

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO

ESCOLA DE FARMÁCIA

DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

SUELEN DIAS DA SILVA

CÂNCER CERVICAL EM MULHERES TABAGISTAS

OURO PRETO

2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO

ESCOLA DE FARMÁCIA

DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

Suelen Dias da Silva

CÂNCER CERVICAL EM MULHERES TABAGISTAS

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Karina T. Santos Rubio.

OURO PRETO

2024

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

S586c Silva, Suelen Dias da.
Câncer cervical em mulheres tabagistas. [manuscrito] / Suelen Dias da
Silva. - 2024.
58 f.: il.: color., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Karina T. Santos Rubio.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola
de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Câncer- Colo uterino. 2. Papilomavírus. 3. Carcinogênese. 4.
Tabagismo. 5. Mulheres- Fumo- Vício. 6. Saúde pública. I. Rubio, Karina T.
Santos. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 616-006.5

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



FOLHA DE APROVAÇÃO

Suelen Dias da Silva

Câncer cervical em mulheres tabagistas

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Aprovada em 04 de Março de 2024

Membros da banca

Dr^a Karina Taciana Santos Rubio - Orientador(a) Universidade Federal de Ouro Preto
M.e - Lucas Resende Dutra Souza - Universidade Federal de Ouro Preto
Farmacêutica - Isabella Fagundes Gurgel - Universidade Federal de Ouro Preto

Karina Taciana Santos Rubio, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 04/03/2024



Documento assinado eletronicamente por **Karina Taciana Santos Rubio**, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR, em 04/03/2024, às 09:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0676826** e o código CRC **52003A1F**.

AGRADECIMENTOS

Na efemeridade poética da vida, onde o tempo tece suas linhas fugazes, descobrimos a beleza nas coisas simples, na juventude que se entrelaça com o conhecimento e nas experiências que moldam nosso ser. Este trabalho é mais que uma jornada acadêmica; é uma celebração da vida vivida intensamente.

Agradeço a Deus, fonte de sabedoria e guia constante em minha jornada. Aos meus pais, Josélia e Severino, que sob muito sol, fizeram-me chegar até aqui, na sombra. À minha irmã, por andar sempre de mãos dadas comigo. À minha família, pela força que encontramos na união.

Aos amigos, companheiros de risos, lágrimas e descobertas, agradeço por serem as estrelas que iluminam meu céu. Nesse caminho, o calor da tradição republicana sempre esteve presente, guiando-me com os valores que fundamentam nossa sociedade.

À UFOP pelo ensino de qualidade e à EFAR por todo conhecimento, me tornar ex-aluna da primeira da América Latina, é um grande prazer e privilégio e, por último mas não menos importante, minha orientadora Karina e minha banca por toda paciência e dedicação.

À cidade de Ouro Preto, que não foi apenas um local de estudo, mas um lar que abraçou minha jornada. Suas ruas históricas contam não apenas a história do Brasil, mas também a minha própria história.

Este não é um adeus, mas um até breve. Estarei sempre presente nos corações daqueles que amo, assim como levo cada um de vocês comigo. A vida é efêmera, mas o amor e a gratidão transcendem o tempo. Até breve, minha jornada continua, mas vocês permanecerão eternamente em meu coração.

RESUMO

O câncer cervical, causado principalmente pelo Papilomavírus Humano (HPV), é uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre mulheres em todo o mundo. O presente trabalho explorou a relação entre o tabagismo e o câncer cervical, um problema de saúde pública global que causa significativa morbidade e mortalidade entre as mulheres. Analisou-se a carcinogênese química, um processo complexo que envolve a interação de substâncias químicas com o DNA celular e o papel que o tabagismo desempenha nesse processo. Encontrou-se que o tabagismo é um fator de risco para o câncer cervical, contribuindo para as etapas iniciais de iniciação e promoção na carcinogênese química e possivelmente afetando a resposta imune ao HPV, um fator causal conhecido do câncer cervical. Além disso, observou-se a natureza reversível da etapa de promoção na carcinogênese química, sugerindo que a cessação do tabagismo poderia ser uma estratégia eficaz para a prevenção do câncer cervical. No entanto, também se enfatizou a necessidade de abordagens de tratamento multifacetadas, dada a complexidade da doença e a variedade de fatores que contribuem para sua incidência e progressão. Apontou-se a necessidade de terapias personalizadas e a importância de continuar pesquisando e desenvolvendo tratamentos mais eficazes.

Palavras-chave: Câncer cervical; Tabagismo; carcinogênese química; HPV; Mulheres tabagistas; saúde pública.

ABSTRACT

This work explored the relationship between smoking and cervical cancer, a global public health issue that causes significant morbidity and mortality among women. Our study examined chemical carcinogenesis, a complex process involving the interaction of chemical substances with cellular DNA, and the role that smoking plays in this process. We found that smoking is a significant risk factor for cervical cancer, contributing to the early stages of initiation and promotion in chemical carcinogenesis and potentially affecting the immune response to HPV, a known causal factor of cervical cancer. Furthermore, we noted the reversible nature of the promotion stage in chemical carcinogenesis, suggesting that smoking cessation could be an effective strategy for the prevention of cervical cancer. However, we also emphasized the need for multifaceted treatment approaches, given the complexity of the disease and the variety of factors contributing to its incidence and progression. We pointed to the need for personalized therapies and the importance of continuing to research and develop more effective treatments.

Keywords: Cervical cancer; Smoking; Chemical carcinogenesis; HPV; Women smokers; Public health.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Colo uterino.....	12
Figura 2 - Junção escamocolunar (JEC)	13
Figura 3 - Estrutura química da Nicotina.	32
Figura 4 - Estrutura química da R-nicotina	33
Figura 5 - Estrutura química da S-nicotina	33
Figura 6 - Estrutura química da Nornicotirina.	33
Figura 7 - Estrutura geral das Nitrosaminas.	34
Figura 8 - Estrutura química da Cotinina.	34
Figura 9 - Estrutura química da NNK	37
Figura 10 - Imagem ilustrativa do alcatrão.	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Total de exames realizados e positivos para lesões cancerosas e pré-cancerosas nas diferentes regiões do Brasil durante o período de 2015 a 2020.	18
Tabela 2 - Composição típica do alcatrão e temperatura de destilação.	39

LISTA DE ABREVIATURAS

AC	Adenocarcinoma
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CC	Câncer do colo do útero
CCE	Carcinoma de células escamosas
DALYs	<i>Disability-adjusted life years</i>
HPV	Papilomavírus humano
INCA	Instituto Nacional do Câncer
JEC	Junção escamo-colunar
LSIL	Lesão Intraepitelial escamosa de baixo grau
MS	Ministério da Saúde
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
OMS	Organização Mundial de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	OBJETIVO GERAL	10
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
3	REVISÃO DA LITERATURA	11
3.1	CÂNCER	11
3.2	CÂNCER CERVICAL	11
3.2.1	Carcinoma escamoso invasivo	13
3.2.2	Morfogênese do carcinoma escamoso	14
3.2.3	Lesões intraepiteliais escamosas do colo uterino (Conceito e sistemas de classificação)	15
3.2.4	Manifestações clínicas	17
3.2.5	Características e subclassificação histológica	17
3.3	CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS - DIFERENCIAÇÃO COM CARCINOMA <i>IN SITU</i>	17
3.4	EPIDEMIOLOGIA	18
3.4.1	No Brasil	18
3.4.2	No mundo	20
3.5	DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	21
3.5.1	Prevenção	25
3.6	POLÍTICAS PÚBLICAS DE ATENÇÃO À SAÚDE DA MULHER NA PREVENÇÃO	28
3.7	FATORES DE RISCO	29
3.8	TABACO	30
3.8.1	Substâncias químicas	32
3.9	CÂNCER CERVICAL E TABAGISMO	39
4	CONCLUSÃO	41
5	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
6	ANEXOS	54

1 INTRODUÇÃO

O colo do útero é considerado uma região de transição que conecta anatomicamente o corpo do útero à vagina (o canal do parto). Sua localização torna a região vulnerável a diversos agentes agressivos, inclusive aqueles que podem levar ao desenvolvimento de câncer (INCA, 2007). Como uma das neoplasias malignas mais comuns, o câncer cervical tem origem no epitélio metaplásico escamoso da zona de transformação, que é o mais suscetível ao papilomavírus humano (HPV) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Nos países em desenvolvimento, o câncer do colo do útero é uma preocupação premente para a saúde pública devido às suas altas taxas de incidência e mortalidade, principalmente entre as mulheres que estão nos estratos sociais e econômicos mais baixos e ainda em idade reprodutiva. As repercussões dessa aflição vão além do nível pessoal, afetando a capacidade produtiva dessas mulheres, além de ocupar leitos hospitalares e causar danos sociais a suas famílias e comunidades (HEIM *et al.*, 2002).

O câncer cervical é considerado uma questão de saúde pública e causa a morte de aproximadamente 6,5 mil mulheres por ano, no Brasil. Além disso, a estimativa de novos casos foi de 16.590 para cada ano do triênio 2020/2022 no Brasil, com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres sendo o quarto tumor maligno mais frequente na população feminina atrás do câncer de mama, colorretal e pulmão (INCA, 2023). A evolução clínica do câncer do colo do útero é um processo gradual que permite a identificação de sua forma precursora, abrindo uma janela para tratamento e até regressão espontânea. Essa história natural da doença a torna uma condição manejável e potencialmente curável (INCA, 2007; MENDONÇA, *et al.*, 2008).

Alguns fatores contribuem para o desenvolvimento da doença. Entre eles pode-se citar: início precoce da atividade sexual; múltiplos parceiros; atividade sexual sem proteção; tabagismo; uso prolongado de pílulas anticoncepcionais; más condições de higiene; ser portadora do vírus HPV; infecção por clamídia; obesidade. O vírus do papiloma humano (HPV) e o tabagismo são os principais fatores de risco para o câncer cervical (KIM *et al.*, 2021).

Não só o tabaco, mas também seus derivados, podem provocar mudanças importantes no sistema imunológico, principalmente nas células *natural killer* que são um tipo de linfócito que desempenha um papel crucial na imunidade inata,

reconhecendo e destruindo células infectadas e células tumorais e, nas células de Langerhans, que são células dendríticas encontradas na pele e em outros tecidos epiteliais, responsáveis pela apresentação de antígenos a células do sistema imunológico (MONTEIRO *et al.*, 2019).

A pesquisa feita por Danaei e colaboradores (2005), indicou que os fumantes têm uma quantidade reduzida de células de Langerhans em seu epitélio cervical em comparação com os não fumantes. Essa redução nas defesas imunológicas facilita a formação de lesões virais, que podem servir como o passo inicial para o surgimento do câncer cervical. Sem essa suscetibilidade aumentada, o processo de carcinogênese exigiria um período mais longo para impactar o risco de câncer no colo do útero (JOSEFSSON *et al.*, 2000). Lion afirma que a maneira mais eficaz de reduzir a incidência de câncer seria eliminar totalmente o fumo (LION, 2008).

Um estudo que abordou as alterações citopatológicas e fatores de risco ilustrou que 48% de um total de 65 mulheres que apresentavam alterações cervicais eram tabagistas. Embora o câncer de colo uterino tenha como principal fator de risco a infecção pelo HPV, o tabagismo surge como um fator de contribuição dose-dependente, podendo aumentar em quase 3 vezes o risco desse tipo de câncer (OR = 2,6; IC95%: 1,7-4,0) (LOMBARDI *et al.*, 2011).

O tabaco é um conhecido carcinógeno que atua como indutor, causando efeitos mutagênicos, e como promotor, estimulando a proliferação celular. A fumaça do tabaco contém entre 60 a 70 substâncias cancerígenas, incluindo, entre outras, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), níquel, arsênio, cádmio, polônio 210, nitrosaminas voláteis e aminas aromáticas. Quatro dessas substâncias cancerígenas, N-nitrosonor-nicotina (NNN), dimetilnitroso-samina-piridilbutanona (NNK 2), N-nitrosonabasina (NAB) e N-nitrosoanabatina (NAT), são exclusivas do tabaco, conforme declarado por (ROSEMBERG *et al.*, 2003).

Segundo Danaei e colaboradores (2005), o tabagismo pode contribuir para a oncogênese cervical por meio de dois mecanismos principais: exposição direta do DNA das células epiteliais cervicais à nicotina e cotinina, bem como produtos metabólicos resultantes de reações com hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e aminas aromáticas - ambos presentes na fumaça do cigarro.

Neamtiu (2016) analisou como a exposição ao fumo do tabaco, arsênico e ftalatos afeta o tratamento do câncer cervical localmente avançado. Os resultados

preliminares indicaram que cerca de 59% dos pacientes tiveram uma resposta positiva ao tratamento do câncer, apresentando uma redução de 80 a 100% no tamanho inicial do tumor. No entanto, em 41% das mulheres, a redução do tamanho do tumor foi inferior a 80%.

Os resultados da pesquisa, sobre a exposição à fumaça do cigarro e o próprio tabaco destacam a importância de promover estilos de vida saudáveis, reduzir a exposição a substâncias tóxicas e fortalecer as medidas de rastreamento e prevenção do câncer cervical. É importante que as políticas públicas de saúde incluam ações para conscientização sobre o tabagismo e seus riscos para a saúde, bem como medidas para auxiliar as mulheres a pararem de fumar e assim, reduzir seu risco de desenvolvimento de câncer cervical. Com isso, o questionamento que se inicia é: Como o tabagismo pode contribuir para o câncer cervical?

2 OBJETIVO GERAL

Conscientizar a população sobre a relação entre o tabagismo e o câncer cervical, destacando a importância da prevenção e do conhecimento sobre os efeitos do tabagismo nesta condição.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar estudos que relacionem o tabagismo com o câncer uterino;
- Descrever as substâncias contidas no tabaco e seus mecanismos de ação que podem ser responsáveis por elevar o risco de desenvolver câncer cervical;
- Discutir a relação entre a idade, condição socioeconômica, utilização de tabaco por mulheres e o câncer cervical;
- Divulgar os principais pontos discutidos no trabalho por meio de panfletos distribuídos em postos de saúde da comunidade, além da universidade e das redes sociais, através de perfis da própria universidade.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Câncer

Câncer é um termo amplo que abrange uma grande variedade de doenças que podem atingir qualquer parte do corpo. É uma das principais causas de morte no mundo, causando cerca de 9,6 milhões de mortes em 2018 (OMS, 2020).

As alterações genéticas causadas pela mudança no ambiente tumoral, começam a transmitir informações inadequadas para a execução das atividades celulares. As células então começam a sofrer uma série de proliferações desordenadas, desencadeando o crescimento de células anormais. Um tumor pode permanecer dentro do tecido onde se originou (*in situ*), ou pode invadir tecidos próximos, linfa e vasos sanguíneos, denominado de invasivo (NIH, 2007).

Existem muitos tipos diferentes de câncer, cada um com suas próprias características e comportamentos. Alguns dos tipos mais comuns incluem câncer de mama, pulmão, próstata, colorretal e pele. Cada tipo de câncer é nomeado com base no tecido ou órgão onde o câncer se originou (SIEGEL, *et al.*, 2020).

De todas as doenças humanas, o câncer representa a maior carga clínica, social e econômica em termos de anos de vida ajustados por incapacidade por causa (DALYs). O risco geral de câncer entre 0-74 anos é de 20,2 %, 22,4% em homens e 18,2% em mulheres (MATTIUZZI *et al.*, 2019).

3.2 Câncer Cervical

O colo do útero, também chamado de cérvix, corresponde à parte inferior do útero (figura 1). A cérvix apresenta um canal denominado canal endocervical, que estabelece a ligação entre a cavidade uterina em sua porção superior e a vagina em sua extremidade inferior (SINGH *et al.*, 2014).

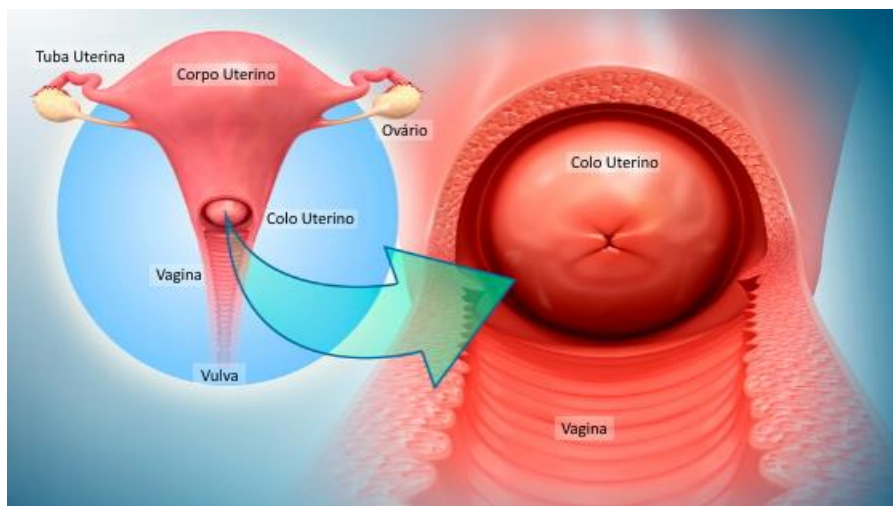


Figura 1 - Colo uterino.

Disponível em: <https://dricarocarvalho.com.br/index.php/blog>. Acesso em: 15 jan. 2024

A área externa da cérvix, que se conecta com a vagina, é denominada ectocérvice e é revestida por um epitélio escamoso estratificado. Por outro lado, a parte da cérvix que se refere ao canal endocervical é chamada de endocérvice e é revestida por células colunares que produzem muco (MILLS *et al.*, 2012). A morfologia do epitélio escamoso estratificado passa por modificações ao longo do ciclo menstrual, devido à influência dos hormônios ovarianos. Na fase mais madura, a ectocérvice pode ser histologicamente subdividida em quatro camadas: a camada basal e parabasal, a camada intermediária e a camada superficial. A membrana basal atua como uma barreira que separa o epitélio escamoso do tecido conjuntivo subjacente (BIBBO *et al.*, 2015). A endocérvice é revestida por uma camada única de células colunares produtoras de muco que pode ter aparência pseudoestratificada (KIERSZENBAUM *et al.*, 2016).

A junção escamo-colunar (JEC) (figura 2) é o ponto onde o epitélio escamoso estratificado se encontra com a mucosa colunar simples. A posição da JEC varia conforme a idade, influências hormonais, estado reprodutivo e situações patológicas (HERFS *et al.*, 2013). Durante a infância, a JEC normalmente se encontra localizada no interior do canal endocervical, permanecendo ali até o início da menarca. Com o começo da puberdade, ocorre a inversão do epitélio colunar na porção inferior do canal endocervical, projetando-se para a área externa da cérvix em direção à vagina. Esse fenômeno é chamado de ectopia. A partir desse ponto, o tecido endocervical é gradualmente substituído por epitélio escamoso ao longo dos anos reprodutivos, um processo fisiológico conhecido como metaplasia escamosa (BIBBO *et al.*, 2015). A

área em que a mucosa colunar está sendo substituída por epitélio escamoso é conhecida como zona de transformação (SELLORS *et al.*, 2003; MILLS, 2012). Cerca de 95% das lesões pré-cancerosas cervicais tem origem nessa região (KIERSZENBAUM *et al.*, 2016). As variantes mais frequentes de câncer cervical compreendem o carcinoma de células escamosas (CCE) e o adenocarcinoma (AC) (LEA *et al.*, 2012).

O CCE é responsável por aproximadamente 75% dos casos de câncer cervical, enquanto o AC representa cerca de 25% do total. Outras variações histológicas menos frequentes constituem uma parcela minoritária dos diagnósticos de câncer cervical (WILLIAMS *et al.*, 2015).

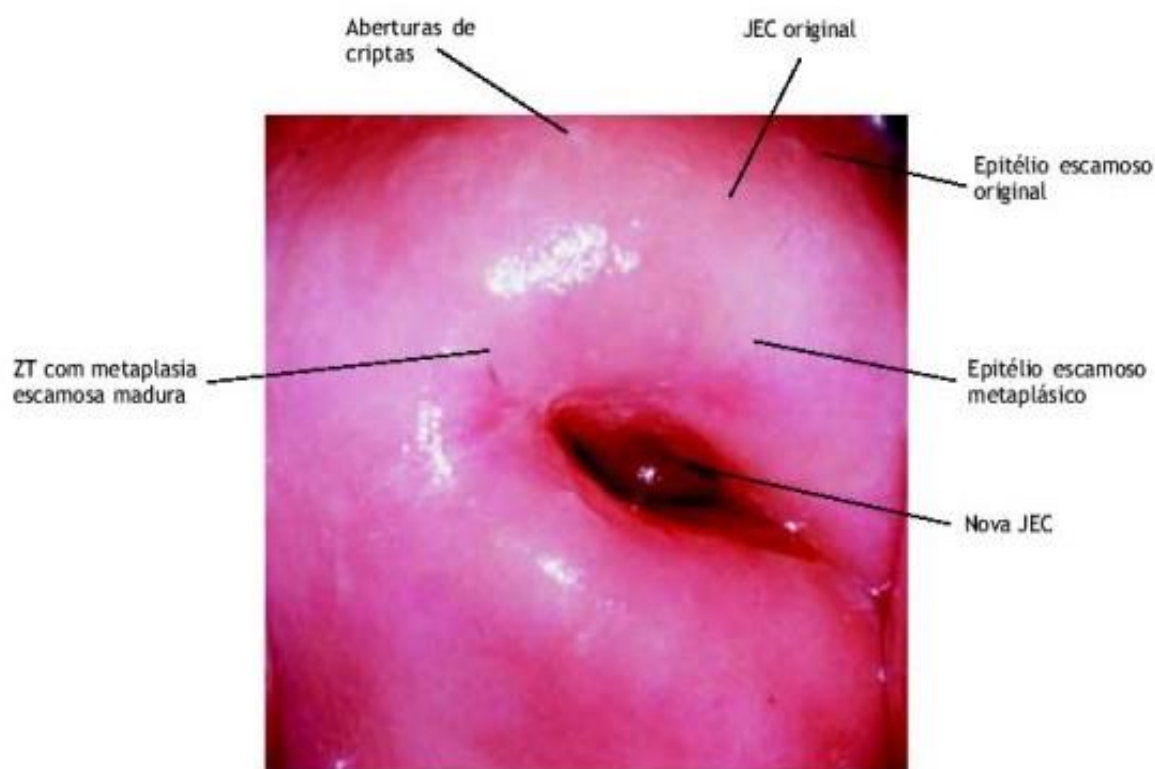


Figura 2 - Junção escamocolumnar (JEC)

Fonte: IARC, 2024

3.2.1 Carcinoma escamoso invasivo

Uma das principais causas é a infecção pelo (HPV) aliada a cofatores, especialmente a imunossupressão e o fumo. A idade média das pacientes por ocasião do diagnóstico de câncer é de 51,4 anos. Sua evolução ocorre a partir de etapas

precursoras, chamadas lesões pré-cancerosas. As lesões de baixo grau podem evoluir para lesões de alto grau, e finalmente as células neoplásicas podem romper a membrana basal e invadir o estroma subjacente (carcinoma invasivo). Embora não seja uma regra, alguns tumores parecem não se iniciar como lesões de baixo grau, evoluindo desde o início de lesões de alto grau (WILLIAMS *et al.*, 2015).

3.2.2 Morfogênese do carcinoma escamoso

A morfogênese do carcinoma escamoso invasor cervical é um processo altamente complexo que implica na metamorfose das células cervicais normais em células cancerígenas. A diferenciação entre a mucosa ectocervical e a mucosa endocervical é de suma importância, uma vez que o câncer cervical pode emergir de ambas as áreas e exibir características únicas (DARRAGH, T.M. *et al.*, 2012).

A ectocérvice é revestida por mucosa escamosa madura, enquanto a endocérvice é revestida por epitélio endocervical secretor de muco. Este último sofre metaplasia escamosa através de hiperplasia de células de reserva (verdadeira metaplasia escamosa), bem como epitelização escamosa (crescimento direto do epitélio escamoso existente). Além disso, células glandulares metaplásicas (tubárias ciliadas, tubo endometrióides, oxifílicas) e mesonéfricos remanescentes ocorrem no endocérvice. Células neuroectodérmicas raras (células argirofílicas, neuroendócrinas, melanocíticas) também existem no colo do útero normal. Essas células epiteliais e neuroectodérmicas são potencialmente progenitoras ou componentes do carcinoma cervical. As células estromais cervicais que permanecem podem se tornar neoplásicas, apresentando-se como um tumor mesodérmico puro ou misturado a uma neoplasia epitelial (HERFS *et al.*, 2012).

O carcinoma cervical tem uma origem frequente na mucosa ectocervical, a parte externa do colo uterino (LUYTEN *et al.*, 2015; MARTINS, *et al.*, 2005). A persistência da infecção pelo HPV, especialmente os tipos de alto risco, desempenha um papel crítico no desenvolvimento desse carcinoma. A infecção por HPV pode levar à Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), uma etapa precursora do câncer (FENG *et al.*, 2017; SUH *et al.*, 2018; ZHANG, BATUR, 2019).

A mucosa endocervical apresenta uma maior predisposição para transformar-se em adenocarcinomas cervicais, originados nas células glandulares desta mucosa. Lesões precursoras, como a NIC e o Adenocarcinoma Intraepitelial Cervical (AIC), têm

a capacidade de se desenvolver e evoluir para formas mais agressivas da doença na mucosa endocervical (ARBYN, M. *et al.*, 2014). A NIC, por sua vez, pode progredir para o Carcinoma Intraepitelial Cervical de alto grau, também conhecido como NIC 3. Nesta fase, as células cancerígenas ficam restritas às camadas superficiais do epitélio ectocervical, sem invadir os tecidos abaixo. Com o tempo, essas células podem adquirir a capacidade de atravessar a membrana basal da mucosa ectocervical, marcando a transição para o Carcinoma Escamoso Invasor Ectocervical (KUDELA *et al.*, 2016; MCCREDIE. *et al.*, 2008).

Quando ocorre o rompimento da membrana basal, as células cancerígenas ganham a capacidade de se espalhar para os tecidos circundantes, caracterizando o estágio de carcinoma escamoso invasivo da mucosa ectocervical (SELLORS; SANKARANARAYANAN, 2004).

Em estágios avançados da doença, as células cancerígenas podem se disseminar para os gânglios linfáticos próximos e até mesmo para órgãos distantes do corpo, utilizando as vias linfáticas ou sanguíneas. Esse processo é conhecido como metástase e representa uma fase mais avançada e grave do carcinoma cervical (JAIN e LIMAIEM, 2023).

O carcinoma escamoso invasor, embora menos comum, pode originar-se na mucosa endocervical, que reveste o canal cervical interno (CAMARA *et al.*, 2008; WANG *et al.*, 2018). A infecção pelo HPV mantém um papel como fator de risco nesse contexto (IARC, 2021).

O estágio de carcinoma invasor endocervical é caracterizado pela invasão dos tecidos subjacentes, podendo manifestar-se tanto como carcinoma escamoso quanto como adenocarcinoma invasor. Além disso, o câncer invasor da mucosa endocervical pode disseminar-se para os gânglios linfáticos próximos e órgãos distantes, ampliando o alcance da doença por meio do processo de metástase. Este estágio representa uma fase avançada e potencialmente grave do carcinoma cervical originado na mucosa endocervical (JESUS, 2021).

3.2.3 Lesões intraepiteliais escamosas do colo uterino (Conceito e sistemas de classificação)

As lesões intraepiteliais cervicais são caracterizadas por lesões proliferativas com maturação anormal e atipias celulares de grau variável, que podem afetar parte

ou toda a espessura do epitélio escamoso do colo do útero. As características histológicas dessas lesões incluem proliferação celular, perda da diferenciação, perda da polaridade celular e atipias citológicas (BARROS *et al.*, 2012).

Ao longo do tempo, houve várias evoluções na nomenclatura das lesões precursoras do câncer cervical. Inicialmente, em 1943, Papanicolaou introduziu um sistema de classificação citológica em cinco classes, numeradas de I a V. Nesse sistema, a classe I indicava células normais ou alterações benignas, como inflamação ou infecção, sem células malignas ou precursoras do câncer cervical. A classe II sugere células anormais, mas não confirma a presença de câncer cervical e, na classe III, indicava sugestão de malignidade, mas sem conclusão definitiva; a classe IV representava alta sugestão de malignidade e a classe V, indicava malignidade conclusiva. Em 1973, a Organização Mundial de Saúde adotou a classificação proposta previamente por Reagan, utilizando o termo "displasia" para descrever as lesões pré-cancerosas. Elas foram subdivididas em displasia leve, moderada e acentuada (carcinoma *in situ*). Em 1967, Richart estudou a progressão do câncer de colo uterino e cunhou o conceito de NIC para descrever as lesões precursoras do carcinoma escamoso invasor do colo uterino. Ele as viu como um fenômeno único, contínuo e progressivo, classificando as neoplasias intraepiteliais cervicais em três graus: NIC 1 (displasia leve), NIC 2 (displasia moderada) e NIC 3 (displasia acentuada/carcinoma *in situ*) (CARVALHO *et al.*, 2010).

Em 1988, foi introduzido o Sistema Bethesda de terminologia e classificação diagnóstica para amostras citológicas cervico vaginais. Este sistema passou por duas atualizações subsequentes, em 1991 e 2001 (NAYAR, 2015). No Sistema Bethesda, as lesões pré-cancerosas do colo uterino são classificadas como lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (englobando as alterações causadas pelo HPV e a displasia leve/NIC 1) e lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (correspondendo à displasia moderada/NIC 2 e carcinoma *in situ*/NIC 3) (FARIAS *et al.*, 2012).

- Histológico: as NICs são classificadas histologicamente com base em seu grau de diferenciação, maturidade e estratificação celular, além de anormalidades nucleares, a fim de obter um diagnóstico preciso (DERCHAIN *et al.*, 2005).
- Citológico: o diagnóstico citológico das lesões pré-cancerosas é baseado na avaliação das células removidas das camadas mais superficiais do epitélio, que

apresentam diferentes graus de anormalidades nucleares, sendo indiferenciadas apenas no carcinoma *in situ* (SELLORS *et al.*, 2017)

3.2.4 Manifestações clínicas

Os sinais clínicos relacionados ao câncer cervical englobam hemorragia vaginal anormal, dor irradiada para a região sacral, astenia, perda de peso, edema nos membros inferiores, desconforto retal e hematúria (LES, *et al.*, 2007).

3.2.5 Características e subclassificação histológica

O carcinoma microinvasivo é a etapa inicial em que células neoplásicas rompem a membrana basal e infiltram o estroma. O padrão citológico pode assemelhar-se a uma lesão intraepitelial escamosa de alto grau ou a um carcinoma invasivo. A categoria "lesão intraepitelial escamosa de alto grau com características suspeitas de invasão" (Sistema Bethesda) ou "lesão intraepitelial de alto grau com possibilidade de microinvasão" (Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais) pode ser atribuída quando células neoplásicas em grupos sinciciais exibem ocasional nucléolo e claridade paracromática (DE OLIVEIRA *et al.*, 2019).

O carcinoma escamoso invasivo evidencia, na análise histopatológica, agregados de células neoplásicas que infiltram o estroma. Seguindo a classificação da Organização Mundial de Saúde, há três subtipos histológicos do carcinoma, que variam conforme o grau de diferenciação celular:

- Carcinoma escamoso queratinizante;
- Carcinoma escamoso não queratinizante de grandes células;
- Carcinoma escamoso não queratinizante de pequenas células.

3.3 Características citológicas - diferenciação com carcinoma *in situ*

Nas amostras citológicas, as células anômalas costumam apresentar uma quantidade maior de citoplasma, com exceção do carcinoma de pequenas células, quando comparadas às células observadas em lesões de alto grau. O carcinoma invasivo atravessa a membrana basal, penetrando no estroma subjacente. Essa condição pode se expandir continuamente para atingir áreas como a vagina, paramétrios, bexiga, ureteres e reto. Além disso, a disseminação pode ocorrer de

forma local, através do sistema linfático, alcançando linfonodos pélvicos e para aórticos, assim como por meio de disseminação hematogênica para locais distantes, como vértebras lombares, pulmões, fígado, ossos e outras estruturas (BARROS *et al.*, 2012).

3.4 EPIDEMIOLOGIA

3.4.1 No Brasil

O câncer do colo do útero é a quarta causa mais comum de mortalidade por câncer em mulheres na população brasileira. Essa ocorrência é precedida pelo câncer de mama e câncer colorretal em frequência de incidência (INCA, 2018).

No Brasil, durante o período de 2015 a 2020 foi encontrado um percentual de 0,95% de exames positivos para lesões pré-cancerosas e cancerosas e no Nordeste foram encontradas 0,88% de positividade para estas lesões mostradas na tabela 1.

REGIÃO	EXAMES REALIZADOS UN	EXAMES POSITIVOS %
Nordeste	8.247.951	0,88
Norte	1.549.464	1,63
Sudeste	8.961.821	0,94
Centro - Oeste	2.230.701	1,11
Sul	6.718.803	0,85

Tabela 1 - Total de exames realizados e positivos para lesões cancerosas e pré-cancerosas nas diferentes regiões do Brasil durante o período de 2015 a 2020.

Fonte: (GAO *et al.*, 2023).

O sistema de saúde opera de forma universal, e o programa nacional de rastreamento e triagem do câncer cervical é destinado às mulheres entre 25 e 64 anos que já iniciaram atividade sexual (SPECK *et al.*, 2015).

No entanto, determinadas pesquisas conduzidas no país revelaram casos de neoplasia cervical em mulheres com idade inferior à recomendada pelas diretrizes brasileiras para o rastreamento dessa condição (MEIRA *et al.*, 2020; SUNG, *et al* 2021; TEIXEIRA *et al.*, 2019).

Quanto às neoplasias cervicais *in situ* entre as adolescentes do sexo feminino, uma pesquisa constatou que a taxa de incidência média ajustada por idade foi de 16,78 por cem mil no Brasil. A maior taxa registrada ocorreu na capital da Região

Norte, Roraima, com aproximadamente 93,37 casos por cem mil, no intervalo de tempo entre 2006 e 2010 (GOMES *et al.*, 2022).

No que diz respeito ao carcinoma invasivo que define o câncer de colo do útero (CCU), este foi mais comum na faixa etária entre 45 e 64 anos. Um estudo realizado no Estado do Pará também constatou que a maioria das mulheres diagnosticadas com CCU pertencia à faixa etária de 40 a 49 anos (13%). No entanto, em ambos os cenários, a identificação ocorreu dentro da faixa etária recomendada pelo Ministério da Saúde (MS) (FERREIRA *et al.*, 2021).

No período compreendido entre 2017 e 2020, no Estado do Pará, uma pesquisa demonstrou que um total de 791.040 exames de Papanicolau (PCCU) foram realizados, destacando-se o ano de 2019 como o de maior registro. A maioria das pacientes apresentou um perfil sociodemográfico caracterizado por residência na mesorregião metropolitana de Belém, idade entre 25 e 44 anos e nível de escolaridade não informado. No que diz respeito ao acompanhamento, a maioria das mulheres realizou a triagem do câncer de colo do útero dentro de um intervalo de um ano. Quanto aos resultados citopatológicos, uma parcela considerável dos exames apresentou um *status* satisfatório, porém com identificação de alterações celulares, particularmente as benignas. O levantamento feito por Silva e seus colaboradores, no que tange às alterações relacionadas ao HPV, a predominância foi do tipo LSIL (Lesão Intraepitelial escamosa de baixo grau), com maior incidência na faixa etária entre 25 e 44 anos (SILVA *et al.*, 2023).

A grande parte das pesquisas analisadas evidenciou uma trajetória descendente nos registros de óbitos associados ao câncer do colo do útero. Esse declínio nas taxas de mortalidade relacionadas a esse tipo de câncer pode ser atribuído aos programas de rastreamento e triagem, já que a literatura demonstra uma concordância na relação entre a diminuição dos índices de óbitos e a eficácia de programas de rastreamento bem-sucedidos (LUIZAGA *et al.*, 2023).

As projeções de mortalidade por câncer cervical no Brasil até o ano de 2030 indicam que as Regiões Norte e Nordeste manterão as taxas mais elevadas de mortalidade em comparação ao restante do país. Esse cenário possivelmente está associado a condições socioeconômicas menos favoráveis nessas regiões. Um estudo conduzido com mulheres brasileiras revelou uma conexão entre a mortalidade por câncer cervical e fatores de alta vulnerabilidade socioeconômica, como a

proporção de analfabetos com 25 anos ou mais, uma alta taxa de fecundidade, muitos habitantes vivendo abaixo da linha de pobreza e altas taxas de mortalidade infantil (GOMES *et al.*, 2022).

Barbosa e colaboradores (2016) defendem que a variação nas taxas de incidência de câncer do colo do útero entre os países é atribuída à qualidade da cobertura dos programas de rastreamento com o teste de Papanicolau e à prevalência de tipos oncogênicos do vírus do papiloma humano, considerados associados ao desenvolvimento desse câncer. Além disso, as taxas de mortalidade são influenciadas não apenas pela prevalência da doença e seus fatores de risco, mas também pelo diagnóstico precoce, que identifica os casos fatais, e pela qualidade do tratamento oferecido. Dessa forma, é possível observar uma correlação direta entre a organização dos sistemas de saúde de um país e as taxas de mortalidade associadas ao câncer do colo do útero.

Há desafios no acesso aos serviços de saúde e aos exames de Papanicolau, especialmente em áreas com predominância de regiões rurais e índices de desenvolvimento humano (IDH) mais baixos (CERQUEIRA, *et al.*, 2022; MACIEL, *et al.*, 2011).

3.4.2 No mundo

Atualmente, o câncer de colo do útero (CCU) ocupa a posição de quarto tipo mais prevalente entre as mulheres globalmente, sendo mais frequentemente diagnosticado em nações da África e da América Latina (ARBYN *et al.*, 2020).

A disparidade na incidência e na mortalidade do câncer cervical entre diferentes grupos populacionais dentro dos países também é uma preocupação. As mulheres de baixo status socioeconômico, as mulheres rurais e as mulheres indígenas tendem a ter taxas mais altas de incidência e mortalidade do câncer cervical (MADLI *et al.*, 2019).

As taxas de incidência e mortalidade de diferentes tipos de câncer variam substancialmente em todo o mundo, não apresentando um padrão uniforme global. Entre os fatores determinantes dessas disparidades, os aspectos ambientais relacionados à urbanização, como hábitos alimentares e estilo de vida, emergem como influências significativas. (ARÓFOLO *et al.*, 2004).

Excetuando-se a África do Norte, o câncer cervical foi o principal responsável pelas mortes relacionadas ao câncer entre mulheres em todas as regiões da África no ano de 2018. Em conjunto, a China e a Índia representaram mais de 33% dos casos de câncer do colo do útero (BUSKWOFIE *et al.*, 2020). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (2020), ocorreram aproximadamente 342.000 mortes por câncer cervical em todo o mundo (BRUNI, L. *et al.*, 2019).

A incidência global do câncer cervical é uma métrica vital para compreender a disseminação e o impacto dessa doença em escala mundial. Segundo a *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) de 2020, aproximadamente 604.127 novos casos de câncer cervical foram diagnosticados globalmente (FERLAY *et al.*, 2020). Nesse contexto, a relação entre o tabaco e o câncer cervical apresenta um componente crítico que merece análise aprofundada.

A mortalidade por câncer cervical é uma preocupação global, com números variando consideravelmente em diferentes partes do mundo. A falta de acesso a serviços de saúde, programas de triagem e fatores socioeconômicos têm um impacto nas taxas de mortalidade.

3.5 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O câncer de colo do útero (CCU) é uma condição frequentemente vinculada a níveis elevados de morbidade e mortalidade entre as mulheres, demandando uma abordagem especial dentro do contexto da saúde pública brasileira. A detecção precoce desempenha um papel fundamental, visto que o diagnóstico nos estágios iniciais oferece boas perspectivas por meio da adesão a tratamentos minimamente invasivos. Assim, a triagem dessa enfermidade assume um papel crucial (KUIAVA, *et al.*, 2019).

O período entre a exposição a um fator de risco e o diagnóstico de câncer é conhecido como período de latência (AL-ZALABANI, 2020). A detecção precoce do câncer é uma estratégia para localizar o tumor em estágio inicial e, assim, oferecer maior chance de sucesso no tratamento. Isso pode ser feito por investigação clínica, laboratorial ou radiológica de pessoas com sintomas sugestivos de doença, ou uso de exames periódicos em pessoas sem sinais ou em grupos com maior probabilidade de desenvolver a doença.

O PCCU, também denominado de Papanicolau ou exame colpocitológico, é um método manual que permite a identificação de células cervicais pré-malignas ou malignas, por meio de coloração multicrômica em lâmina. Além disso, esse procedimento é de baixo custo e de fácil execução, podendo ser realizado em ambulatórios (MACIEL *et al.*, 2013). Contudo, diversos fatores podem dificultar a realização desse exame, como o baixo nível de escolaridade das mulheres, o desconhecimento sobre a doença e o exame, a falta de preparo profissional, entre outros (ONOFRE *et al.*, 2019).

O exame Papanicolau desempenha um papel crucial na detecção oportuna de lesões cancerígenas pré-invasivas. Esse exame tem mostrado eficácia impressionante na detecção dessas lesões, que, se detectadas precocemente, podem ser tratadas com 100% de sucesso. É importante ressaltar que toda mulher sexualmente ativa deve realizar este exame anualmente, sendo que após dois resultados negativos consecutivos, poderá ser realizado a cada três anos (SANTOS *et al.*, 2013).

Portanto, compreender a situação das pacientes que se submetem ao exame, juntamente com outros fatores relacionados à implementação desse procedimento, assume relevância ao embasar iniciativas de intervenção em saúde. Isso desempenha um papel fundamental para reduzir a prevalência do CCU em áreas mais suscetíveis do país (FERREIRA *et al.*, 2020).

O exame de Papanicolaou é um procedimento simples e eficaz, mas não é infalível. Em alguns casos, pode haver falsos negativos, onde o câncer está presente, mas o teste não o detecta. Isso pode ocorrer se o número de células anormais for muito pequeno ou se a amostra coletada não contiver células anormais (BHATLA *et al.*, 2023).

Se o exame de Papanicolau indicar a presença de células anormais, o próximo passo geralmente é uma colposcopia. Este é um procedimento no qual um colposcópio, um instrumento de ampliação iluminado, é usado para examinar visualmente o colo do útero. Durante uma colposcopia, o médico pode coletar uma amostra de tecido (biópsia) para exame mais detalhado. A biópsia cervical é o método mais confiável para confirmar o diagnóstico de câncer cervical. O tecido coletado durante a biópsia é examinado sob um microscópio para verificar a presença de

células cancerígenas. Se as células cancerígenas forem encontradas, o diagnóstico de câncer cervical é confirmado (WANG *et al.*, 2023).

O diagnóstico do câncer cervical também envolve a determinação do estágio do câncer, que é uma descrição de quão longe o câncer se espalhou. Isso é feito usando uma combinação de exames físicos, biópsias e técnicas de imagem, como tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e tomografia por emissão de pósitrons (PET) (QUEIROZ *et al.*, 2018).

A tomografia computadorizada é uma técnica de imagem que usa raios-X para criar imagens detalhadas do corpo. Ela pode ser usada para verificar se o câncer se espalhou para os linfonodos ou outros órgãos próximos ao colo do útero. A ressonância magnética, por outro lado, usa campos magnéticos e ondas de rádio para criar imagens detalhadas do corpo. Ela é particularmente útil para visualizar tecidos moles, como o colo do útero, e pode ajudar a determinar a extensão exata do câncer (ZHOU *et al.*, 2023).

A tomografia por emissão de pósitrons, ou PET, é uma técnica de imagem que usa uma substância radioativa para procurar células cancerígenas no corpo. Ela pode ser usada para verificar se o câncer se espalhou para outras partes do corpo (ZHOU. *et al.*, 2023).

Além dessas técnicas de imagem, o diagnóstico do câncer cervical também pode envolver a avaliação de fatores demográficos e clínicos. Por exemplo, a idade no momento do diagnóstico, o estágio do câncer e os tipos histológicos foram identificados como fatores preditivos para a sobrevivência geral de pacientes diagnosticados com câncer cervical (MADLI *et al.*, 2019).

A tecnologia tem desempenhado um papel cada vez mais importante no diagnóstico do câncer cervical. Por exemplo, os algoritmos de aprendizado profundo estão sendo usados para a detecção de câncer cervical. Uma categoria especial de técnicas de aprendizado profundo conhecidas como Redes Adversariais Generativas (GANs) estão ganhando velocidade na triagem, detecção e classificação do câncer cervical (SOOD, 2022).

Os modelos GAN têm sido usados para melhorar a precisão da detecção de núcleos em imagens de citologia cervical, um passo importante na identificação de células cancerígenas. Esses modelos têm mostrado resultados promissores,

superando outros métodos de estado da arte por margens significativas (PHOULADY *et al.*, 2018).

Outro avanço no diagnóstico do câncer cervical é o uso de um modelo de Markov oculto para a classificação multiclasse de tecidos de câncer cervical. Este modelo foi validado diretamente em séries temporais geradas pelas flutuações do índice de refração médio extraídas de imagens de contraste de interferência diferencial de tecidos saudáveis e diferentes estágios de tecidos cancerígenos. O método mostrou resultados promissores para a classificação multiclasse com maior precisão (MUKHOPADHYAY *et al.*, 2015).

Um método recentemente proposto chamado DeepCervix usa uma técnica de fusão de características profundas híbridas baseada em aprendizado profundo para classificar as células cervicais com precisão. Este método usa vários modelos de aprendizado profundo para capturar mais informações potenciais para melhorar o desempenho da classificação. O método DeepCervix obteve a precisão de classificação de última geração de 99,85%, 99,38% e 99,14% para classificação de 2 classes, 3 classes e 5 classes, respectivamente (RAHAMAN *et al.*, 2021).

Isso se deve à natureza frequentemente assintomática da maioria dos casos, com sintomas manifestando-se apenas em estágios avançados, como dor, sangramento e corrimento com características de "água de carne". No entanto, é importante destacar que esse diagnóstico requer aprimoramento, pois neoplasias de grande gravidade podem ser negligenciadas em amostras citopatológicas devido à falta de familiaridade do analisador com as alterações nesse tipo de epitélio glandular. (DE OLIVEIRA *et al.*, 2019).

No Brasil, o Ministério da Saúde preconiza uma estratégia de rastreamento para mulheres com idade entre 25 à 64 anos que utilizam o exame citopatológico. Assim, é fundamental garantir que os programas de rastreamento no país sejam bem-organizados, abrangentes e de alta qualidade. O Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher (PAISM) instituído no Brasil para garantir que os serviços básicos de saúde ofereçam às mulheres atividades de prevenção do câncer do colo do útero demonstrando o compromisso do país em promover a saúde feminina e reduzir a incidência da doença (RIBEIRO *et al.*, 2019).

Segundo Diz e Medeiros (2009), mulheres que apresentam lesões visíveis e intrusivas são diagnosticadas por meio de biópsia. As que não apresentam lesões

superficiais, mas apresentam exame de Papanicolau anormal, devem ser submetidas à colposcopia com biópsia. Todas as lesões duvidosas devem ser examinadas por anatomopatologia. Nos casos em que a colposcopia adequada não é possível, pode haver necessidade de colonização. Isso é necessário para o diagnóstico de doença microinvasiva.

Pode-se enfatizar que o diagnóstico tardio dificulta a disponibilidade de instalações médicas e, mais importante, indica uma inadequação no padrão e na quantidade de serviços relacionados ao câncer. Além disso, podemos associar essa identificação tardia à educação insuficiente na atenção primária à saúde e aos desafios enfrentados pelos líderes de saúde na concepção e estabelecimento de um sistema adequado de atendimento, que infelizmente resulta em perda de vidas entre as mulheres (SILVA *et al.*, 2014).

Ao tratar o CC, existem três opções principais disponíveis: cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Na maioria dos casos, a cirurgia é o tratamento inicial de escolha, enquanto a quimioterapia antineoplásica desempenha um papel fundamental no controle da doença. A radioterapia, por sua vez, complementa essas abordagens terapêuticas, sendo frequentemente utilizada como tratamento adjuvante para reduzir o risco de recorrência e melhorar os resultados a longo prazo. O uso combinado dessas modalidades de tratamento representa uma abordagem abrangente e eficaz no combate ao câncer cervical, proporcionando melhores perspectivas de cura e qualidade de vida para as pacientes (FRIGO *et al.*, 2015).

3.5.1 Prevenção

A prevalência e a letalidade do câncer cervical levaram as autoridades de saúde pública a considerá-lo um problema crítico. A importância da implementação de métodos preventivos não pode ser exagerada em vista de sua alta ocorrência e taxa de mortalidade. Isso é essencial para evitar o aparecimento da doença e diminuir a taxa de mortalidade de mulheres que sofrem de câncer cervical (GOMES *et al.*, 2022).

Girianelli e colaboradores (2014) desenvolveram um trabalho cujo objetivo foi traçar o nível de conhecimento e prática sobre o exame Papanicolau entre mulheres com idade entre 25 e 59 anos, atendidas pela ESF (Estratégia Saúde da Família). O estudo enfatiza a importância de conhecer a realidade de uma determinada população em relação aos aspectos envolvidos na prevenção do câncer cervical. Os autores

afirmam que este reconhecimento é o passo inicial para definir e implementar estratégias de intervenção mais eficazes para satisfazer as necessidades reais da comunidade. Melo (2009) corrobora essa noção, afirmando que, para um desempenho ideal, os profissionais devem estar familiarizados com a cultura e a realidade da população-alvo, pois o comportamento preventivo está intimamente associado a fatores sociais, psicológicos e ambientais.

De acordo com uma revisão integrativa da literatura realizada por Panzetti (2019), a redução do risco de contágio do vírus do papiloma humano está ligada aos esforços de prevenção primária destinados a prevenir esse tipo de câncer. Os autores enfatizam a importância da educação em saúde sexual com foco no uso de preservativos para prevenir não apenas esta doença, mas também outras infecções sexualmente transmissíveis.

Mendes e colaboradores (2017) enfatizaram em seu relato de experiência que objetivou descrever práticas educativas com alunos do ensino médio de escolas estaduais de Uberaba/MG, a necessidade crucial de ampliar as informações por meio de campanhas de educação em saúde. Eles destacaram a importância da realização regular do teste de Papanicolau para aumentar a adesão ao teste.

Uma avaliação sobre o histórico sociodemográfico e a adesão de mulheres ao rastreamento do câncer cervical na Atenção Primária, ressaltou a importância do esforço dos profissionais da Atenção Básica dentro e fora do serviço de saúde, incluindo salas de espera e diversos espaços comunitários, citados pelas mulheres como um meio para facilitar a adesão aos exames preventivos. Isso confirma a importância das iniciativas de educação em saúde (SOUSA *et al.*, 2016).

A prevenção do câncer do colo do útero é uma estratégia do Pacto pela Saúde. É uma atividade intrínseca às equipes de saúde da família e é realizada nas Unidades Básicas de Saúde. A descentralização do exame de Papanicolau nessas Unidades facilitou o acesso a esse tipo de exame para a população feminina (CRISTINA *et al.*, 2018).

Um estudo qualitativo determinou a importância do aconselhamento (MARQUES *et al.*, 2001) de enfermagem na prevenção do câncer do colo do útero. Constatou-se que criar espaços de informação e reflexão sobre corpo, sexualidade e autocuidado, bem como realizar o exame Papanicolau, são ações importantes que o enfermeiro pode realizar na prevenção do câncer do colo do útero. Essas ações

também reduzem a ansiedade e o medo por meio da interação enfermeira-mulher (DANTAS, 2012; MELO, 2015).

A importância da implantação de um sistema de controle das mulheres em sua área de abrangência por meio do rastreamento é enfatizada por Soares *et al.* (2011) e Silva *et al.* (2018). Esforços educativos consistentes visando aumentar a conscientização das mulheres sobre a necessidade do teste de Papanicolau desde o início de sua atividade sexual, juntamente com o incentivo a frequentar os serviços de saúde para rastreamento regular do câncer do colo do útero, são de extrema importância (MOREIRA, 2018).

É fundamental abordar questões de sexualidade entre os adolescentes. Eles enfatizam a importância de medidas preventivas contra fatores de risco que podem levar ao câncer, doenças sexualmente transmissíveis e gravidez. Os autores também recomendam que os serviços de saúde implementem estratégias que estimulem mais mulheres a realizarem o exame de Papanicolau e sugerem a organização de pequenos grupos de mulheres para discussão do tema por meio de metodologias ativas. Além disso, propõem ampliar o horário de funcionamento das unidades de saúde para facilitar o acesso das mulheres trabalhadoras e produzir materiais educativos, como folhetos em linguagem simples (DUARTE *et al.*, 2011).

Um aspecto educacional é fundamental em um programa de rastreamento para mulheres em idade reprodutiva, a fim de conscientizá-las sobre os fatores de risco para o câncer do colo do útero. Uma vez que a idade em que as mulheres têm a primeira gravidez é muito jovem, o programa educacional deve ser iniciado na escola primária (SIMONA *et al.*, 2018).

O modelo multifacetado de apoio ao doente é determinante na incorporação do aconselhamento pré-procedimento via telefone pelos enfermeiros. O aconselhamento por telefone é adaptado para atender às necessidades do paciente e inclui lembretes de consultas, rastreamento de pacientes que faltaram às consultas e suporte individualizado, como acompanhamentos. Este modelo tem o potencial de aumentar a eficácia dos programas de triagem cervical, reduzindo o absenteísmo (DUNN *et al.*, 2013).

O fato de fornecer informações por telefone, explicar a importância do assunto ao paciente e fazer um convite pessoal para comparecer à triagem pode ser uma forma eficaz de remover barreiras (GUVENC *et al.*, 2013).

3.6 POLÍTICAS PÚBLICAS DE ATENÇÃO À SAÚDE DA MULHER NA PREVENÇÃO

No ano de 1984, foi instituído o Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher, com o objetivo primordial de proporcionar cuidados abrangentes durante todas as etapas da vida feminina, enfatizando especialmente a prevenção dos cânceres mais comuns que afetam as mulheres, como o câncer de mama e de útero (BRASIL, 1984).

O Pro-Onco, Programa de Oncologia do Instituto Nacional do Câncer/Ministério da Saúde, foi realocado para o Instituto Nacional do Câncer (INCA) e reestruturado como a coordenação dos programas de controle do câncer. Seu principal objetivo era promover a educação e conscientização da população sobre os quatro tipos de câncer mais prevalentes no Brasil, abrangendo o câncer de colo de útero e de mama, entre outros (ABREU, 1997).

No decorrer de 1995, o Ministério da Saúde identificou a necessidade imperativa de implementar um programa nacional destinado à supervisão e regulamentação do câncer do colo do útero. Em resposta, em 1997, foi lançado o programa Viva Mulher, com duração de um ano, abrangendo os estados de Curitiba, Brasília, Recife, Rio de Janeiro, Belém e Sergipe. Este programa alcançou um total de 124.440 mulheres entre 35 e 49 anos, que não haviam recebido as medidas preventivas adequadas ou não as haviam recebido por um período superior a três anos. O programa foi então estendido a todos os 27 estados da Federação (INCA, 2005), atingindo um número maior de mulheres que necessitavam de atendimento médico.

Com o intuito de ampliar os serviços, foi possível realizar anualmente 8 milhões de exames de Papanicolau. O início dessa expansão ocorreu em 1998, quando foram implementadas estratégias para fortalecer as redes de atendimento. Isso envolveu a criação do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO), um sistema de informação e monitoramento que visava mobilizar e atrair mulheres para realizarem os exames preventivos. Além disso, o controle do câncer do colo do útero foi incorporado aos planos de saúde estaduais e municipais, de acordo com tais estratégias (BRASIL, 2006).

Em 2002, foi realizada a primeira fase de intensificação, que abrangeu aprimoramento da rede de atenção básica e expansão dos centros de referência. Essa etapa enfatizou a detecção precoce de neoplasias, sendo incorporada no Pacto pela Saúde do Ministério da Saúde em 2006. Nesse documento, foram estabelecidos um conjunto de indicadores e metas que deveriam ser cumpridos por todos os níveis de governo. (BRASIL, 2006).

A partir de 2011, foi implementada uma estratégia abrangente em âmbito nacional para fortalecer a rede de prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer, buscando melhorar o acesso aos serviços e a qualidade do atendimento aos pacientes. A estratégia tem como principal foco a detecção precoce, considerada um fator crucial para garantir o diagnóstico e tratamento eficazes de lesões pré-neoplásicas. Nesse sentido, o programa concentra-se na capacitação e certificação de profissionais de saúde para assegurar a qualidade dos exames citopatológicos. Além disso, promove campanhas de conscientização e acompanha mulheres entre 25 e 60 anos que possuem ou tiveram vida sexual ativa, buscando assegurar uma abordagem abrangente para a prevenção do câncer. (BRASIL, 2010 e 2011).

Em 2022, o Ministério da Saúde ampliou o público-alvo da vacina HPV Quadrivalente. Até então, a vacina estava disponível para meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos. Com a mudança, a vacina passa a ser aplicada em crianças e adolescentes entre 9 e 14 anos de idade, independentemente do sexo (BRASIL, 2022).

3.7 FATORES DE RISCO

As evidências sustentam uma ligação entre todos os tipos de câncer do colo do útero e o HPV. Entretanto, a mera presença do HPV não é um fator isolado no desenvolvimento desse tipo de neoplasia. Fatores como início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros e frequência das relações sexuais desempenham um papel associado ao HPV, contribuindo para o aumento dos casos de câncer cervical.

O câncer de colo de útero é o menos referenciado na literatura quanto à sua associação a fatores de risco relacionados ao trabalho, quando comparado com outros tipos de neoplasia (BRITO *et al.*, 2020).

Os fatores externos relacionados à formação desse carcinoma estão associados ao meio ambiente e aos hábitos de vida. Exposição a substâncias

cancerígenas em produtos químicos, a carcinógenos presentes no tabaco e poluição ambiental, são exemplos de fatores de risco externos que podem contribuir para o desenvolvimento do câncer (CHATURVEDI *et al.*, 2008).

Por outro lado, as causas internas estão relacionadas a fatores genéticos e hereditários, que predispõem algumas pessoas ao desenvolvimento do carcinoma. Algumas mutações genéticas específicas podem aumentar a predisposição ao câncer, o que se torna um fator relevante para o desenvolvimento de alguns tipos da doença, como o câncer de mama e o colorretal (KLEINERMAN *et al.*, 2006).

A carcinogênese química do tabaco é um processo multifacetado que envolve uma série de compostos carcinogênicos presentes na fumaça do tabaco. Deb e colaboradores (2018) afirmam que a fumaça do tabaco contém muitos compostos conhecidos por serem cancerígenos para os seres humanos. A exposição a esses compostos provoca alterações no DNA das células que levam ao desenvolvimento do câncer.

3.8 TABACO

O tabaco contém substâncias que podem causar câncer. Quando uma pessoa fuma, esses carcinógenos são inalados e podem ser transportados pelo sangue para diferentes partes do corpo, incluindo o colo do útero. Isso pode levar a danos no DNA das células cervicais, o que pode eventualmente levar ao desenvolvimento de câncer (ZHANG *et al.*, 2020).

A nicotina aumenta as concentrações de dopamina, preferencialmente no núcleo accumbens (DI CHIARA , 2000). Vilhena (2013) afirma que a nicotina tem a capacidade de produzir naturalmente vários resultados, incluindo diminuição da ansiedade, diminuição do apetite, melhora da concentração e perda de peso. Fumar cigarros é a principal causa de câncer de pulmão, bem como um fator contribuinte para doenças cardiovasculares e uma maior probabilidade de contrair infecções respiratórias causadas por vírus e bactérias. Além disso, o consumo excessivo de cigarros pode levar ao envelhecimento precoce e à impotência sexual masculina.

Fumantes passivos também correm o risco de desenvolver câncer de pulmão devido à fumaça tóxica exalada pelos fumantes (FENG *et al.*, 2017). A *Tobacco-Free Initiative* da Organização Mundial da Saúde lançou uma campanha em 2011 que destacou os efeitos adversos do uso do tabaco em jovens e adolescentes. Esses

efeitos incluem problemas de saúde de curto prazo, como dificuldades respiratórias, dependência de nicotina e maior probabilidade de uso de outras drogas. As consequências a longo prazo do tabagismo são ainda mais agravadas entre os jovens, pois a maioria deles continua fumando até a idade adulta.

De acordo com as descobertas de Maluf em 2017, as taxas de tabagismo diminuíram no Brasil e em outros países, incluindo China, Estados Unidos e Rússia. No entanto, as taxas de tabagismo ainda continua sendo uma grande preocupação.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 100 milhões de pessoas morreram devido ao tabaco no século XX. Paradoxalmente, é o único produto legal que causa a morte da metade de seus usuários regulares. Isto significa que de 1,3 bilhão de fumantes no mundo, 650 milhões vão morrer prematuramente por causa do cigarro (MALUF, 2017).

A lei brasileira de combate ao tabagismo é uma das mais rigorosas do mundo. Por exemplo, a Lei nº 9.294/96 impõe restrições ao uso e promoção de tabaco e bebidas alcoólicas. Somente cartazes, painéis e cartazes são permitidos para publicidade nos pontos de venda, não sendo permitida a participação de crianças ou adolescentes em tais anúncios.

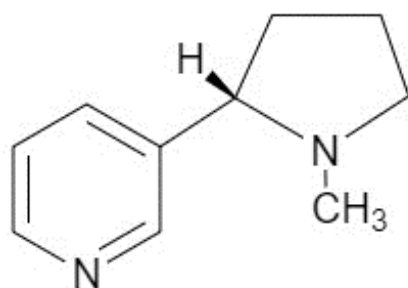
O tabagismo é um problema de saúde pública que atinge o mundo inteiro. Apesar das rígidas leis brasileiras em relação à venda de cigarros para menores de 18 anos, muitos menores ainda conseguem obter e consumir produtos derivados do tabaco. Na verdade, o cigarro costuma servir como porta de entrada para os jovens, apresentando-os a substâncias químicas viciantes antes de passarem a consumir drogas ilícitas, como maconha, crack e álcool, entre outras.

Os cigarros contêm diversas substâncias, como amidas, cetonas, álcoois, fenóis, nitritos e metais pesados, sendo a inalação da fumaça resultante da queima desses produtos, quer seja por fumantes ou não fumantes (tabagismo passivo), associada ao aumento do risco de desenvolvimento de várias patologias. Além disso, quando os cigarros são acesos, liberam alcatrão, que consiste em aproximadamente 40 substâncias cancerígenas, como arsênico, níquel, benzopireno, e materiais radioativos, incluindo polônio 210, carbono 14 e rádio 226 (COKER *et al.*, 2018). Tanto os fumantes ativos quanto os passivos inalam essas substâncias nocivas. O alcatrão também é responsável pelo amarelamento dos dentes e dedos dos fumantes, e pela

irritação dos órgãos respiratórios, que pode contribuir para o desenvolvimento de doenças como bronquite e enfisema pulmonar (GAO *et al.*, 2023).

3.8.1 Substâncias químicas

A nicotina (figura 3) é um alcalóide originário das plantas, com o tabaco sendo sua principal fonte. Sintetizada na raiz da planta de tabaco, a nicotina percorre o caule e atinge as folhas, utilizadas na produção do tabaco. Contudo, a quantidade de nicotina varia entre diferentes espécies de plantas (ROSEMBERG, 2003).

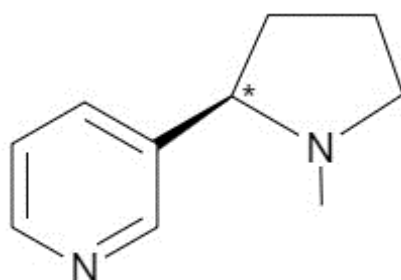


(S)-3-(1-methylpyrrolidin-2-yl)pyridine

Figura 3 - Estrutura química da Nicotina.

Fonte: Elaborado pela autora.

É considerada uma amina terciária constituída por anéis de piridina e pirolidina, com formas racêmicas estereoisoméricas de estruturas tridimensionais. Duas dessas substâncias, existem permanentemente no tabaco: A R-nicotina (figura 4) da qual, equivale a 90% do total, além de ser 100 vezes mais ativa farmacologicamente, e a S-nicotina (figura 5). Os estereoisômeros da nicotina variam de acordo com a planta do tabaco. Na nicotiana tabacum, por exemplo, estão os farmacologicamente importantes: nornicotirina (figura 6), N-metilanabasina nicotirina, miosina, nornicotina, anabasina e anabatina. A quantificação desses alcalóides são influenciados pelo tipo de tabaco, frequência e modo de fumar (ROSEMBERG, 2003).



(R)-3-(1-methylpyrrolidin-2-yl)pyridine

Figura 4 - Estrutura química da R-nicotina

Fonte: Elaborado pela autora.

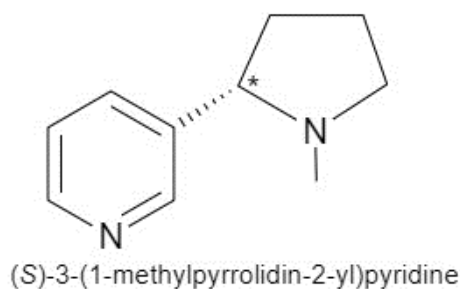


Figura 5 - Estrutura química da S-nicotina

Fonte: Elaborado pela autora.

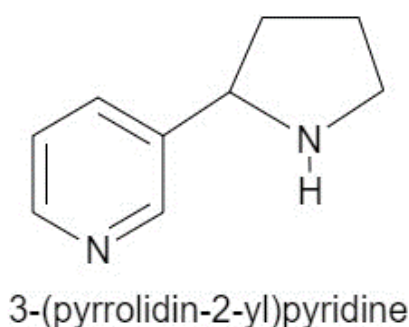


Figura 6 - Estrutura química da Nornicotina.

Fonte: Elaborado pela autora.

Após a primeira inalação, a nicotina entra no corpo e estimula o cérebro em apenas dez segundos, resultando em uma rápida sensação de gratificação, diminuição da ansiedade, aumento da capacidade cognitiva e aumento do foco (MARQUES *et al.*, 2001). A nicotina tem meia-vida de até duas horas, o que leva à vontade de fumar novamente pouco tempo depois (VILHENA, 2013).

Em atendimento à Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 46/2001, que dispõe sobre os riscos à saúde associados a essas substâncias, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabelece valores máximos para Nicotina, Alcatrão e Monóxido de Carbono em cigarros em 1mg, 10mg e 10mg respectivamente (ANVISA, 2001).

No tabaco, há componentes como as nitrosaminas (figura 7), que podem interferir no processo de cicatrização e no tratamento de lesões no colo do útero.

Essas nitrosaminas foram identificadas em tecidos cervicais por meio de exames microscópicos de lâminas, indicando sua capacidade de desencadear efeitos localizados e específicos, como a formação de neoplasias no colo do útero (BRITO *et al.*, 2020). O estudo sugere que a cotinina pode ser responsável por danificar o DNA cervical ao ativar nitrosaminas, substâncias altamente carcinogênicas (FENG, A. *et al.*, 2018).

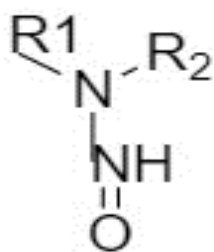
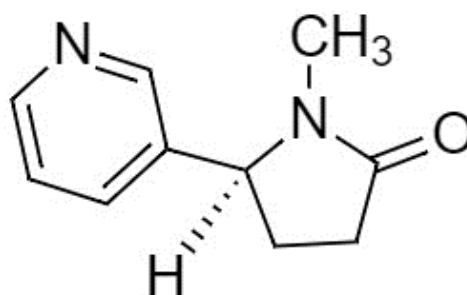


Figura 7 - Estrutura geral das Nitrosaminas.

Fonte: Elaborado pela autora.

A cotinina (figura 8), que é um metabólito ativo da nicotina, desempenha um papel na lesão do DNA, ativando nitrosaminas que prejudicam a função imunológica local. Isso influencia as citocinas que penetram nas células epiteliais cervicais e interagem sinergicamente com a patogênese do HPV. Esse fenômeno foi observado inclusive em fumantes passivas, nas quais a cotinina também foi detectada no muco (CHATZISTAMATIOU *et al.*, 2018).



(S)-1-methyl-5-(pyridin-3-yl)pyrrolidin-2-one

Figura 8 -Estrutura química da Cotinina.

Além de seu papel na dependência ao fumo, a nicotina e a cotinina têm sido implicadas na patogênese do câncer cervical. O estudo sugere que a cotinina pode ser responsável por danificar o DNA cervical ao ativar nitrosaminas, substâncias

altamente carcinogênicas (FENG *et al.*, 2018). Essa ação danosa ao DNA pode aumentar a vulnerabilidade das células epiteliais cervicais à infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) e contribuir para a progressão das lesões pré-cancerosas para o câncer cervical invasivo. Além disso, a nicotina também pode afetar a função imunológica local, o que pode influenciar a resposta do organismo à infecção pelo HPV e à progressão do câncer cervical (YUAN *et al.*, 2021).

Outros componentes carcinogênicos presentes no tabaco, como o benzopireno e a 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona, também causam danos ao DNA. Assim como a cotinina, esses agentes estão associados à imunossupressão, enfraquecendo as defesas naturais do colo do útero. Isso resulta na redução das células T auxiliares, células *natural killers* e imunoglobulinas na região de transformação do colo uterino, tornando-a mais suscetível à infecção pelo HPV (CHATZISTAMATIOU *et al.*, 2018).

Essas substâncias têm a capacidade de intensificar a produção do HPV nas células cervicais e promover a persistência do vírus na região (IARC, 2007).

Além disso, é importante destacar a conexão entre o tabagismo e uma maior incidência de mutações no gene supressor de tumor p53, bem como instabilidade genômica, incluindo mutações de transversão entre guanina e timina, além de alta frequência de micronúcleos e outras anomalias nucleares (PRATITI; MUKHERJEE, 2019). Ficou evidente que mulheres que fumam podem enfrentar um risco quatorze vezes maior de câncer cervical, especialmente aquelas com longos períodos de tabagismo, as quais estão mais suscetíveis a desenvolver a neoplasia (MESQUITA *et al.*, 2020).

O hábito de fumar exerce influência direta sobre a evolução natural da doença, variando de acordo com o grau de exposição ao tabaco (APPLEBY *et al.*, 2006). As substâncias químicas presentes no tabaco também mostraram impacto na amplificação do HPV nas células cervicais e na manutenção do vírus nessa região (UCHIMURA *et al.*, 2004; VELDHUIJZEN *et al.*, 2010; CASTANHEIRA *et al.*, 2021). Além desses efeitos, observou-se uma correlação entre o tabagismo e a redução das células de Langerhans e das células T auxiliares na zona epitelial escamosa de transformação do colo do útero, que desempenham um papel fundamental na defesa do epitélio (POPPE, *et al.*, 1995; KAPEU *et al.*, 2009).

O benzopireno é uma substância química pertencente ao grupo dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs) e é um dos compostos mais conhecidos e estudados presentes na fumaça do tabaco. Esta substância é formada durante a queima incompleta de materiais orgânicos, como o tabaco, e é encontrada em altas concentrações na fumaça do cigarro (HECHT, 2012). O benzopireno é considerado um potente agente carcinogênico e tem sido implicado em diversos tipos de câncer, incluindo o câncer cervical.

Os níveis elevados de benzopireno também influenciam o ciclo de vida do HPV, aumentando a expressão dos oncogenes E6 e E7. As proteínas E6 e E7, reconhecidas por seus efeitos oncogênicos, têm como alvos diversos reguladores negativos do ciclo celular, promovendo a manutenção estável dos epíssomos virais e estimulando células em diferenciação a reentrar na fase S (IARC, 2007).

A proteína E6 interage com pelo menos 14 proteínas, inibindo a ativação do apoptose celular, a perda de junções celulares e a alteração na rede de microfilamentos. Seu foco principal é o supressor de tumor p53, resultando em sua degradação, sendo essa atividade mais acentuada nos HPVs de alto risco (NETO, 2020). A proteína E7 interage com várias proteínas, incluindo supressores de tumor, fatores de transcrição e componentes da maquinaria epigenética. Essas interações podem resultar em alterações transcricionais e proliferação celular anormal, principalmente devido à associação com a proteína do retinoblastoma. É crucial destacar que apenas os subtipos de alto risco oncogênico dos papilomavírus humanos (HPVs) têm a capacidade de imortalizar queratinócitos humanos primários, ao contrário dos subtipos de baixo risco oncogênico (CAMARA *et al.*, 2008).

Estudos têm demonstrado que o benzopireno está relacionado à imunossupressão cervical, o que pode afetar a resposta imunológica local contra a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV), um fator crucial na formação do câncer cervical (YUAN *et al.*, 2021).

Outro aspecto relevante é que o benzopireno tem a capacidade de causar danos no DNA cervical, incluindo mutações genéticas que estão relacionadas à instabilidade genômica e ao desenvolvimento do câncer cervical (HECHT, 2012). Além disso, estudos têm sugerido que o benzopireno pode facilitar a síntese do HPV nas células cervicais, aumentando assim a persistência do vírus na região cervical e contribuindo para o processo de carcinogênese (LIU *et al.*, 2022).

A 4-(Metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK) (figura 9) é uma substância química presente na fumaça do tabaco e é classificada como uma nitrosamina, um grupo de compostos químicos altamente carcinogênicos. A NNK é formada durante a queima do tabaco e é um dos principais componentes que contribuem para os efeitos carcinogênicos da fumaça do cigarro (HECHT, 2012).

Estudos têm associado a NNK ao desenvolvimento do câncer cervical, indicando que a exposição a essa substância pode causar danos no DNA, promovendo mutações genéticas relacionadas à formação de lesões pré-cancerosas e ao subsequente desenvolvimento do câncer cervical invasivo (STEPANOV *et al.*, 2014). Além disso, a NNK demonstrou capacidade de induzir a proliferação celular e inibir a apoptose nas células cervicais, favorecendo o crescimento e a progressão do tumor cervical. Outra contribuição da NNK para a carcinogênese cervical é o aumento da expressão de genes associados à invasão e metástase, como MMP-2 e MMP9. Adicionalmente, a NNK interage com o vírus do papiloma humano (HPV), amplificando a atividade oncogênica do HPV e, assim, aumentando o risco de progressão das lesões pré-cancerosas para o câncer cervical invasivo (WANG *et al.*, 2019).

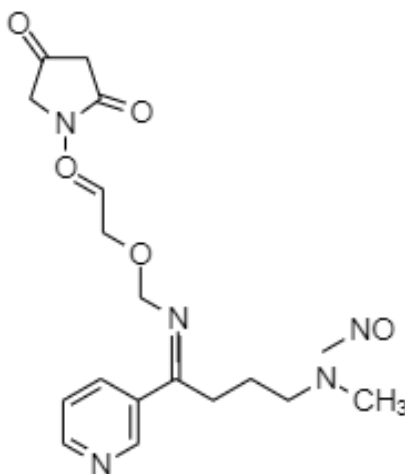


Figura 9 - Estrutura química da NNK

Fonte: Elaborada pela autora.

O alcatrão, (representado na figura 10) proveniente da destilação de materiais orgânicos como carvão, madeira ou petróleo, é uma complexa mistura de hidrocarbonetos aromáticos, alifáticos e heterocíclicos, destacando-se por sua coloração escura e viscosidade (MALINOWSKI, 2013).



Figura 10 - Imagem ilustrativa do alcatrão.

Fonte: OneClearvision. Disponível em: <https://www.istockphoto.com/br/portfolio/oneclearvision?mediatype=photography>. Acesso em: 15 jan. 2024.

O Alcatrão abrange uma diversidade considerável de compostos químicos, tanto orgânicos quanto inorgânicos conforme destacado por Larini em 1999. Uma mistura de substâncias comprovadamente cancerígenas, encontrado principalmente no fumo do tabaco e, portanto, está presente no cigarro e em sua fumaça segundo Moir e colaboradores (2008) e Pappas e colaboradores (2014). Possui origem principalmente na coqueria, onde ocorre o processo de coqueificação do carvão (LEE, K. et al., 2014).

Embora amplamente utilizado na indústria, especialmente na fabricação de materiais asfálticos para pavimentação, é crucial ressaltar sua categorização como uma substância tóxica e carcinogênica (PLANETA, 2005). Assim, ele é considerado um fator que relaciona o hábito de fumar com o câncer.

A Tabela 2 ilustra a composição típica do alcatrão, conforme proposto por Santos (2010):

Componente	Composição em massa %	Faixa de Temperatura de Destilação °C
Água Amoniacal	3% - 8%	-
Óleo leve	0,5% - 3%	Até 170
Óleos Médios (Fenoís, Cresóis, naftalenos)	10% - 16%	170 - 230

Óleos (metil, creosotos)	Pesados dimetil-nafatlenos,	7% - 10%	230 - 300
Piche (óleo pesado, carbonoso)		8% - 20%	300 - 400
Resíduos		55% - 60%	

Tabela 2 - Composição típica do alcatrão e temperatura de destilação.

Fonte: Santos, 2010, p. 23.

Além de danificar o DNA cervical, o alcatrão presente na fumaça do tabaco também pode comprometer a resposta imunológica local no colo do útero, tornando-o mais suscetível à infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV). Estudos têm evidenciado que a exposição ao alcatrão pode reduzir a atividade de células importantes do sistema imunológico, como as células *T helper*, que desempenham um papel fundamental na defesa do epitélio cervical contra agentes infecciosos, incluindo o HPV (HERRER *et al.*, 2015).

A redução da função imunológica local no colo do útero pode favorecer a infecção e a persistência do HPV, uma vez que as células *T helper* têm a capacidade de reconhecer e eliminar células infectadas pelo vírus. A supressão dessas células pelo alcatrão pode permitir que o HPV evite a detecção do sistema imunológico e se estabeleça no epitélio cervical, aumentando o risco de desenvolvimento de lesões pré cancerosas e câncer cervical (DOORBAR, 2016).

3.9 CÂNCER CERVICAL E TABAGISMO

O tabagismo é um fator de risco bem estabelecido para muitos tipos de câncer, incluindo o câncer cervical. Estudos têm mostrado uma ligação clara entre o tabagismo e o aumento do risco de desenvolver essa doença (BAE, 2020).

Existe uma associação positiva com fumantes e ex-fumantes, bem como uma associação linear crescente com o período de tabagismo e o número de cigarros fumados por dia. Quando comparado com mulheres fumantes, mulheres que pararam de fumar por pelo menos 10 anos tem metade do risco de desenvolver câncer cervical (ROURA *et al.*, 2014).

O tabagismo pode afetar o sistema imunológico, tornando mais difícil para o corpo combater infecções. Isso é particularmente relevante para o câncer cervical, pois a maioria dos casos é causada pelo vírus do papiloma humano (HPV). Se o sistema imunológico de uma pessoa não consegue eliminar o HPV, o vírus pode

causar alterações nas células do colo do útero que podem levar ao câncer (SIMEN-KAPEU *et al.*, 2020).

É possível que o tabagismo torne mais difícil para o corpo se recuperar de um tratamento para o câncer cervical. As mulheres que fumam tendem a ter piores resultados após o tratamento do que aquelas que não fumam (CDC., 2004; MENDES *et al.*, 2019; Cherell *et al.*, 2024).

A quantidade de tabaco consumida também parece desempenhar um papel no risco de câncer cervical. Estudos têm mostrado que o risco de câncer cervical aumenta com o número de cigarros fumados por dia e o número de anos que uma pessoa tem fumado (SIMEN-KAPEU *et al.*, 2020).

Um estudo taiwanês publicado em 2003 foi adicionado à crescente evidência dos efeitos do fumo passivo no câncer cervical ao comprovar que as mulheres expostas ao fumo passivo tiveram 2,73 vezes mais chances de desenvolver NIC do que as mulheres não expostas à fumaça ambiental do tabaco (AL-ZALABANI, 2020).

No Reino Unido, calcula-se que a neoplasia cervical relacionada ao ambiente de trabalho corresponda a 0,68% (intervalo de confiança de 95% - IC95% 0,03-2,13). A literatura enfatiza consistentemente que o uso do tabaco na forma de fumo é um fator de risco. Fumantes enfrentam um aumento considerável na probabilidade de desenvolver neoplasias. A manipulação do pó de fumo por profissionais é mencionada em contextos ligados à carcinogênese. Estudos apontam que o uso do tabaco está relacionado a taxas mais elevadas de neoplasias no colo uterino, mesmo quando a infecção por HPV é controlada. Especificamente, eletricitas, farmacêuticos, profissionais que lidam com tabaco, garçonetes e trabalhadores de lavanderias foram identificados em um estudo como mais suscetíveis ao desenvolvimento de câncer de colo do útero. Essa correlação destaca a importância da exposição ocupacional ao tabaco como um fator de risco específico para o câncer cervical, fortalecendo a relação entre o tabaco e o aumento do risco de diversos tipos de neoplasias.

De acordo com o relatório do INCA de 2002, se os atuais padrões de consumo de tabaco continuarem, o número de mortes relacionadas a ele deverá aumentar para 10 milhões anualmente até 2030 (BRASIL, 2011).

Depois de avaliar oito estudos de caso-controle conduzidos pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), foi determinado que as mulheres que fumam ou fumaram no passado têm um risco elevado de desenvolver câncer e

NIC (PLUMMER *et al.*, 2016). Apesar desses achados, não há explicação clara para esse efeito em nível biológico. No entanto, estudos detectaram altas concentrações de potenciais carcinógenos do tabaco no muco cervical de mulheres fumantes (PROCOPZYK *et al.*, 1997; MELIKIAN *et al.*, 1999). Além disso, esses carcinógenos podem contribuir para danos ao DNA em células epiteliais, particularmente naquelas infectadas por cepas de HPV de alto risco (HR-HPV). O funcionamento dos genes supressores de tumor p53 e pRb pode ser alterado por esses carcinógenos (TROTIER *et al.*, 2006).

A redução de células de Langherans pode facilitar a formação de lesões virais, que podem desencadear os primeiros estágios do desenvolvimento do câncer cervical. Sem essa redução, o processo de carcinogênese levaria muito mais tempo para se desenvolver, reduzindo o risco de câncer cervical para fumantes. Segundo Lion, a eliminação do tabagismo teria um impacto na redução da incidência do câncer, superando qualquer outra medida preventiva (LION, 2008).

O tabagismo passivo, que ocorre quando uma pessoa inala a fumaça do tabaco de outra pessoa, também pode aumentar o risco de câncer cervical. Estudos têm mostrado que as mulheres que são expostas ao tabagismo passivo têm um risco maior de desenvolver câncer cervical do que aquelas que não são (ZHANG *et al.*, 2020).

4 CONCLUSÃO

Na presente monografia, explorou-se de maneira abrangente a relação perigosa entre o tabagismo e o índice de câncer de colo do útero. Ao longo deste estudo, tornou-se evidente que o tabaco, em suas diversas formas, representa um fator de risco para o desenvolvimento deste tipo específico de neoplasia. Os dados analisados demonstram uma correlação alarmante entre o uso do tabaco e taxas elevadas de incidência de câncer cervical, mesmo quando considerados outros fatores de risco, como a infecção por HPV.

A importância dessas informações reside não apenas na confirmação da associação entre o tabagismo e o câncer de colo do útero, mas também na conscientização da sociedade e profissionais de saúde sobre os impactos prejudiciais dessa prática.

Como perspectiva, a monografia ressalta a promoção de ambientes livres de tabaco, programas de abandono do hábito e a integração de estratégias de rastreamento e tratamento são elementos essenciais para mitigar os impactos dessa relação prejudicial. Em resumo, as informações obtidas neste estudo fornecem uma base sólida para o desenvolvimento de políticas de saúde eficazes, destacando o papel essencial dos farmacêuticos na prevenção e controle do câncer de colo do útero relacionado ao tabagismo.

Além disso, os resultados apresentados reforçam a necessidade urgente de intervenções direcionadas aos fumantes, com ênfase na participação ativa dos farmacêuticos no fornecimento de suporte e aconselhamento. Campanhas educativas, políticas de saúde pública e medidas preventivas são cruciais para reduzir a incidência de câncer de colo do útero associado ao tabagismo, com os farmacêuticos desempenhando um papel orientador fundamental.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, E. Pró-Onco 10 anos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 4, out./dez. 1997.

AL-ZALABANI, A. H. Cancer incidence attributable to tobacco smoking in GCC countries in 2018. *Tobacco Induced Diseases*. V. 18. March, 2020.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC 46/01**. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2001/rdc0046_28_03_2001.html.

Acesso em: 15. dez. 2023.

APPLEBY, P. et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. **Int J Cancer**. Mar 15;118(6):1481-95, 2006.

ARBYN, M. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. **The Lancet Global Health**, v. 8, n. 2, p. e191-e203, 2020.

ARBYN, M. et al. Long term outcomes for women treated for cervical **precancer**. **BMJ (Online)**, v. 348, n. January, p. 9–10, 2014.

ARÓFOLO, A. et al. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 4, p. 491–505, 2004.

BAE, J. The effect of smoking on cervical cancer: A meta-analysis. **Journal of Gynecologic Oncology**, [S.l.], v. 31, n. 3, p. e40, 2020.

BARBOSA, I. et al. Desigualdades regionais na mortalidade por câncer de colo de útero no Brasil: tendências e projeções até o ano 2030. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 253-262, 2016.

BARROS A. L. S. *et al.* **Caderno de referência 1: Citopatologia Ginecológica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BHATLA, N. *et al.* Cancer of the cervix uteri. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics**, v. 152, n. 2, p. 121-132, 2023. Disponível em: <http://arxiv.org/abs/2102.13066v1>. Acesso em: 13 jun. 2023.

BIBBO, M.; WILBUR, D. C. **Comprehensive Cytopathology**. 4. ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2015.

BRASIL. **Assistência integral à saúde da mulher: bases de ação programática**. Brasília: Ministério da Saúde, 1984

BRASIL. **Ciências da Natureza, Matemática e suas Tecnologias: Parâmetros Curriculares Nacionais**. Brasília: MEC/SEMTEC, 2000.

BRASIL. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Coordenação de Prevenção e Vigilância.** 2. ed. rev. atual. Rio de Janeiro, 2016.

BRASIL. **Diretrizes operacionais dos Pactos pela Vida, em Defesa do SUS e de Gestão.** Brasília, 2006.

BRASIL. **Instrução Normativa Referente ao Calendário Nacional de Vacinação - 2022.** Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL. **O que é o câncer. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer.** Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022.** Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. **VIGITEL - Brasil 2020: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico.** Brasília: Ministério da saúde, 2021.

BRITO-MARCELINO, A. et al. Cervical cancer related to occupational risk factors: Review. *Revista Brasileira de Medicina do Trabalho*, v. 18, n. 1, p. 103–108, 2020.

BRUNI, L. et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 7, p. e918-e926, 2019.

BUSKWOFIE, A. et al. A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. **Journal of the National Medical Association**, v. 112, n. 2, p. 229–232, 2020.

CAMARA, G. N. N. L. *et al.* Os papilomavírus humanos – HPV: histórico, morfologia e ciclo biológico. **Universitas: Ciências da Saúde**. v. 1, n. 1, p. 502, 2008.

CARVALHO, M. C. DE M. P.; QUEIROZ, A. B. A. Lesões precursoras do câncer cervicouterino: evolução histórica e subsídios para consulta de enfermagem ginecológica. **Escola Anna Nery**, v. 14, n. 3, p. 617–624, 2010.

CASTANHEIRA, C. P. *et al.* Microbiome and Cervical Cancer. **Pathobiology**, v. 88, n. 2, p. 187–197, 2021.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses: United States, 2000–2004.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep.2008.

CERQUEIRA, Raisia Santos et al. Controle do câncer do colo do útero na atenção primária à saúde em países sul-americanos: revisão sistemática. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 46, p. e107, 2023.

CHARELL, C. *et al.* Abandono do tabagismo pelo status de tratamento do câncer entre sobreviventes ao câncer do colo do útero. 2024 Feb 10:S0749-3797(24)00043-6. DOI: 10.1016/j.amepre.2024.02.004. **PMID: 38342477.**

CHATURVEDI, A. K. *et al.* Incidence trends for human papillomavirus-related and-unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. **Journal of Clinical Oncology**, 26(4), 612-619, 2008.

CHATZISTAMATIOU, K. *et al.* Cigarette smoking promotes infection of cervical cells by high-risk human papillomaviruses, but not subsequent E7 oncoprotein expression. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 2, 2018.

DANAEI, G. *et al.* Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. **The Lancet**, v. 366, n. 9499, p. 1784-1793, 2005.

DA SILVA MOREIRA, A.; DA SILVA ANDRADE, E. G. A importância do exame papanicolau na saúde da mulher. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 1, n. Esp 3, p. 267-271, 2018.

DA SILVA FERREIRA, E. *et al.* Os motivos de não-adesão ao exame preventivo de câncer de colo uterino e ações educativas em uma região marajoara. **Enfermagem Brasil**, v. 19, n. 2, 2020.

DA SILVA, D. C. A. **Câncer do colo do útero e seus fatores de risco.** (Especialização). Curso de Especialização em Saúde da Família, Instituto de Ciências da Saúde - ICS, Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Redenção, 2018

DE OLIVEIRA A. *et al.* Análise Hispatológica do adenocarcinoma invasivo de colo uterino: Relato de caso. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, 2019.

DEB, A. *et al.* Social bots for online public health interventions. In: **2018 IEEE/ACM International Conference on Advances in Social Networks Analysis and Mining (ASONAM)**. IEEE, 2018. p. 1-4.

DERCHAIN, S. F. M.; LONGATTO FILHO, A.; SYRJANEN, K, J. Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 27, p. 425-433, 2005.

DI CHIARA, G. Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. **European journal of pharmacology**, v. 393, n. 1-3, p. 295-314, 2000.

DIZ, M. D. P. E.; MEDEIROS, R. B. Câncer de colo uterino—fatores de risco, prevenção, diagnóstico e tratamento. **Revista de Medicina**, v. 88, n. 1, p. 7-15, 2009.

DOORBAR, J. Model systems of human papillomavirus-associated disease. **The Journal of pathology**, v. 238, n. 2, p. 166-179, 2016.

DUARTE, S. J. H. *et al.* Fatores de risco para câncer cervical em mulheres assistidas por uma equipe de saúde da família em Cuiabá/MT. **Ciencia y Enfermería**, v. 17, n. 1, 2011.

DUNN, S. *et al.* Improved adherence to colposcopy through nurse-led telephone counselling and multifaceted patient support. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 35, n. 8, p. 723-729, 2013.

FENG, R. *et al.* Role of active and passive smoking in high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. **Journal of gynecologic oncology**, v. 28, n. 5, 2017.

FERLAY, J. *et al.* Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2020.

FERREIRA, M. DE C. M. *et al.* Detecção precoce e prevenção do câncer do colo do útero: conhecimentos, atitudes e práticas de profissionais da ESF. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, n. 6, p. 2291-2302, 2022.

FRIGO, L. F.; ZAMBARDA, S. O. Câncer do colo de útero: efeitos do tratamento. **Cinergis**, v. 16, n. 3, p. 164-8, 2015.

GABRIELLI, S. *et al.* Cervical cancer prevention in Senegal: An international cooperation project report. **Acta Biomedica**, v. 89, n. 6, p. 29–34, 2018.

GAO, Y. *et al.* Rastreamento, incidência e mortalidade do câncer de colo de útero no estado do Rio Grande do Norte no período de 2015. **Aleph**, v. 87, n. 1, p. 149–200, 2023.

GIRIANELLI, V. R.; GAMARRA, C. J.; AZEVEDO E SILVA, Gulnar. Disparities in cervical and breast cancer mortality in Brazil. **Revista de saúde pública**, v. 48, p. 459-467, 2014.

GOMES, C. L. *et al.* Epidemiologia do câncer cervical no Brasil: uma revisão integrativa. **Journal of Nursing and Health**, v. 12, n. 2, p. 0–2, 2022.

GUVENC, G. *et al.* Effectiveness of nursing interventions to increase pap smear test screening. **Res Nurs Health**, v. 36, n. 2, p. 146-157, 2013.

HECHT, S. S. Lung carcinogenesis by tobacco smoke. **International Journal of Cancer**, v.131, n. 12, p. 2724-2732, 2012.

HERFS, M. *et al.* A novel blueprint for “top down” differentiation defines the cervical squamocolumnar junction during development, reproductive life, and neoplasia. **The Journal of Pathology**, v. 229, n. 3, p. 460–468, 2013.

HERRERO, Ana *et al.* Small molecule inhibition of ERK dimerization prevents tumorigenesis by RAS-ERK pathway oncogenes. **Cancer cell**, v. 28, n. 2, p. 170-182, 2015.

INCA. Câncer do colo de útero. **Portal Gov.Br**. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/colo-do-utero>. Acesso em: 23 jan. 2023.

INCA. Estatísticas do câncer. Mortalidade. Atlas da Mortalidade por Câncer. **Portal Gov.Br** Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo10/consultar.xhtml>. Acesso em: 22 abr. 2023.

INCA. **Estimativa 2008: incidência do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro (RJ): INCA, 2007.

INCA. Política Nacional de Atenção Oncológica – Portaria nº 2439/05. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2005/prt2439_08_12_2005.html; Acesso em: 23 jan. 2023.

INSTITUTOS NACIONAIS DE SAÚDE (EUA); Estudo Curricular de Ciências Biológicas. NIH Curriculum Supplement Series [Internet]. Bethesda (MD): Institutos Nacionais de Saúde (EUA); 2007. Entendendo o Câncer. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20362/>. Acesso em: 15 jan. 2023.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER et al. Human papillomaviruses. **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans**, v. 90, 2006.

JAIN, Manisha A.; LIMAIEM, Faten. Cervical Squamous Cell Carcinoma. **National Center for Biotechnology Information**. Bethesda, MD, USA, 2022.

JESUS, C.; CANSADO, G. O câncer do colo do útero. **Saúde dos vales**, [S.l.], v. 2, n. 2, p. Z, 2021. Disponível em: <https://revista.unipacto.com.br/index.php/rsv/article/view/156/151>. Acesso em: 04 jan. 2024.

JOSEFSSON, A. M. *et al.* Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. **The Lancet**, v. 355, n. 9222, p. 2189-2193, 2000.

KAPEU, A. S. *et al.* Is smoking an independent risk factor for invasive cervical cancer? A nested case-control study within Nordic biobanks. **American Journal of Epidemiology**, v. 169, n. 4, p. 480–488, 2009.

KIERSZENBAUM, Abraham L.; TRES, Laura. **Histology and Cell Biology: an introduction to pathology**. 4. ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2016.

KIM, J. Y. *et al.* Secondhand smoke exposure, diabetes, and high BMI are risk factors for uterine cervical cancer: a cross-sectional study from the Korea national health and nutrition examination survey (2010-2018). **BMC Cancer**, v. 21, n. 1, p. 1-9, 2021.

KLEINERMAN, R. A. *et al.* Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. **Journal of the National Cancer Institute**, 98(1), 21-31, 2006.

KUDELA, E. *et al.* Determination of malignant potential of cervical intraepithelial neoplasia. **Tumor Biology**, v. 37, n. 2, p. 1521–1525, 2016.

KUIAVA, V.A.; CHIELLE, E.O. Epidemiology of cervix cancer in Brazil (2005-2015): study of mortality and hospital intervention rates. **Archives in Biosciences & Health**, p. 45-60, 2019.

LARINI, L. **Toxicologia dos Praguicidas**. São Paulo: Manole, 1999.

LEA, J. S.; LIN, K. Y. Cervical Cancer. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 39, n. 2, p. 233–253, 2012.

LEE, K.; LIM, H.; KIM, H. A study of the status of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in relation to its metabolites among workers in a Korean chemical factory. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, p. 4809-4818, 2014.

LES, H. P. V. Câncer de Colo Uterino Câncer de colo do útero. v. 4, p. 27–31, 2007.

LION, E. A. Tabagismo e saúde feminina. Rio de Janeiro: ACTBR, 2008. Disponível: https://actbr.org.br/uploads/arquivo/213_TABAGISMO_E-SAÚDE_FEMININA_FINAL.pdf. Acesso em: 22 abr. 2023.

LIU, W. *et al.* CVM-Cervix: A hybrid cervical Pap-smear image classification framework using CNN, visual transformer and multilayer perceptron. **Pattern Recognition**, v. 130, p. 108829, 2022. Disponível em: <http://arxiv.org/abs/2206.00971v1>. Acesso em: 30 abri. 2023.

LOMBARDI, E. M. S. *et al.* O tabagismo e a mulher: riscos, impactos e desafios. **Jornal brasileiro de pneumologia**, v. 37, p. 118-128, 2011.

LUIZAGA, C. T. DE M. *et al.* Mudanças recentes nas tendências da mortalidade por câncer de colo do útero no Sudeste do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 57, n. 1, p. 25, 2023.

LUYTEN, A. *et al.* Utility and reproducibility of the international federation for cervical pathology and colposcopy classification of transformation zones in daily practice: a multicenter study of the german colposcopy network. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 19, n. 3, p. 185-188, 2015.

MACIE, S. *et al.* Synteza i aktywność biologiczna nowych analogów tiosemikarbazonowych chelatorów żelaza. **Uniwersytet śląski**, v. 7, n. 1, p. 343–354, 2013.

MACIEL, S. S. S. V. *et al.* Mortalidade por câncer de colo do útero em Regionais. **Revista da AMRIGS**, v. 55, n. 1, p. 11-19, 2011.

MADLI, F. et al. Predictive factors associated with survival rate of cervical cancer patients in Brunei Darussalam. **Brunei International Medical Journal**, v. 15, n. 1, p. 125–132, 2019.

MALINOWSKI, S.A. **Pintura em ambientes imersos de usinas hidrelétricas utilizando tintas livres de alcatrão de hulha**. Dissertação (Curso de Desenvolvimento de Tecnologia) - Instituto de Engenharia do Paraná, Curitiba, 2012.

MALUF, F. O tabagismo no mundo e no Brasil. **Veja**, <https://veja.abril.com.br/coluna/letra-de-medico/o-tabagismo-no-mundo-e-no-brasil#:~:text=Estima%2Dse%20que%20um%20em,relacionadas%20%C3%A9%20a%20mais%20frequente>. Acesso em: 10 abr. 2023.

MAO, Y. *et al.* The exocyst functions in niche cells to promote germline stem cell differentiation by directly controlling EGFR membrane trafficking. **Development**, v. 146, n. 13, 2019.

MARQUES, A. *et al.* Consenso sobre o tratamento da dependência de nicotina. **Revista Brasileira Psiquiatria**, v. 23, n. 4, p. 200-214, dez. 2001
MARTINS, N. V.; RIBALTA, J. C. L. Patologia do trato genital inferior diagnóstico e tratamento, colposcopia, cito-histopatologia. **Biologia molecular**, CAF-LASER. [s.l.] Roca, 2005.

MATTIUZZI, C.; LIPPI, G. Current Cancer Epidemiology. **Journal of Epidemiology and Global Health**, v. 9, n. 4, p. 217, 1 dez. 2019.

MCCREDIE, M. R. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. **The Lancet Oncology**, v. 9, n. 5, p. 425–434, 2008.

MEIRA, K. C. *et al.* Analysis of the effects of the age-period-birth cohort on cervical cancer mortality in the Brazilian Northeast. **PloS one**, v. 15, n. 2, 2020.

MELIKIAN, A. A. *et al.* Identification of benzo [a] pyrene metabolites in cervical mucus and DNA adducts in cervical tissues in humans by gas chromatography-mass spectrometry. **Cancer letters**, v. 146, n. 2, p. 127-134, 1999.

MELO, S. C. C. S. *et al.* Alterações citopatológicas e fatores de risco para a ocorrência do câncer de colo uterino. **Revista gaúcha de enfermagem**, v. 30, p. 602-608, 2009.

MENDES, L. C. *et al.* Atividades educativas estimulando o autocuidado e prevenção do câncer feminino. **Rev. enferm. atenção saúde**, p. 140-147, 2017.

MENDONÇA, V. G. *et al.* Mortalidade por câncer do colo do útero: características sociodemográficas das mulheres residentes na cidade de Recife, Pernambuco. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 30, p. 248-255, 2008.

DE MESQUITA, A. D. et al. Conhecimentos, atitudes e práticas de mulheres frente ao exame preventivo do câncer do colo uterino/Knowledge, attitudes and practices of

women in the face of preventive cervical cancer test/Conocimiento, actitudes y practicas de mujeres en la cara. **Journal Health Npeps**, v. 5, n. 1, p. 261-275, 2020.

MILLS, S. E. **Histology for pathologists**. 4. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

MOIR, D. *et al.* A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. **Chemical research in toxicology**, v. 21, n. 2, p. 494-502, 2008.

MONTEIRO, I. *et al.* Implicações do tabagismo sobre o sistema imune Implications of smoking on the immune system. **Interdisciplinar**, n. 4. v. 2, 2018.

MUKHOPADHYAY, S.; NANDAN, S.; KURMI, I. Multiclass Classification of Cervical Cancer Tissues by Hidden Markov Model. **arXiv preprint arXiv:1512.06014**, 2015.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NCBI/US). Understanding Cancer. Curriculum Study. NIH Curriculum Supplement Series. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20362/>. Acesso em: 28 abr. 2023.

NAYAR, R.; WILBUR, D. C. **The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes**. 3 ed. Springer, 2015.

NETO, J. C. S. **Citologia Clínica do trato genital feminino**. Thieme Revinter, 2020.

ONOFREG. B. M. *et al.* 9p21 Deletion in the diagnosis of malignant mesothelioma in serous effusions additional to immunocytochemistry, DNA-ICM, and AgNOR analysis. **Cancer Cytopathology**, v. 114, n. 3, p. 204-215, 2008.

ORGANIZAÇÃO DA SAÚDE PAN-AMERICANA. Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 23 jan. 2023

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Novas recomendações de rastreios e tratamentos para prevenir o câncer de colo de útero. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/6-7-2021-novas-recomendacoes-rastreio-e-tratamento-para-prevenir-cancer-do-colo-do-utero>> Acesso em: 2 mai. 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. O que é câncer. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 2 mai. 2023.

PANZETTI, T.M.N. *et al.* Perfil das pesquisas de enfermagem sobre qualidade de vida de mulheres com câncer de colo uterino. **J. Health Biol Sci**. v.7(3), p. 271-276. 2019.

PAPPAS, R. S. *et al.* Toxic metal concentrations in mainstream smoke from cigarettes available in the USA. **J Anal Toxicol**, v. 38, n. 4, p. 204-211, 2014.

PHOULADY, H. A.; MOUTON, P. R. A new cervical cytology dataset for nucleus detection and image classification (Cervix93) and methods for cervical nucleus detection. **arXiv preprint arXiv:1811.09651**, 2018.

- PITOT, H. C. The molecular biology of carcinogenesis. **Cancer**, v. 72, n. S3, p. 962-970, 1993.
- PLANETA, C. S.; CRUZ, F. C. Neurophysiological basis of tobacco dependence. **Archives of Clinical Psychiatry** (São Paulo), v. 32, p. 251-258, 2005.
- PLUMMER, M. *et al.* Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. **The Lancet Global Health**, v. 4, n. 9, p. e609-e616, 2016.
- POPPE, W. *et al.* Tobacco Smoking Impairs the Local Immunosurveillance in the Uterine CervixAn Immunohistochemical **Study. Gynecologic and obstetric investigation**, v. 39, n. 1, p. 34-38, 1995.
- PRATITI, R.; MUKHERJEE, D. Epidemiology and adverse consequences of hookah/waterpipe use: a systematic review. **Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents)**, v. 17, n. 2, p. 82-93, 2019.
- PROKOPCZYK, B. *et al.* Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 89, n. 12, p. 868-873, 1997.
- RAHAMAN, M. M. *et al.* DeepCervix: A deep learning-based framework for the classification of cervical cells using hybrid deep feature fusion techniques. **Computers in Biology and Medicine**, v. 136, p. 104649, 2021.
- RIBEIRO, C. M. *et al.* Parameters for programming line of care procedures for cervical cancer in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, 2019.
- ROSEMBERG, J. **Nicotina: droga universal**. São Paulo: SES/CVE, 2003.
- ROURA, E. *et al.* Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. **International Journal of Cancer**, v. 135, n. 2, p. 453–466, 2014.
- SANTOS, A.R. L. *et al.* Caracterização e tratabilidade biológica dos efluentes líquidos gerados em cabines de pintura de uma indústria moveleira. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 15, p. 357-366, 2010.
- SANTOS, U. M.; SOUZAB, S. E. B. Papanicolau: diagnóstico precoce ou prevenção do câncer cervical uterino? **Revista Baiana de Saúde Pública**, v.37, n.4, p.941-951, 2013.
- SELLORS, J. W.; SANKARANARAYANAN, R. **Colposcopia e tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical: manual para principiante**. Centro Internacional de Pesquisas sobre o Câncer, 2004.

SELLORS, J. W.; SANKARANARAYANAN, Rengaswamy. **Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginner's manual**. Diamond Pocket Books (P) Ltd., 2003.

SIEGEL, R. L. *et al.* Cancer statistics, 2022. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 72, n. 1, p. 7-33, 2022.

DA SILVA, A. C. B.; GUIMARÃES, A. P. A.; DA TRINDADE, E. L. Perfil citopatológico dos exames preventivos do câncer de colo de útero realizados no estado do Pará no período de 2017 a 2020. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n. 1, p. e11672-e11672, 2023.

SILVA, K. B. *et al.* Integralidade no cuidado ao câncer do colo do útero: avaliação do acesso. **Revista Saúde Pública**, v.48, n.2, p.240-248, 2014.

SIMEN-KAPEU, A. *et al.* Smoking impairs human papillomavirus (HPV) type 16 and 18 capsids antibody response following natural HPV infection. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, 2020.

SINGH, I. **Inderbir Singh's textbook of human histology**. 7. ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Private Limited, 2014.

SOARES, M. B. O.; SILVA, S. R. Análise de um programa municipal de prevenção do câncer cérvico-uterino. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.63, n.2, p.177-82, Brasília, 2010.

SOOD, T. Recent trends and analysis of Generative Adversarial Networks in Cervical Cancer Imaging. **arXiv preprint arXiv:2209.12680**, 2022.

WILD, C. **World cancer report 2014**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2014.

SOUSA, A. M. V. DE *et al.* Mortalidade por câncer do colo do útero no estado do Rio Grande do Norte, no período de 1996 a 2010: tendência temporal e projeções até 2030. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 2, p. 311–322, 1 abr. 2016.

SPECK, N. M. G. *et al.* Cervical cancer screening in young and elderly women of the Xingu Indigenous Park: evaluation of the recommended screening age group in Brazil. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 13, p. 52-57, 2015.

STEPANOV, I. *et al.* Carcinogenic tobacco-specific N-nitrosamines in US cigarettes: three decades of remarkable neglect by the tobacco industry. **Tobacco control**, v. 21, n. 1, p. 44-48, 2012.

SUH, D. H. *et al.* Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2017. **Journal of Gynecologic Oncology**, v. 29, n. 2, p. 1–18, 2018.

SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

TEIXEIRA, J. C. *et al.* Incidence rates and temporal trends of cervical cancer relating to opportunistic screening in two developed metropolitan regions of Brazil: a population-based cohort study. **São Paulo Medical Journal**, v. 137, p. 322-328, 2019.

TROTTIER, H.; FRANCO, E. L. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. **Vaccine**, v. 24, p. S4-S15, 2006.

UCHIMURA, N. S. *et al.* Os efeitos do tabagismo na densidade das células de Langerhans do colo uterino. *Acta Scientiarum*. **Health Sciences**, v. 26, n. 2, p. 369-373, 2004.

VELDHUIJZEN, N. J. *et al.* Factors affecting transmission of mucosal human papillomavirus. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 10, n. 12, p. 862–874, 2010.

VILHENA, T. R. F. **Fatores que influenciam o tabagismo entre adolescentes escolares no município de Macapá-AP**. Macapá: UNIFAP, 2013.

WANG, X.; HUANG, X.; ZHANG, Y. Involvement of human papillomaviruses in cervical cancer. **Frontiers in microbiology**, v. 9, p. 2896, 2018.

WANG, Y. *et al.* Bone marrow sparing for cervical cancer radiotherapy on multimodality medical images. **arXiv preprint arXiv:2204.09278**, 2022

WANG, Y. *et al.* The influence of smoking on the prognosis of cervical cancer patients. **arXiv preprint arXiv:2204.09278**, 2023.

WILLIAMS, N. L. *et al.* Adenocarcinoma of the Cervix: Should We Treat It Differently? **Current Oncology Reports**, v. 17, n. 4, p. 17, 2015.

YUAN, Y. *et al.* HPV post-infection microenvironment and cervical cancer. **Cancer Letters**, v. 497, p. 243–254, 2021.

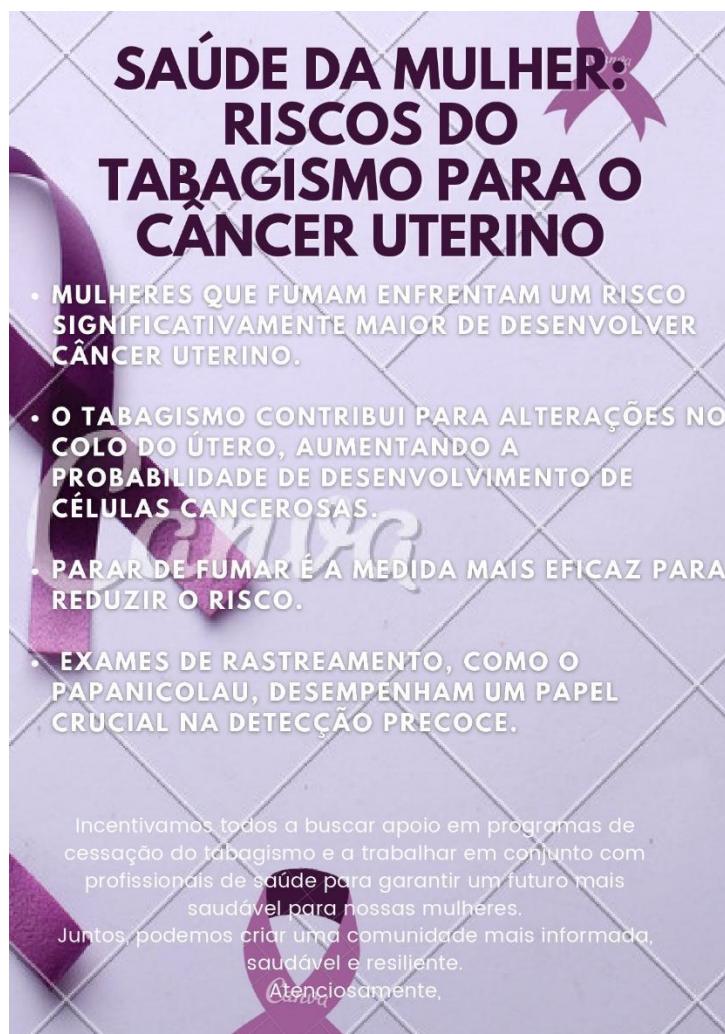
SALINA ZHANG, B. S.; BATUR, P. Human papillomavirus in 2019: An update on cervical cancer prevention and screening guidelines. **Cleveland Clinic journal of medicine**, v. 86, n. 3, p. 173, 2019.

ZHANG, S. *et al.* Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. **Chinese Journal of Cancer Research**, v. 32, n. 6, p. 720, 2020.

LIU, X. *et al.* Smoking and smoking cessation in relation to risk of diabetes in Chinese men and women: a 9-year prospective study of 0- 5 million people. **The Lancet Public Health**, v. 3, n. 4, p. e167-e176, 2018.

ZHOU, Z. *et al.* Multi-objective radiomics model for predicting distant failure in lung SBRT. **Physics in Medicine & Biology**, v. 62, n. 11, p. 4460, 2017.

6 ANEXOS



Panfleto informativo de distribuição para a comunidade.