

## HISTÓRICO, EVOLUÇÕES, ETIOLOGIA E DESCOBERTAS

---

*Data de aceite: 02/07/2024*

**Mariana Maria Pereira Cintra Farias  
Carvalho**

**Ana Carolinne Alves do Nascimento**

**Kaline Malu Gerônimo Silva dos Santos**

**Wanderlei Barbosa dos Santos**

O câncer de colo de útero apresenta-se como uma importante questão de saúde pública, refletindo altos índices de mortalidade e configurando-se entre as principais neoplasias que acometem as mulheres no Brasil e no mundo (BRASIL, 2013; GUIMARÃES, 2019).

A história da identificação do câncer advém do antigo Egito, onde foram encontrados registros de casos de tumores na região do colo do útero, e apenas no século XIX, o ginecologista alemão Georg Papanicolaou desenvolveu uma técnica de raspagem celular conhecida como teste de Papanicolaou, que tornou possível detectar células anormais no colo do útero (PAPANICOLAU, 2019).

Com o crescimento da utilização e reconhecimento do método de

Papanicolaou devido a seu baixo custo e não invasividade, consolidou-se uma combinação de três métodos de rastreamento do câncer de colo do útero: citologia, colposcopia e biópsia (MEDRADO; LOPES, 2023).

Após realizado o exame citopatológico descrito por Papanicolaou, em caso de anormalidades, a paciente era encaminhada para a colposcopia, cujo método permitia visualização da cérvix a fim de identificar qualquer anomalia que posteriormente era enviada para biópsia, visando a um diagnóstico preciso e permitindo-se constituir as primeiras campanhas de rastreamento da doença, em nível nacional e internacional (MEDRADO; LOPES, 2023).

No Brasil, o movimento de controle do câncer de colo de útero ocorreu em meados da década de 40, por meio das ações de citologia e colposcopia. No entanto, somente entre 1972 e 1975, o Ministério da Saúde desenvolveu o Programa Nacional de Controle do Câncer, para os cânceres no geral, mas com

enfoque no rastreamento e prevenção do câncer de colo de útero (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2016).

Partindo dessa premissa, um dos marcos iniciais e de grande importância para a assistência à mulher no Brasil, se deu com o lançamento do Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher (PAISM), em 1984, que propunha a implementação de ações educativas e preventivas, além do diagnóstico, tratamento e recuperação do câncer de colo e útero e mama nos serviços básicos de saúde (BRASIL, 2004).

Em 1986, o Programa de Oncologia do Instituto Nacional de Câncer (Pro-Onco) foi instituído objetivando a implantação de ações na esfera nacional para informação, prevenção e diagnóstico do câncer. A partir disso, foi elaborado pelo programa o projeto “Expansão da Prevenção e Controle do Câncer Cervicouterino”, que visava, dentre outras finalidades, à ampliação da rede de coleta de material citopatológico e a articulação das redes de atenção à saúde nas esferas primária, secundária e terciária para o tratamento (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2016).

Por conseguinte, em setembro de 1995, o Ministério da Saúde compreendeu a necessidade de um programa de contexto nacional, com o objetivo de controlar o câncer cervical. Dessa forma, uma equipe técnica do Ministério da Saúde, em parceria com órgãos nacionais e internacionais, elaborou um estudo piloto que, posteriormente, financiou o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2016).

A primeira iniciativa do Ministério da Saúde começou em 1997, chamada de Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero (PNCCCU). Em seguida, o Instituto Nacional de Câncer (Inca) desenvolveu um projeto em fase de testes, com foco na oferta do exame de Papanicolau. Ao longo dos anos, o projeto evoluiu em questões relacionadas ao câncer de colo do útero, permitindo tratamentos imediatos após a visualização do câncer, através da colposcopia (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2018).

Após a IV Conferência Mundial sobre a Saúde da Mulher, a primeira fase do projeto, chamada de “Viva Mulher”, foi implantada entre janeiro de 1997 e junho de 1998 em seis cidades, incluindo Curitiba, Brasília, Recife, Rio de Janeiro, Belém e o estado de Sergipe. Durante esse período, 124.440 mulheres foram atendidas, com prioridade para aquelas entre 35 e 49 anos que nunca haviam realizado o exame preventivo ou que não o haviam feito há mais de três anos. O objetivo era fornecer informações sobre prevenção e tratamento do câncer de colo de útero, além de oferecer o exame preventivo (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2016, 2018).

Com base nos resultados do Projeto Viva Mulher, o Programa Nacional de Combate ao Câncer de Colo do Útero foi instituído em 1998. O objetivo era aumentar o número de exames de citopatologia realizados em pessoas da faixa etária considerada de risco. Com isso, essa fase foi marcada pela Portaria MS/GM nº 3.535/1998, que estabeleceu um critério epidemiológico para justificar a necessidade de novos serviços de oncologia

de alta complexidade e criou uma rede hierarquizada. Ademais, tornou-se obrigatório o funcionamento dos Registros Hospitalares de Câncer nos serviços de oncologia, para melhor avaliar a assistência ao paciente oncológico (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2018).

Além disso, vale destacar que a coordenação do programa foi transferida para o Inca por meio da Portaria nº 788/99 em 23 de junho de 1999. Nesse mesmo ano, foi instituído o Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (Siscolo), que foi criado para monitorar e gerenciar as ações do programa (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2016).

Em seguida, no ano de 2003, com o objetivo de padronizar a terminologia usada nos exames citopatológicos e melhorar sua qualidade, a Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais foi publicada. Atualizada pela última vez em 2012, a nomenclatura incorporou conceitos clínicos, morfológicos e moleculares e utilizou o sistema Bethesda adaptado, possibilitando a comparação dos resultados nacionais com os internacionais (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2012).

Em 2005, a Política Nacional de Atenção Oncológica (PNAO) foi implementada, substituindo a política anterior. A PNAO foi inovadora porque permitiu a integração de ações de saúde de diversos setores governamentais e de diferentes níveis de atenção, incluindo promoção da saúde, detecção precoce, tratamento, vigilância em saúde, formação de recursos humanos, comunicação e mobilização social, pesquisa e gestão do Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, a Portaria 741/2005 regulamentou a Rede de Atenção Oncológica (RAO), que definiu Centros e Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (Cacon e Unacon) (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2022).

Em 2006, o Pacto pela Saúde, instituído pela Portaria 399/06, incluiu ações de prevenção, detecção precoce e tratamento oportuno nos planos de saúde dos estados e municípios, permitindo que cada esfera governamental tivesse controle sobre a RAO de sua responsabilidade. Durante esse período, a preocupação com o controle do câncer foi incorporada como prioridade em outras políticas de saúde, incluindo o Pacto pela Vida, a Política Nacional de Atenção Básica, a Política de Atenção Integral à Saúde da Mulher e a Política Nacional de DST/Aids (FORMIGOSA; DA SILVA, 2021).

As Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do CCU foram lançadas em 2011, com uma atualização em 2016. Elas foram resultado de uma colaboração entre várias instituições governamentais e científicas e têm como objetivo ajudar os profissionais da saúde a melhorar suas práticas de atendimento e apoiar os gestores a tomar decisões sobre a organização e a estruturação do cuidado para mulheres com CCU (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2016).

Em 2012, a promulgação da Lei nº 12.732/2012 foi outro ponto importante na luta contra a doença, pois prevê que o tratamento deve começar no prazo de 60 dias após o diagnóstico, tempo considerado adequado para avaliar progressão, classificação e

prognóstico da doença. Recentemente, a lei foi alterada pela Lei nº 13.896/2019, a qual estabelece que o diagnóstico de um caso suspeito de neoplasia maligna deve ser feito em até 30 dias (FORMIGOSA; DA SILVA, 2021).

Em 2013, a Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer (PNPCC) foi criada, substituindo a PNAO. Isso aconteceu por meio da Portaria GM/MS nº 874 de 2013, que mantém as diretrizes relacionadas ao cuidado e enfatiza a integralidade do cuidado e a informação em saúde. Como resultado, os serviços foram estruturados para se concentrar no diagnóstico e tratamento de lesões precursoras do CCU (Portaria nº 189/14) e o Sistema de Informação do Câncer (Siscan) foi implantado (Portaria nº 3394/13) (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2022).

Em 2014, foi implementada uma outra iniciativa para prevenir o CCU com a inclusão da vacina quadrivalente contra o Papilomavírus Humano (HPV) no Programa Nacional de Imunização. Essa vacina oferece proteção contra os tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV. Inicialmente, o público-alvo eram meninas entre 9 e 14 anos, mas em 2017 foi ampliado para incluir meninos entre 11 e 14 anos e grupos com condições clínicas especiais, como pessoas vivendo com HIV/AIDS, transplantadas por órgãos sólidos e medula óssea, e pacientes oncológicos com idade entre 9 e 26 anos (BRASIL, 2018).

Atualmente, o controle do câncer de colo de útero possui como estratégia mais importante as ações de prevenção, de modo que o governo federal fortaleça esse objetivo a partir de uma rede de rastreamento, diagnóstico e tratamento, cuja realização de exame citopatológico é a ferramenta de detecção precoce mais utilizada (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2016; MADEIRO; RUFINO, 2022).

O câncer é uma doença causada pela multiplicação anormal e descontrolada de células. No organismo humano, a maioria das células segue um processo ordenado de crescimento, divisão e morte, de modo que a célula cancerosa, no entanto, é uma célula anaplásica, diferindo da célula normal do tecido, que continua multiplicando-se de forma agressiva e rápida, com tendência à autonomia no seu desenvolvimento e acarretando prejuízos ao indivíduo (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2019).

No geral, pode surgir em qualquer parte do corpo humano como resultado dessa replicação anormal de células patológicas, de modo que sua classificação ocorre de acordo com a localização primária do tumor (GUIMARÃES, 2019). No tocante à localização de tumores, o útero é uma parte crucial do sistema reprodutor feminino, podendo ser alvo de uma carcinogênese, e que se encontra na região abdominal inferior, localizado atrás da bexiga e na frente do reto, formando uma passagem entre o útero e a vagina, dividindo-se em corpo e colo uterino (NASCIMENTO JÚNIOR, 2020).

O colo ou *cérvix* uterina está situado em sua parte inferior, e é composto por uma parte interna, conhecida como canal cervical ou endocérvix, sendo revestido por uma única camada de células responsáveis pela produção de muco, chamadas de epitélio colunar simples. Externamente, é formado pela ectocérvix, revestida por tecido formado

por várias camadas, chamado de epitélio escamoso, de modo que entre esses dois epitélios encontra-se a junção escamo-colunar (JEC) (SILVA *et al.*, 2021).

Essa terceira zona, chamada de zona de transformação, na qual o epitélio celular sofre metaplasia escamosa, constitui-se como o local onde ocorre a maioria das lesões precursoras e malignas do colo uterino (BRASIL, 2013). Com base nisso, o câncer de colo de útero compromete o tecido subjacente e possui potencial para invadir estruturas e órgãos próximos ou distantes (BRASIL, 2013; CARNEIRO *et al.*, 2019; BHATLA *et al.*, 2021).

O carcinoma de células escamosas configura-se como o tipo mais comum, com acometimento de células do epitélio escamoso, embora haja aumento na incidência do adenocarcinoma, tipo mais raro e que acomete o componente celular do epitélio glandular. Existem ainda outros tipos histopatológicos de cânceres de colo de útero, mas cuja incidência apresenta-se em menor proporção (CARNEIRO *et al.*, 2019; BHATLA *et al.*, 2021).

Amplamente divulgado, o câncer de colo de útero é uma das formas mais comuns de câncer em mulheres, cuja etiologia possui relação direta com a presença do papilomavírus humano (HPV), tornando-o um fator necessário, mas não suficiente para o desencadeamento desse tipo de carcinoma invasor (BRASIL, 2013).

Esta descoberta se deu a partir da identificação de um aspecto citológico equivalente entre as lesões precursoras do câncer e as células das lesões verrucosas por HPV, sendo confirmada por meio de microscopia eletrônica, constatando-se que o vírus estava envolvido na gênese do tumor (BRUM; ANDRADE, 2020).

Esse vírus humano é parte da família *Papilomaviridae* e possui mais de 100 tipos que são capazes de infectar humanos, dos quais alguns são considerados de alto risco, com maior potencial para resultar em câncer de colo de útero (GOETZ; ANDRADE, 2018).

A infecção pelo HPV altera as células basais do epitélio estratificado escamoso, modificando o DNA dessas células e substituindo os genes do hospedeiro pelo seu próprio gene, a partir de mecanismos de divisão celular (ANDRADE; BRUM, 2020).

Sua evolução ocorre desde a transformação celular ao surgimento de um câncer invasivo, podendo levar décadas até sua manifestação clínica e, na maioria das situações, permanece oculto por anos (RODRIGUES; DE MORAES, 2020). Trata-se de uma infecção normalmente transitória e com regressão espontânea, que quando persiste é especialmente causada por um tipo viral oncogênico e pode resultar em lesões precursoras de carcinoma cervical invasivo (BRASIL, 2013).

As lesões precursoras pelo HPV são categorizadas como baixo risco oncogênico, detectado em lesões anogenitais benignas e lesões intraepiteliais de baixo grau, sendo elas tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP6108; e alto risco oncogênico, detectado em lesões intraepiteliais de alto grau e, especialmente, nos carcinomas tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82 (BRASIL, 2019).

Essas lesões precursoras possuem, do ponto de vista histopatológico, diferentes graus evolutivos classificados como neoplasia intraepitelial cervical (NIC I, II e III). São apresentados como fases pré-invasivas e com maior potencial de resultar em câncer, normalmente presentes em resultados de exames citopatológicos (CUNHA *et al.*, 2022; INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2016). O NIC I, entretanto, configura-se como lesão de regressão espontânea, caracterizada como lesão de baixo grau, não sendo, portanto, considerada como precursora do câncer de colo de útero (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2016).

Já as lesões consideradas de alto grau (NIC II e NIC III) e que possuem maior probabilidade de progressão, podem regredir sem evoluir para um estado carcinogênico (CUNHA *et al.*, 2022). Nesse contexto, a infecção crônica pelo HPV, quando não resolvida a longo prazo, cria um microambiente, no qual interações complexas envolvendo citocinas, quimiocinas, radicais livres, prostaglandinas, fatores de crescimento e enzimas, como a ciclooxigenase e as metaloproteinases de matriz (MMPs), podem desencadear alterações genéticas e epigenéticas. Isso pode afetar as vias de sinalização críticas para manter a estabilidade celular (MOTA, 2021).

Além da exposição ao HPV, essas transformações no epitélio também estão relacionadas a fatores de exposição ao longo da vida, tais como: vida sexual precoce, múltiplos parceiros, infecções sexualmente transmissíveis (IST's), multiparidade, tabagismo, contraceptivo oral de uso prolongado, déficit nutricional, condições de higiene precárias e fatores genéticos e imunológicos (SÁ, SILVA, 2019).

O HPV interfere nas células presentes da junção escamocolunar a partir da lesão no epitélio, o que permite seu acesso às células imaturas de sua camada basal. Desse modo, como o colo uterino possui uma área extensa de epitélio escamoso metaplásico imaturo, essa região é particularmente vulnerável à infecção por HPV, cuja capacidade carcinogênica depende da ação de proteínas virais que suprimem a capacidade do organismo humano de conter tumores, progredindo ativamente o genoma do vírus (CUNHA *et al.*, 2022).

O genoma do HPV possui um DNA circular de fita dupla, cujos genes virais são transcritos em uma única direção. Como relatado, existem genes que codificam proteínas não estruturais (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) e proteínas estruturais (L1, L2) e uma região de controle transcricional (*long control region*; LCR) que contém uma origem de replicação de DNA e funciona como um regulador para a replicação de DNA (SANTACROCE, 2021).

A partir desse mecanismo, a proteína E7 se liga a pRb (proteína de susceptibilidade ao retinoblastoma) e a inativa, levando a uma proliferação descontrolada do ciclo celular que poderia ser inativada pela indução de apoptose, pela ação do supressor de tumor, p53, que, no entanto, também se encontra inativo pela ligação à E6 (HANCOCK *et al.*, 2018).

Nesse sentido, considerando que a ligação realizada por E6 e E7 leva à inativação da atividade supressora dos tumores, conseqüentemente, sua ação aumenta a atividade oncogênica, o que induz a proliferação celular e aumenta a instabilidade genômica (VONSKY *et al.*, 2019).

Diante disso, a transformação e progressão maligna é influenciada por uma complexa rede de interações entre vários fatores. A carcinogênese cervical é um processo que se desenvolve em várias etapas e é resultado do acúmulo de mudanças no DNA das células. Essas mudanças incluem alterações genéticas e epigenéticas em oncogenes e genes supressores de tumores que são reguladores críticos da progressão celular, estabilidade cromossômica, ativação dos telômeros e apoptose. No entanto, o fator crucial no início da tumorigênese parece ser a integração do genoma viral na célula (GUPTA; MANIA-PRAMANIK, 2019).

A metilação do DNA é outro importante evento molecular, que regula a expressão gênica a partir de mecanismos epigenéticos, de modo que quando há metilação aumentada nas regiões de promoção de genes supressores de tumores, o gene supressor de tumores é silenciado, constituindo-se também um importante mecanismo na carcinogênese cervical (KREMER *et al.*, 2018).

Como citado anteriormente, a infecção crônica pelos genótipos de alto risco do HPV embora necessária, não é suficiente para o surgimento do câncer cervical, já que a carcinogênese cervical provocada pelo vírus depende de outros fatores de risco. Portanto, para o desenvolvimento do câncer cervical, é necessário o surgimento de mudanças genéticas e epigenéticas adicionais, com etiologia multifatorial para alterar a estabilidade celular e, conseqüentemente, o equilíbrio genômico, até o surgimento do câncer de colo de útero (MOTA, 2021).

Após conhecimento de sua gênese, ainda que o vírus possa permanecer inativo por anos ou a evolução para o estado de câncer cervical possa ser silenciosa, existem manifestações clínicas da infecção por HPV que variam conforme a localização das lesões e do tipo de vírus. Geralmente, apresentam-se de forma clínica com o aparecimento de verrugas que raramente podem apresentar outros sintomas, podendo ser dolorosas, friáveis e pruriginosas e, no estágio invasor, evoluem com leucorreia e sangramento, associados às queixas urinárias e intestinais nos casos mais avançados da doença (CUNHA *et al.*, 2022; BRASIL, 2013).

Essas lesões clínicas normalmente são visíveis a partir da aplicação de reagentes, como o ácido acético e solução de lugol a 5% em exames de colposcopia, e recebem o nome de condiloma acuminado, cujas localizações mais frequentes são as regiões da vulva, períneo, vagina e colo do útero (BRASIL, 2013).

Compreendendo-se todo esse contexto de histórico evolutivo e de desenvolvimento do câncer de colo de útero, convém ressaltar que seu controle também é condicionado pelas desigualdades socioeconômicas e culturais, além do acesso aos serviços de saúde ofertados pelo setor público, já que a incidência da doença é maior nas regiões em processo de desenvolvimento (LOPES; RIBEIRO, 2019).

Nesse quesito, a estrutura hierárquica observada no sistema único de saúde brasileiro, compreendida em níveis de atenção primário, secundário e terciário, reforça a

base da atenção primária como fundamental para a prevenção e o diagnóstico precoce, que consequentemente evoluem com melhores prognósticos da doença, mas que ainda possui necessidade de melhorias, sobretudo por meio de ações de busca ativa que reforçam o papel do profissional no tocante à educação em saúde (FONSECA *et al.*, 2022).

Em se tratando de uma doença crônico-degenerativa, ações desenvolvidas na atenção básica, que conseguem alcançar principalmente às populações com menor acesso aos serviços de saúde, contribuem para ampliar a relação entre comunidade, profissionais e serviços de saúde (LOPES; RIBEIRO, 2019).

Nesse sentido, a detecção precoce do câncer é alcançada a partir de estratégias de diagnóstico precoce, direcionadas a indivíduos com sinais e sintomas suspeitos, bem como de rotina, de acordo com faixa etária preconizada. A finalidade é identificar o câncer no estágio inicial, permitindo o uso de terapias mais eficazes e simples, contribuindo para a redução da fase em que o câncer é apresentado, conhecida como *stage-shift* na literatura em inglês. Assim, com o diagnóstico precoce, o câncer pode ser identificado em uma fase potencialmente tratável, melhorando a sobrevivência e a qualidade de vida da mulher afetada (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2021).

Além disso, os profissionais envolvidos nessa assistência atuam desde o reconhecimento de fatores de risco e sinais e sintomas, corroborando estratégias de prevenção primária, ao desenvolvimento de rastreamento e reabilitação, em estratégias de prevenção secundária e terciária (CARNEIRO *et al.*, 2019).

Sendo assim, embora sua etiologia seja de conhecimento relativamente antigo para a população acadêmica e científica, bem como as ações e o histórico das políticas públicas voltadas ao controle de câncer derivam de contextos específicos, marcados pela atenção em saúde da mulher, as ações de prevenção, rastreamento e seguimento devem manter-se continuamente em atualização, a fim de garantir segurança e efetividade nas estratégias de controle para profissionais da saúde no geral (BRASIL, 2004).