não interromperão o fluxo do texto. Quando os dados são resumidos na seção **Resultado**, devem-se apresentar os resultados numéricos não apenas em valores derivados (por exemplo, percentuais), mas também em valores absolutos, a partir dos quais os derivados foram calculados, e especificar os métodos estatísticos usados para analisá-los. Devem-se usar apenas as tabelas e figuras necessárias para explicar o argumento do trabalho e para avaliar o seu embasamento. Quando for cientificamente apropriado, as análises dos dados com variáveis tais como idade e sexo devem ser incluídas. O limite de no máximo cinco tabelas, cinco quadros ou cinco figuras não deve ser ultrapassado. As tabelas, quadros e/ou figuras devem ser inclusas no corpo do manuscrito e não contabilizam o limite solicitado de 4.000 palavras. Para esclarecimentos sobre a resolução das figuras, por gentileza, acesse: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/pub/filespec-images/>.

Discussão

Na seção **Discussão**, devem-se enfatizar os aspectos novos e importantes do estudo e as conclusões deles derivadas. Os dados ou outras informações apresentadas nas seções **Introdução** ou **Resultados** não devem ser repetidos detalhadamente. Para estudos experimentais, é útil iniciar a discussão resumindo brevemente os principais achados, comparar e contrastar os resultados com outros estudos relevantes, declarar as limitações do estudo e explorar as implicações dos achados para pesquisas futuras e para a prática clínica. Deve-se evitar alegar precedência e aludir a trabalhos que não estejam completos, bem como não discutir dados que não sejam diretamente relacionados aos resultados da pesquisa apresentada. Podem ser propostas novas hipóteses, quando justificável, mas elas devem ser qualificadas claramente como tal. No último parágrafo da seção **Discussão**, deve contar a informação do trabalho que contribui relativamente para um novo conhecimento.

Conclusão

A seção **Conclusão** tem por função relacionar as conclusões com os objetivos do estudo,

mas os autores devem evitar afirmações sem embasamento e conclusões que não tenham sustentação adequada pelos seus dados. Em especial, os autores devem evitar fazer afirmações sobre benefícios econômicos e custos, a menos que seu original inclua análises econômicas e dados apropriados.

Referências

Para os manuscritos submetidos à RBGO, os autores devem numerar as referências por ordem de entrada no trabalho e usar esses números para as citações no texto. Deve-se evitar um número excessivo de referências, selecionando as mais relevantes para cada afirmação e dando preferência para os trabalhos mais recentes. Não empregar citações de difícil acesso, como resumos de trabalhos apresentados em congressos, teses ou publicações de circulação restrita (não indexados). Citar as referências primárias e convencionais (artigos em periódicos científicos e os livros-textos). Referências do tipo “observações não publicadas” e “comunicação pessoal” não devem ser empregadas. Publicações dos autores (autocitação) devem ser empregadas apenas se houver necessidade clara e forem relacionadas ao tema. Nesse caso, incluir entre as referências bibliográficas apenas trabalhos originais publicados em periódicos regulares (não citar capítulos ou revisões). O número de referências deve ser limitado a 35, exceto para artigos de revisão. As citações das referências devem ser feitas após o ponto, em sobrescrito, sem espaço após a última palavra (citação sequencial e numérica). Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das referências. Para formatar as suas referências, consulte a **Vancouver**: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>.

3. ARTIGO CIENTÍFICO

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO CARCINOMA ESCAMOSO DO COLO UTERINO NO RIO GRANDE DO SUL NO PERÍODO DE 2013 A 2021

João Pedro Nazário de Souza¹, Silvane Nene Portela¹, Renata dos Santos Rabello¹

1. Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil.

RESUMO

OBJETIVO: Evidenciar os aspectos patológicos, epidemiológicos e perfil das mulheres acometidas pelo carcinoma de células escamosas invasivo do colo uterino (CCECU) no estado do Rio Grande do Sul. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo ecológico descritivo, que incluiu mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos residentes do Rio Grande do Sul, no período de 2013 a 2021. A pesquisa foi realizada no período de agosto de 2021 a julho de 2022 a partir dos Sistemas de Informação sobre Câncer, Mortalidade e Painel-Oncologia Brasil, avaliando diagnóstico por ano, faixa etária, motivo do exame, óbitos por anos, cor/raça, escolaridade, estado civil, estadiamento e os métodos de tratamento, disponibilizados pelo DATASUS. **RESULTADOS:** Foram diagnosticados 261 casos de carcinoma epidermoide do colo do útero, destes, 30% no biênio 2020-2021. Observou-se que a faixa etária mais acometida foi dos 35-44 anos (35,6%). De acordo com o estadiamento no momento do diagnóstico, a maior parte (26,6%) não se aplicou, pois foram tratados por cirurgia. Em estádios mais avançados, o principal método de tratamento foi a quimioterapia. O tempo de tratamento da maioria dos pacientes foi de mais de 60 dias (44,4%). Com relação à taxa de mortalidade, ela foi de 0,12% e a faixa etária mais acometida foi dos 45 aos 54 anos (31,5%). A maior parte das vítimas foram mulheres que se autodeclaravam brancas (82%) e solteiras (41%). **CONCLUSÃO:** A problemática acerca do carcinoma escamoso do colo uterino vai muito além dos fatores envolvendo apenas o processo de adoecimento e cura, estando diretamente ligados aos

determinantes sociais e como estes influenciam no acesso destas mulheres ao sistema de saúde e oportunidade de rastreamento, tratamento e cura.

Palavras-Chave: Oncologia. Epidemiologia. Saúde da Mulher.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To highlight the pathological and epidemiological aspects and the profile of women affected by invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix (SCC) in the state of Rio Grande do Sul. **METHODS:** This is a descriptive ecological study, which included women aged 25 to 64 years living in Rio Grande do Sul, from 2013 to 2021. The research was carried out from August 2021 to July 2022 from the Information Systems on Cancer, Mortality and Panel-Oncology Brazil, evaluating diagnosis by year, age group, reason for the examination, deaths by years, color/race, education, marital status, staging and treatment methods, made available by the DATASUS. **RESULTS:** 261 cases of squamous cell carcinoma of the cervix were studied, of which 30% were in the 2020-2021 biennium. It was observed that the age group most affected was 35-44 years (35.6%). According to the staging at the time of diagnosis, the majority (26.6%) did not apply, as they were treated by surgery. In more advanced stages, the main method of treatment is chemotherapy. The treatment time of most patients was longer than 60 days (44.4%). Regarding the mortality rate, it was 0.12% and the most affected group was from 45 to 54 years old (31.5%). Most victims were women who declared themselves white (82%) and single (41%). **CONCLUSION:** The issue of related cervix is approaching: what is related to carcinoma goes far beyond the factors that lead to the process of illness and cure, which are directly related to social determinants and as these only identified in carcinoma no opportunity for screening, treatment and healing health.

Keywords: Oncology. Epidemiology. Women's Health.

INTRODUÇÃO

O Carcinoma de Células Escamosas do Colo Uterino (CCECU) é um subtipo carcinomatoso que acomete a camada ectocervical do colo uterino e é responsável por cerca de 80-85% dos cânceres cervicais¹. Esta neoplasia maligna decorre principalmente da infecção persistente por subtipos oncogênicos do papilomavirus humano (hr-HPV), principalmente os subtipos 16 e 18², além de fatores relacionados a imunidade, predisposição genética, idade e comportamento sexual³.

Segundo dados do Global Cancer Observatory, os cânceres cervicais são o quarto tipo neoplásico mais comum entre as mulheres⁴. Já no Brasil, em 2019, cerca de 6.600 mulheres foram vítimas das neoplasias malignas do colo do útero⁵ e em 2022, a estimativa foi de mais de 16.710 novos casos, se estabelecendo, desta forma, como o terceiro câncer feminino mais incidente no país⁶.

A história natural do CCE possui características que dificultam o diagnóstico clínico, pelo caráter assintomático nas fases iniciais, sendo necessários exames de rastreio. As apresentações iniciais giram em torno da dispareunia, ou seja, dor durante o ato sexual, seguida de sangramentos anormais, principalmente pós-coito⁷.

No Brasil, o câncer do colo do útero (CCU) ainda possui taxas de incidência e mortalidade expressivas, características estas, que segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) se manifestam principalmente em países subdesenvolvidos⁷. Somente em 2018, cerca de 72 mil mulheres foram diagnosticadas com CCU e aproximadamente 34 mil morreram nas Américas, sendo a taxa de mortalidade 3 vezes mais alta na América latina e Caribe se comparada à América do norte⁴.

Segundo as Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero, 2016, a realização do exame é direcionado a mulheres de 25 a 64, que já tenham iniciado a vida sexual, e a periodicidade é a cada 3 anos, se os dois últimos preventivos forem consecutivamente normais⁸.

Ainda com relação ao Brasil, questões como a desigualdade social ainda são um problema que impacta diretamente sobre o processo de promoção da saúde. Dados relacionados a incidência deste tipo de câncer nas regiões do país, mostram uma grande discrepância de informações e ratificam as pesquisas da Organização Mundial da Saúde quanto a mortalidade do CCE em regiões mais pobres. Segundo o Atlas de mortalidade

do Instituto Nacional do Câncer (INCA), de 2021, mostrou que somente a região Norte detém a maior taxa de mortalidade, com 12% dos casos, seguida do Nordeste com 6,5%. Em contrapartida, a região sul possui o segundo menor índice de mortalidade, são cerca de 4,99 mortes por 100 mil mulheres⁸.

O estado do Rio Grande do Sul possui um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,747⁹, um dos mais altos do país, se assemelhando a países desenvolvidos. Na pirâmide etária, com foco na população feminina, há uma prevalência das idades de 25 a 29 anos e com relação a população idosas, elas são a maioria¹⁰. Estes dados relacionados ao estudo demográfico são marcadores primordiais no estudo epidemiológico, pois ajudam a estratificar o risco em torno do CCECU, visto que, níveis socioeconômicos baixos interferem tanto no acesso ao rastreamento precoce de lesões malignas, impactando diretamente no prognóstico destas mulheres, quanto na oportunidade de tratamento e cura¹¹.

Desta forma, o diagnóstico precoce é uma das principais estratégia para um bom prognóstico. Exames como o citopatológico, histopatológico e colposcopia são essenciais para o rastreio de lesões epiteliais, pois ajuda a caracterizar o tipo histológico e determinar as melhores formas de manejo. O tratamento se dá de acordo com os níveis de Classificação de tumores malignos (TNM) e grau da lesão intraepitelial escamosa do colo uterino (LSIL/ HSIL) que dependem, do diagnóstico precoce e acompanhamento de base para que estas mulheres possam ter uma boa resolução da questão¹².

Assim, o principal objetivo deste artigo se baseia na determinação do perfil epidemiológico das mulheres acometidas pelo carcinoma escamoso do colo uterino no estado do Rio Grande do Sul, no período de 2013 a 2021, além de analisar o quantitativo de exames diagnósticos, o principal motivo para a realização destes procedimentos, assim como comparar as taxas de procedimentos terapêuticos e mortalidade.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo ecológico. Foi realizado na Universidade Federal da Fronteira Sul – Campus Passo Fundo – RS, no período de março a dezembro de 2022.

A população do estudo consiste em mulheres residentes do estado do Rio Grande do Sul, entre 25 a 64 anos que realizaram o rastreio, durante os anos de 2013 a 2021. Os

dados foram obtidos através do Sistema de Informação sobre o Câncer (SISCAN), Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e Painel-Oncologia Brasil. O período referente a coleta de dados foi de março a novembro de 2022. Foram incluídas as variáveis referentes ao diagnóstico por biênio, faixa etária, inspeção do colo, motivo do exame, tipo de encaminhamento para histopatológico, principais métodos de tratamento, estadiamento, tempo de tratamento, mortalidade por biênio, faixa etária de mortalidade, cor/raça, escolaridade e estado civil das mulheres vítimas.

Os dados foram extraídos diretamente em planilhas eletrônicas do SISCAN, SIM e Painel-Oncologia Brasil, utilizando o programa LibreOffice, versão 7.1.0 (distribuição livre) para a organização das planilhas. Foram calculadas as frequências relativas e absolutas das variáveis e elaborados tabelas e gráficos para analisar o perfil epidemiológico dos casos de carcinoma escamoso.

Para o cálculo da taxa de mortalidade, o denominador foi o total de mulheres de 25 a 64 anos, que realizaram o rastreamento no Rio Grande do Sul, no período e o numerador o número de óbitos por CCE (CID 10 - C53).

Este estudo está em conformidade com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde 466/12 e 510/2016, por se tratar de dados agregados de domínio público, sem identificação dos participantes, não será necessária a avaliação do Comitê de Ética e Pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil. Os dados utilizados provêm direta e exclusivamente do SISCAN, SIM e Painel-Oncologias disponíveis no site do DATASUS, ressalta-se que a análise ocorreu de forma agregada, sem identificação dos participantes.

RESULTADOS

Durante o período de análise, a população estimada de mulheres na faixa etária estudada, nos anos de 2013 a 2021, que realizaram o rastreamento no Rio Grande do Sul, foi de 1.235.355 mulheres¹⁴. Os números foram calculados a partir da análise do quantitativo de exames de citopatológico realizados de 2013 a 2021, em mulheres de 25 a 64 anos que o fizeram por motivo de rastreamento. A amostra referente ao diagnóstico de carcinoma epidermóide invasor via citopatológico foi de 184 mulheres e via histopatológico foi de 261 mulheres, conforme apresentado nas Tabelas 1 e 2.

Com relação aos laudos por biênio, é válido atentar para o padrão crescente, principalmente relacionado ao histopatológico do colo, padrão-ouro no diagnóstico do CCECU, tendo o biênio 2020-2021 com 81 casos (31%). Observa-se também, que a prevalência deste tipo de câncer, via histopatológico do colo, foi maior na faixa etária dos 35 aos 44 anos (35,6%). As maiores alterações no citopatológico do colo se deram em dois picos. Um primeiro na mesma faixa etária acima, dos 35 aos 44 anos (28,2%) e segundo, dos 55 aos 64 anos (30%).

Ainda com relação aos exames-guia, é importante saber por qual motivos estas mulheres buscaram a realização do screening (rastreamento). Desta forma, através do SISCAN, citopatológico do colo, foi observado que o motivo “rastreamento” foi o mais prevalente (79%). Com relação ao histopatológico, este exame é realizado principalmente para a confirmação da citologia alterada (56,7%). Além destes, a inspeção do colo é uma prática vivenciada no exame de colposcopia. Desta forma, para a maioria (53,5%) o colo do útero se apresentou sem alterações visíveis.

Tabela 1. Caracterização dos casos diagnosticados de carcinoma epidermoide invasor pelo exame citopatológico (n=184), em mulheres de 25 a 64 anos, no Rio Grande do Sul (RS), no período de 2013 a 2021, obtidos através do Sistema de Informação sobre o Câncer (SISCAN).

Variáveis	n	%
Biênio Citopatológico do colo	184	100
2014 – 2015	22	11,9
2016 – 2017	61	33,1
2018 – 2019	55	30
2020 – 2021	46	25
Faixa etária Citopatológico do colo	184	100
25 – 34	30	16,3
35 – 44	52	28,2
45 – 54	47	25,5
55 – 64	55	30
Motivo do Citopatológico	233	100

Rastreamento	184	79
Repetição	30	12,9
Seguimento	19	8,1
Inspeção do colo no Citopatológico	183	100
Normal	98	53,5
Alterado	85	46,5

Tabela 2. Caracterização epidemiológica dos casos diagnosticados de carcinoma epidermoide invasor pelo exame histopatológico do colo (n=261), em mulheres de 25 a 64 anos no Rio Grande do Sul (RS), no período de 2013 a 2021, obtidos através do Sistema de Informação sobre o Câncer (SISCAN).

Variáveis	n	%
Biênio Histopatológico do colo	261	100
2014 – 2015	43	16,4
2016 – 2017	63	24,1
2018 – 2019	76	29,2
2020 – 2021	79	30,3
Faixa etária por Histopatológico do colo	261	100
25 – 34	55	21,1
35 – 44	93	35,6
45 – 54	69	26,4
55 – 64	44	16,9
Encaminhando para Histopatológico do colo	261	100
Cito alterado	148	56,7
Lesão sugestiva (cito não realizado)	69	26,5
Cito normal/ benigno	44	16,8

Sobre o tratamento destas mulheres, é importante evidenciar que as principais modalidades giram em torno da cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Desta forma, com relação a cirurgia, foi observado um aumento desta técnica ao decorrer dos anos, tendo o triênio 2019-2021 com o maior número de procedimentos (70%). Além deste, a quimioterapia é outra ferramenta e é mais utilizada em estádios mais avançados da doença. Com relação a ela, os números apresentaram pouca variação e em 2017-2018 a porcentagem foi de 22,3% do total, porém, somente em 2021 os números chegaram a 14,5%. A radioterapia seguiu o mesmo padrão da quimioterapia e teve o biênio 2017-2018 com o maior número (23.7%) e somente o ano de 2021, obteve quase 13%.

Ainda segundo as modalidades terapêuticas, as informações quanto ao estadiamento C53 mostraram que a maior parte dos casos foi resolvida por meio da cirurgia (26,6%), não sendo necessário estadiamento para estes, e o tempo de tratamento, em média, referente ao momento do diagnóstico até o momento do tratamento foi de mais de 60 dias (44,5%).

Tabela 3. Dados sobre modalidades terapêuticas, segundo categoria CID-10, C53 Neoplasia maligna do colo do útero, em mulheres na faixa etária dos 25 aos 64, no estado do Rio Grande do Sul, no período de 2013 a 2021, retirados do Painel Oncologia Brasil (DATASUS) (n=5.195).

Variáveis	n	%
Métodos	5.575	100
Cirurgia	1.501	27
Quimioterapia	2.168	38,9
Radioterapia	1.906	34,1
Cirurgia	1.501	100
2013 – 2014	103	7
2015 – 2016	111	7,5
2017 – 2018	231	15,5
2019 – 2021	1.056	70
Quimioterapia	2.168	100
2013 – 2014	449	20,8

2015 – 2016	459	21,1
2017 – 2018	484	22,3
2019 – 2020	461	21,3
2021	315	14,5
Radioterapia	1.906	100
2013 – 2014	373	19,5
2015 – 2016	406	21,3
2017 – 2018	452	23,7
2019 – 2020	431	22,6
2021	244	12,9
Estadiamento – C53	5.687	100
0	307	5,3
1	814	14,4
2	1.003	17,7
3	1.256	22
4	793	14
Cirurgia (não se aplica)	1.514	26,6
Tempo de Tratamento	5.687	100
Até 30 dias	2.023	35,5
31-60 dias	1.137	20
>60 dias	2.527	44,4

A análise da mortalidade é de suma importância, pois visa demonstrar o real panorama do sistema de saúde, à medida que os números podem demonstrar as falhas e como o estado vem lidando com a doença. Assim, as características referentes a esta categoria estarão descritas na Tabela 4. O número de mortes pela neoplasia maligna do colo do útero (C53) vinha apresentando ascensão, tendo o biênio 2017-2018 como auge (27,8%). Vale ressaltar que os dados referentes ao ano de 2021 não tinham sido publicados até o fim da coleta de dados.

Com relação a faixa etária, a maior parte das mortes se deu em idades de 45 a 64 anos (62,4%), período mais tardio e conseqüentemente de pior prognóstico. Por se tratar de um estado majoritariamente formado por brancos (82,3%), segundo IBGE, 2008, esta população foi a mais prevalente nesta categoria (82%), seguida. Sobre o estado civil, as solteiras foram a maioria (41%).

Tabela 4. Caracterização epidemiológica e sociodemográfica dos óbitos por Neoplasia maligna do colo do útero, em mulheres na faixa etária dos 25 aos 64, no estado do Rio Grande do Sul, no período de 2013 a 2020, obtido através do Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM) (n=1950).

Variáveis	n	%
Biênio	1950	100
2013 – 2014	418	21,5
2015 – 2016	461	23,6
2017 – 2018	543	27,8
2019 – 2020	528	27,1
Faixa Etária	1950	100
25 – 34	228	11,7
35 – 44	505	25,9
45 – 54	616	31,5
55 – 64	601	30,9
Cor/Raça	1938	100
Branca	1588	82
Preta	136	7
Parda	129	6,6
Ignorado	85	4,4
Escolaridade	1950	100
Nenhuma	71	3,6
1 a 7 anos	784	40,2
>8 anos	584	30

Ignorado	511	26,2
Estado Civil	1950	100
Solteira	800	41
Casada	528	27
Outros/ Ignorado	622	32

DISCUSSÃO

Com relação as informações referentes aos picos de prevalência na faixa etária estudada, é importante evidenciar que os resultados sobre o câncer escamoso da cérvix uterina no Rio Grande do Sul se deram de forma bimodal. Assim, um primeiro pico em mulheres com faixa etária entre os 30 aos 40 anos, provável momento da constituição familiar e maior probabilidade de um diagnóstico precoce. Em um segundo momento, o pico se dá em mulheres mais idosas, geralmente acima dos 60 anos, fase em que o diagnóstico e estágio da doença se encontram mais tardios^{14, 15}.

Tais estudos se alinham aos dados encontrados na pesquisa realizada, pois, utilizando o método de rastreamento do citopatológico, também houve a ocorrência de dois picos. O primeiro entre mulheres de 35 a 44 e um segundo dos 55 aos 64 anos, faixas etárias estas, que se assemelham às estimativas presentes nos estudos. Com relação ao histopatológico do colo uterino, exame responsável pelo diagnóstico da neoplasia maligna, a faixa etária foi dos 35 aos 44 anos, números que destoam dos encontrados no estudo global da taxa de incidência e mortalidade pelo câncer cervical de 2018, que estimou a idade média do diagnóstico aos 53 anos¹⁶ e se aproximam dos dados encontrados na Índia, com prevalência entre 35 a 38 anos¹⁷.

O presente estudo avaliou os anos de 2013 a 2021, através dos dados disponibilizados pelo SISCAN e mostrou, segundo o histopatológico do colo, um aumento pouco expressivo, mas sucessivo no diagnóstico do câncer cervical, tendo o biênio 2020-2021 com 31% dos diagnósticos. Alguns fatores podem influenciar diretamente no aumento destes casos, tendo o principal deles, a maior disponibilidade de exames de rastreamento, como o citopatológico. Porém, segundo os dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), durante os anos de 2016 a 2021, o número de citopatológicos

do colo uterino no Rio Grande do Sul (RS) foi bem menor que o quantitativo nos outros estados do sul e além disso, vinha apresentando uma queda em sua realização. Em 2020, com a pandemia do novo coronavírus, houve diminuição drástica dos exames, saindo de cerca de 289 mil em 2019 e chegando a cerca de 159 mil. Em 2021 os valores giraram em torno dos 264 mil preventivos coletados¹⁸.

Com relação aos métodos de tratamento ofertados às pacientes diagnosticadas com CCE do colo uterino, há 3 modalidades básicas que são escolhidas de acordo com o estadiamento do câncer. Desta forma, há 5 níveis, sendo a opção “não se aplica” a mais prevalente (26,6%), pois o tratamento se efetivou através da cirurgia, pois são lesões malignas *in situ* (Estádio 0). O segundo nível de estadiamento mais prevalente foi o 3, já acometendo o terço inferior da vagina (22%), caracterizado como uma doença localmente avançada. Este dado é semelhante ao encontrado no estudo realizada em mulheres indianas diagnosticadas com o carcinoma escamoso cervical, em que a maior parte delas também se enquadrava em níveis avançados¹⁷. No Brasil, a proporção de casos de câncer de colo do útero, segundos estádios, mostrou prevalência do tipo *in situ*, seguido pelo estágio nível 3¹⁹.

A partir do estadiamento 2A2 há a indicação de quimioterapia e radioterapia ou somente uma delas²⁰. No estudo, a quimioterapia foi o método mais utilizado para o tratamento da neoplasia maligna da cérvix uterina, somando cerca de 39% dos procedimentos terapêuticos no período, seguida de radioterapia (34%). Em questão de Brasil, o procedimento mais realizado no tratamento da doença foi a radioterapia (46%), seguida da quimioterapia (30,8%)²¹. No Reino Unido, a ferramenta curativa mais utilizada foi a cirurgia (53%), seguida da radioterapia (40%)²².

A quimioterapia é o tratamento “padrão-ouro” em doença localmente avançada²³ e apesar de ter sido o método mais utilizado no RS, as taxas vinham apresentando decréscimo em detrimento da cirurgia. Uma hipótese que possa explicar tal fenômeno, é com relação ao aumento no diagnóstico precoce e conseqüentemente, o rastreamento em estádios menos avançados, possibilitando uma abordagem curativa cirúrgica.

A respeito das informações sobre mortalidade no RS, a delimitação do perfil epidemiológico das mulheres vitimadas é importante para que ações futuras sejam direcionadas para estes alvos e desta forma, haja uma otimização das políticas de rastreamento e diagnóstico precoce do CCE do colo uterino¹. Sobre a prevalência das mortes, a maioria

ocorreu em mulheres entre 45 e 54 anos (31,5%). Desta forma, é possível inferir que o perfil de mulheres vitimizadas pelo câncer cervical escamoso no estado é equivalente aos dados encontrados na literatura nacional, visto que a idade média das mortes gira em torno dos 50-54 anos²⁴. Porém, com relação à média mundial de óbitos, a idade média foi de 59 anos¹⁶, mostrando um perfil diferente do encontrado no estado.

No Brasil, a taxa de mortalidade do câncer escamoso cervical, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), para 2020, foi de 4,6 óbitos por 100 mil mulheres²⁵. Para a região Sul do país, a taxa de mortalidade foi estimada em 4,3 por 100 mil mulheres²⁵. No estado do Rio Grande do Sul, segundo os dados disponibilizados pelo DATASUS e Atlas de Mortalidade pelo Câncer (INCA)²⁶, foi encontrado uma taxa de mortalidade ajustada pela população mundial, somente para 2020 de 4,6 mortes por 100 mil mulheres e no período de 2013 a 2020 de 4,3 mortes por 100 mil mulheres, ainda sim, abaixo da média nacional.

A taxa de mortalidade calculada para o período de 2013 a 2020 nas mulheres de 20 a 69 anos, no Rio Grande do Sul foi de 4,1 a cada 100 mil e seguiu o padrão da região sul o (4,03) em 2020⁵. Desta forma, mantendo uma semelhança quanto às características observadas no sul e sudeste, porém não explica o diagnóstico do câncer em mulheres mais novas e prevalência de morte em uma faixa etária considerada jovem.

No estudo brasileiro sobre a projeção até 2013 das taxas do CCE do colo uterino, mostrou que apesar dos números ainda moderados apresentados pelo país, há uma tendência de redução nas taxas de incidência e mortalidade, tendo a região sul com a maior redução nestas estatísticas, com cerca de 41% somente na mortalidade²⁷. Porém, quando comparado aos resultados neste artigo, os dados diferem, pois mostraram um aumento no decorrer dos 8 anos, sendo assim necessários outros estudos que possam trazer novos dados com relação à questão.

Também, este estudo analisou questões como os estratos sociais e evidenciou que mesmo com as políticas de prevenção e rastreamento, as taxas nos piores indicadores socioeconômicos tenderiam a piorar²⁸, demonstrando que as mulheres em maior estado de vulnerabilidade são as que mais sofrem com esta doença.

Os dados e números sobre o câncer do colo uterino de 2022, ratificaram a discrepância entre os estratos e evidenciaram, mais uma vez que àquelas que possuem uma maior fragilidade socioeconômica tendem a ser fator de risco, à medida que as

mulheres com uma taxa de instrução e poder aquisitivo menor foram as que mais se abstiveram do exame (27,5%)^{29, 30} e apresentaram as maiores taxas de mortalidade, com 43,8%.

Analisando os dados referentes aos indicadores sociais, disponibilizados pelo Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), mostrou que as maiores vítimas eram mulheres brancas com baixo índice educacional. Assim, é notório como o nível socioeconômico pode interferir no processo de promoção à saúde, à medida que o acesso a estes serviços muitas vezes é cercado de falhas, ferindo os princípios da universalidade e integralidade, pilares fundamentais do Sistema Único de Saúde (SUS), impedindo a oportunidade do diagnóstico, interferindo no tratamento e cura da população mais vulnerável³³.

É necessário destacar as principais limitação para com a compilação do presente estudo. Assim, é importante evidenciar que por se tratar de dados secundários disponibilizados pela plataforma DATASUS, há a possibilidade de erros de digitação e tabulação das informações. Com relação aos dados sobre prevalência, a pesquisa se limitou às informações referentes ao carcinoma epidermoide invasor, visto que os dados referentes ao carcinoma in situ estavam integrados às lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL). Também, é válido destacar o alto número de procedimentos terapêuticos realizados (n = 5575) em detrimento de um número bem menor relacionado ao diagnóstico (n = 264). Esta discrepância pode ser explicada devido a duplicidade de procedimentos realizados para uma única paciente, evidenciando um possível viés de superestimação. Além disso, para com os dados referentes à mortalidade, por mais que o período de análise do estudo seja de 2013 a 2021, o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), somente atualizou e disponibilizou os dados até 2020. Ademais, o tipo histológico do estudo é referente ao carcinoma epidermoide, porém, os números disponibilizados pelo SIM e Painel-Oncologia Brasil compilam as informações referentes à CID C53, ou seja, não discriminam os tipos histológicos.

A temática envolvendo o tipo histológico em questão é relevante pois, a patologia se consolidou como uma das principais doenças da população feminina e tem sua taxa de morbimortalidade alta principalmente em países emergentes, como o Brasil, devido a sua característica assintomática, curso gradativo e estruturas de promoção a saúde e programas de rastreamento deficitários resultando, muitas vezes, em um prognóstico de difícil manejo e desfechos desfavoráveis. Portanto, devido a escassa análise epidemiológica

sobre o carcinoma de células escamosas (CCE) no Rio Grande do Sul, este trabalho vem como um possível ponto de partida para que outras pesquisas possam ser desenvolvidas e assim, promover mudanças nas políticas de saúde.

CONCLUSÕES

Portanto, as informações referentes a prevalência da doença em exames citopatológicos mostraram uma característica bimodal condizente com outras publicações, mas com relação ao diagnóstico, os achados revelaram uma faixa etária mais jovem acometida, que não se alinha a idade média global de diagnóstico. Tal levantamento pode indicar uma exposição precoce aos fatores de risco, levando ao desenvolvimento da doença mais cedo. Além disso, foi possível evidenciar que o número de exames preventivos no Rio Grande do Sul é menor quando se comparados aos realizados nos outros estados da região sul e no Brasil e também, a grande perda sofrida no período pandêmico de 2020, que afetou todo o país.

Por fim, é observado uma mudança no padrão de tratamento, passando a ser mais recorrente o uso dos métodos cirúrgico. Assim, pode-se inferir um aumento no diagnóstico precoce da doença e a possibilidade de uma ação curativa cirúrgica. Mas, apesar dos avanços, a taxa de mortalidade no estado ainda é elevada, e segue os padrões nacionais de prevalência, porém é uma faixa etária mais jovem, se comparada à média mundial de óbitos. A maior parte destas vítimas é composta por mulheres entre a quarta e quinta década de vida, autodeclaradas brancas, com um nível de instrução baixo e solteiras, ou seja, em muitos dos casos são pessoas com um nível de vulnerabilidade maior, sendo necessárias ações que enfoquem com maior eficiência este perfil, para assim, o combate à neoplasia maligna da cérvix uterina possa ser combatida plenamente.

REFERÊNCIAS

- (1) Wild, CP. Weiderpass, E. Stewart, BW. 1.ed. World cancer report: cancer research for cancer prevention. Lyon, France; International Agency for Research on Cancer, 2020. Disponível em: <http://publications.iarc.fr/586>. Acesso em: 08 outubro 2022.
- (2) Luria L, Cardoza-Favarato G. Human Papillomavirus. [Updated 2022 Jan 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448132/>
- (3) Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, de Sanjose S, Mayaud P, Qiao YL, et al. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2018 01;5(1):e45-e58.
- (4) Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 05;71(3):209-49.
- (5) De Oliveira Santos M. Estimativa/2020 – Incidência de Câncer no Brasil. *Rev. Bras. Cancerol.* [Internet]. 20º de março de 2020 [citado 28º de outubro de 2022];66(1):e-00927. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/927>
- (6) Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Detecção precoce do câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/deteccao-precoce-do-cancer> (abra em nova janela). Acesso em: 8 outubro 2021.
- (7) Devita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; ROSENBERG, Steven A. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology (19ª Ed.). Lippincott Williams & Wilkins, 2019.
- (8) Instituto nacional de câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: INCA; 2016.
- (9) Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. Pnud Brasil, Ipea e FJP, 2020. Acesso: 20 outubro 2022. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/ranking>
- (10) Instituto Brasileiro De Geografia e Estatística (IBGE). Censo Brasileiro de 2010. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
- (11) Barbosa IR, Souza DLBd, Bernal MM, Costa IdCC. Desigualdades regionais na mortalidade por câncer de colo de útero no Brasil: tendências e projeções até o ano 2030. *Ciênc saúde coletiva*. 2016 Jan;21(1):253-62.

- (12) Pan American Health Organization (PAHO). Joint WHO/FAO HPV e câncer do colo do útero. PAHO (Internet). Acesso em: 22 de julho de 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/hpv-e-cancer-do-colo-do-utero>.
- (13) Sistema de Informação sobre Câncer (SISCAN). Quantitativo de exame citopatológicos do colo em mulheres de 25 a 64 anos, de 2013 a 2021, no Rio Grande do Sul e com motivo rastreamento. Acesso em: 22 de julho de 2022. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>
- (14) Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination-Review of Current Perspectives. *J Oncol*. 2019;2019:3257939.
- (15) Quick AM, Krok-Schoen JL, Stephens JA, Fisher JL. Cervical Cancer Among Older Women: Analyses of Surveillance, Epidemiology and End Results Program Data. *Cancer Control*. 2020 Jan-Dec;27(1):1073274820979590.
- (16) Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global Health*. 2020 Feb;8(2):e191-e203.
- (17) Kumar L, Gupta S. Integrating Chemotherapy in the Management of Cervical Cancer: A Critical Appraisal. *Oncology*. 2016;91 Suppl 1:8-17.
- (18) Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes Da Silva (INCA). Exames citopatológicos do colo do útero realizados no SUS. – Rio de Janeiro; INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-utero/dados-e-numeros/exames-citopatologicos-do-colo-do-utero-realizados-no-sus>. Acesso em: 01 outubro de 2022.
- (19) Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes Da Silva (INCA). Dados e números sobre câncer do colo do útero, relatório anual 2022 – Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-utero/dados-e-numeros/exames-citopatologicos-do-colo-do-utero-realizados-no-sus>. Acesso em: 08 outubro de 2022
- (20) Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes SBOC: Câncer do colo do útero [Internet]. São Paulo: SBOC, 2022. Disponível em: <https://sboc.org.br/diretrizes-publicas/2022>. Acesso em: 07 outubro de 2022.
- (21) DATASUS - Painel-oncologia Brasil: Modalidades terapêuticas 2013 a 2021 no Rio Grande do Sul. Brasil, 2022. Acesso em: 7 outubro de 2022. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIABR.def
- (22) Cancer Research UK (Internet). London; 2022. Acesso em: 18 outubro de 2022. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/cervical-cancer/diagnosis-and-treatment>.

- (23) Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2019 Apr;145(1):129-35.
- (24) Tallon B, Monteiro D, Soares L, Rodrigues N, Morgado F. Tendências da mortalidade por câncer de colo no Brasil em 5 anos (2012-2016). *Saúde debate*. 2020 Jun;44(125):362-71.
- (25) Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes Da Silva (INCA). Dados e números sobre câncer do colo do útero, relatório anual 2022 – Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-do-colo-do-utero/dados-e-numeros/exames-citopatologicos-do-colo-do-utero-realizados-nos-sus>. Acesso em: 08 outubro de 2022
- (26) Barbosa IR, Souza DLBd, Bernal MM, Costa IdCC. Desigualdades regionais na mortalidade por câncer de colo de útero no Brasil: tendências e projeções até o ano 2030. *Ciênc saúde coletiva*. 2016 Jan;21(1):253-62.
- (27) Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes Da Silva (INCA). Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2020. Acesso em: 09 jun 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>.
- (28) Rodrigues AD, Bustamante-Teixeira MT. Mortalidade por câncer de mama e câncer de colo do útero em município de porte médio da Região Sudeste do Brasil, 1980-2006. *Cad Saúde Pública*. 2011 Feb;27(2):241-8.
- (29) Mendonça VGd, Lorenzato FRB, Mendonça JGd, Menezes TCd, Guimarães MJB. Mortalidade por câncer do colo do útero: características sociodemográficas das mulheres residentes na cidade de Recife, Pernambuco. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008 May;30(5): pp. 248-255.
- (30) Musa J, Achenbach CJ, O'Dwyer LC, Evans CT, McHugh M, Hou L, et al. Effect of cervical cancer education and provider recommendation for screening on screening rates: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(9):e0183924.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trabalho em questão teve como principal objetivo a determinação do perfil epidemiológico das mulheres acometidas pelo carcinoma de células escamosas (CCE) do colo uterino no estado do Rio Grande do Sul (RS), através de dados secundários disponibilizados pelo DATASUS. Como principal achado, pode-se verificar que a doença é característica de mulheres entre a terceira e quinta década de vida, tendo seu pico de mortalidade entre 45 e 54 anos. Além disso, foi possível inferir que a maioria das vítimas eram mulheres com uma menor taxa de escolaridade e solteiras. Apesar das limitações quanto ao uso de dados secundários, um perfil pode ser determinado e aspectos particulares do estado puderam ser delimitados, desta forma, servindo como base para futuras pesquisas. A determinação deste retrato epidemiológico poderá possibilitar um direcionamento mais eficaz das políticas de rastreio e conseqüentemente na morbimortalidade, contribuindo para um desfecho mais favorável.