

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Fatores de risco relacionado à lesão intraepitelial cervical em mulheres atendidas no SUS.**

**LUANA MARIA TASSONI FERRO**

**DOURADOS-MS**

**2017**

**LUANA MARIA TASSONI FERRO**

**Fatores de risco relacionado à lesão intraepitelial cervical em mulheres atendidas no SUS.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Doenças Crônicas e Infecto-Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. Fábio Juliano Negrão

**DOURADOS-MS**

**2017**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).**

F395f Ferro, Luana Maria Tassoni

Fatores de risco relacionado à lesão intraepitelial cervical em mulheres atendidas no SUS / Luana Maria Tassoni Ferro, -- Dourados: UFGD, 2017.  
60f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Fábio Juliano Negrão

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Grande Dourados.  
Inclui bibliografia

1. HPV. 2. Fatores de risco. 3. Saúde da mulher. I II. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.

## DEDICATÓRIA

*A Deus como principal guia e indutor de força. Minha amada Mãe Diocleci Tassoni, Pai biológico Joel de Oliveira Ferro, Pai de coração e criação Ivan dos Reis. Se cheguei até aqui foi porque me apoiei em ombros de gigantes.*

## AGRADECIMENTOS

Principal agradecimento a DEUS, pai de todos e indutor de muita força, pensamento positivo e esperança e por ter me concedido competência para formação de Enfermeira, que me fez chegar onde estou hoje. A Maria mãe de DEUS que passou na frente todas as vezes que fui incapaz de resolver.

A minha amada e querida MÃE, maior fenômeno que já vi. Esta que nas horas boas e ruins sempre está próxima, um ser abençoado e forte, minha eterna gratidão não só pelo apoio e dedicação mais por minha própria existência.

Aos meus dois Pais, Joel e Ivan uma gratidão muito especial, me sinto privilegiada por fazer parte do coração de vocês, e mesmo nas horas mais difíceis nunca se pouparam a buscar o que eu julgava melhor para mim.

Meu coração agradece em especial a uma pessoa que foi enviada por alguma força maior, LAÍS minha eterna gratidão de alma e coração, como digo: Pena não ter te conhecido antes.

Gratidão imensa aos meus amigos, que sempre se propuseram a me ajudar e apoiar, ouvindo minhas reclamações, medo e choro, alguns de pouca e outros de longa data, Victor, Guilherme, Maísa, Késia, Elizete, Poliany e Camila.

O meu muito obrigada a todos os colegas que entraram na minha vida com o propósito científico, muita coisa foi aprendida com vocês, nada se faz sozinho. De alguma forma ou outra contribuíram muito com minha pesquisa e meu desenvolvimento no laboratório (Pois não é nada fácil fazer PCR). Minhas irmãs Alessandra, Renata, pelos conselhos e grande apoio nas horas que mais precisei. Aos alunos da graduação Romário, Júlio. Mestranda Letícia Scapin. Ao motorista Junior que sempre se prontificou a auxiliar nas viagens.

Grande sentimento de gratidão à equipe da Clínica da Mulher, por ter aberto as portas para a coleta de todas as amostras, em especial a duas pessoas que sempre vão estar em meu de coração, Enfermeira Cida, Médico Flávio Ribas, palavras são poucas para o agradecimento e sentimento que desenvolvi por vocês.

Ao meu orientador Prof. Dr. Fábio Juliano Negrão, muito obrigada pela orientação científica, por acreditar em mim e por todos os ensinamentos e disposição ao ensinar. Gratidão por te reconhecer como amigo, meu muito obrigada.

Aos professores Júlio Henrique Rosa Croda, pela ajuda e apoio em todos os momentos necessários. Obrigada por toda a atenção, por todos os ensinamentos e conselhos científicos.

Agradeço a todos os membros da banca por ter aceitado o convite.

À Universidade Federal da Grande Dourados e ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Ao Governo do Estado de Mato Grosso do Sul por meio da Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul - FUNDECT, pelo apoio material e financeiro, edital 011/2014-UNIVERSAL, TO 095/2014; SIAFEM 23724 e edital 010/2013 FUNDECT/CAPES/Mestrado.

A todos que de alguma forma contribuíram para elaboração desse trabalho, meus sinceros agradecimentos.

*Do sofrimento emergiram os espíritos mais fortes, as personalidades mais sólidas estão  
marcadas com cicatrizes.*

*Khalil Gibran*

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 1. Distribuição das Unidades Básicas de Saúde da Família no perímetro urbano da cidade de Dourados, MS.....	11
Figura 2. Distribuição das Regiões de Saúde de Mato Grosso do Sul, de acordo com a Resolução nº075/ SES/MS, de 14 de outubro de 2011, SES/MS.....	12



## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ACO – Anticoncepcionais Orais

AGC - Células Glandulares Atípicas/*Atypical Glandular Cells*

AIS - Adenocarcinoma *in situ*

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASC - Células Escamosas Atípicas

ASCUS – Células atípicas de significado indeterminado/*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*

CEP - Comitê de Ética e Pesquisa

CH - Captura Híbrida

DNA - Ácido desoxirribonucleico

E2, E6, E7 - Genes precoces/*E-early*

ESF - Estratégia de Saúde da Família

FUNDECT - Fundação de Apoio ao Desenvolvimento de Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul

HPV - Papiloma vírus Humano

HSIL - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau/*High grade Squamous Intraepithelial lesion*

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC - Intervalo de Confiança

INCA - Instituto Nacional do Câncer

IST - Infecção Sexualmente Transmissíveis

L1, L2 – Genes tardios/*L- late*

LSIL - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau/*Ló grade Squamous Intraepithelial Lesion*

NIC - Neoplasia Intraepitelial Cervical

OMS - Organização Mundial da Saúde

OR - Odds Ratio

ORF – Fase Aberta de Leitura/*Open reading frames*

ORF – Fase Aberta de Leitura/*Open reading frames*

P53 - Proteína 53

Pb – Pares de base

PCR- Reação de Cadeia em Polimerase

Redcap - Research Electronic Data Capture

RFLP - Polimorfismo dos fragmentos de restrição /*Restriction Fragment Length Polymorphism*

S – Segunda fase do ciclo celular/ Síntese na divisão celular

SIAB - Sistema de Informação da Atenção Básica

SISREG – Sistema Nacional de Regulação

SUS- Sistema Único de Saúde

UFGD - Universidade Federal da Grande Dourados

VLPs - Partículas Semelhantes ao Vírus / *Virus Like Particles*

## **Fatores de risco relacionado à lesão intraepitelial cervical em mulheres atendidas no SUS.**

### **RESUMO**

O câncer de colo do útero é o terceiro câncer mais comum no sexo feminino, sendo responsável por 250 mil óbitos de mulheres por ano. Antigo e persistente problema de saúde pública, a identificação de fatores de risco relacionado ao desenvolvimento de lesões intraepiteliais cervicais é importante para o desenvolvimento de estratégias relacionadas às políticas públicas em saúde para o seu controle. Com o objetivo de identificar os fatores de risco relacionado a lesões intraepiteliais cervicais e câncer de colo do útero em mulheres atendidas na atenção primária e secundária do Sistema Único de Saúde do município de Dourados – MS, foi realizado um estudo de caso controle com 498 mulheres, de 18 a 65 anos de idade, **grupo de casos:** 166 mulheres apresentavam lesões cervicais de graus variados e **grupo controle:** 332 com exame citológico negativo. Todas as mulheres responderam a um questionário estruturado com informações socioeconômicas, clínicas e comportamento de risco. E, submetidas ao procedimento de colpocitologia oncótica com duas amostras de esfregaço celular em lâmina de vidro, em ambas as amostras foi realizado o exame citológico para a avaliação morfológica celular. Em 42.1% das mulheres do grupo de casos apresentaram lesões intraepiteliais de baixo grau, seguidas de 33.7% lesões intraepiteliais de alto grau, 19.8% Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado, 2.4% Células Glandulares Atípicas de Significado Indeterminado e 1.8% Adenocarcinoma e Carcinoma. Foi observado como fatores de risco para o desenvolvimento de lesão cervical e câncer ( $P > 0.001$ ): cor/raça pardo, baixa escolaridade, consumo de álcool, infecção sexualmente transmissível e mais de dois parceiros sexuais nos últimos 5 anos. Outros fatores avaliados foram associados a lesões cervicais, tais como: ser fumante, infecção pelo Papilomavírus humano anterior, relação sexual antes dos 15 anos de idade. Fatores protetores para desenvolvimento de lesão são uso de preservativo e cirurgia ginecológica. Apesar de nosso trabalho não avaliar diretamente as ações de educação em saúde, foi possível observar pouco conhecimento e adesão às políticas públicas de prevenção, sendo necessária a avaliação das medidas de educação em saúde, educação sexual e programa de controle de infecção pelo Papilomavírus e do Câncer de colo de útero, direcionadas a efetividade, que proporcionem acesso ao diagnóstico precoce e a intervenções nos fatores ligados a vulnerabilidade das mulheres no desenvolvimento da doença.

**Palavras chave:** HPV, fatores de risco, Saúde da Mulher.

## **Risk factors related to cervical intraepithelial lesion in women treated in SUS.**

### ***ABSTRACT***

Cervical cancer is the third most common cancer among women, accounting for 250,000 female deaths per year. An old and persistent public health problem, the identification of risk factors related to the development of cervical intraepithelial lesions is important for the development of strategies related to public health policies for its control. In order to identify the risk factors related to cervical intraepithelial lesions and cervical cancer in women treated in primary and secondary care of the Unified Health System of the city of Dourados - MS, a control case study was conducted with 498 women, From 18 to 65 years of age, **group of cases:** 166 women had cervical lesions of varying degrees and **control group:** 332 with negative cytological examination. All the women answered a structured questionnaire with socioeconomic information, clinical information and risk behavior. E, submitted to the procedure of oncotoc colpocitology with two samples of cellular smear on glass slide, in both samples the cytological examination was performed for the cellular morphological evaluation. In 42.1% of the women in the group of cases presented low-grade intraepithelial lesions, followed by 33.7% high-grade intraepithelial lesions, 19.8% Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, 2.4% Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance and 1.8% Adenocarcinoma and Carcinoma. It was observed as risk factors for the development of cervical lesion and cancer ( $P > 001$ ): brown color / race, low schooling, alcohol consumption, sexually transmitted infection and more than two sexual partners in the last 5 years. Other factors evaluated were associated with cervical lesions, such as being smokers, infection with the previous human papillomavirus, sexual intercourse before 15 years of age. Protective factors for lesion development are use of condoms and gynecological surgery. Although our work did not directly assess the actions of health education, it was possible to observe little knowledge and adherence to public prevention policies, being necessary the evaluation of health education measures, sex education and infection control program for Papillomavirus and Cervical cancer, aimed at effectiveness, that provide access to early diagnosis and interventions in factors linked to the vulnerability of women in the development of the disease.

**Key words:** HPV, risk factors, Women's Health.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	1
2. REVISÃO.....	3
2.1 Câncer de colo do útero .....	3
2.2 Fatores predisponentes para lesão cervical.....	4
2.3 Diagnósticos e rastreio cervical.....	7
2.3.1 Diagnósticos citopatológico, histológico e molecular.....	7
2.4 Vacina.....	9
2.5 Atenções primária e secundária de saúde de Dourados.....	10
3 OBJETIVOS .....	13
3.1 Geral: .....	13
3.2 Específicos: .....	13
4 REFERÊNCIAS .....	14
5. ARTIGO .....	21
6. APÊNDICE.....	36
7. ANEXOS .....	37

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero é o terceiro tipo mais comum entre as mulheres e sua incidência mostra-se maior em países em desenvolvimento quando comparada com países desenvolvidos <sup>(1)</sup>. Há em torno de 530 mil casos novos por ano no mundo, sendo responsável por 265 mil óbitos por ano, é um problema de saúde pública e uma das principais causas de mortes de mulheres <sup>(2)(3)</sup>.

Mesmo com o avanço nas estratégias de controle e nos métodos diagnósticos, as alterações celulares pré-cancerígenas e o câncer de colo do útero ainda persiste, é necessário à implementação de políticas e controles direcionados, baseados em evidências científicas, que proporcionem prevenção adequada e diagnóstico precoce que possibilite a cura nos casos de câncer <sup>(4)</sup>.

No Brasil em 2013 ocorreram 5.430 óbitos por câncer de colo de útero, com taxa de mortalidade de 4,86 óbitos a cada 100 mil mulheres. Em 2016 foram estimados 16.340 casos novos e risco de 15,85 para cada 100 mil mulheres para o desenvolvimento de câncer de colo do útero <sup>(1)(5)(6)</sup>.

A morbidade e mortalidade por câncer de colo uterino são influenciadas pela falta de adesão ou acesso ao rastreamento precoce das lesões precursoras que levam ao desenvolvimento do câncer, em parte, pela dificuldade das mulheres ao acesso serviço de saúde, a falta de recursos humanos disponíveis no processo de educação em saúde e busca ativa de população alvo <sup>(5)(7)</sup>.

O sistema público deve estabelecer linhas de cuidado de acordo com a complexidade de atenção à saúde nos níveis básico, médio e de alta complexidade e atendimento de forma integral de promoção, prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação <sup>(8)</sup>. A elaboração de políticas públicas, em um sistema universal como o brasileiro, deve ser baseado em evidências científicas para uma abordagem e tomada de decisões com o objetivo assegurar que a tomada de decisões esteja fundamentada pela melhor evidência científica disponível <sup>(4)</sup>.

Vários fatores socioeconômicos, clínicos e comportamentais têm sido associados ao desenvolvimento de lesões precursoras de câncer do colo útero, fatores estes que podem influenciar no contato, infecção, progressão da lesão celular e câncer cervical <sup>(9)</sup>.

No Brasil na política pública de prevenção ao câncer de colo do útero é utilizado somente o método colpocitológico (Papanicolaou), recomenda-se pelo Ministério da Saúde a realização do exame para a faixa etária de 25 a 64 anos, sendo para detecção de lesões já estabelecidas <sup>(10)</sup>. Segundo a OMS no Brasil existem em torno de 14,1% de infecção por HPV em mulheres com citologia normal <sup>(11)</sup>.

O Papilomavírus Humano (HPV) mostra-se presente em mais de 90% dos casos de câncer de colo do útero, associado à educação em saúde e educação sexual, não diminuiram o número de casos de câncer de colo de útero <sup>(5)</sup>. Novas estratégias, de alto custo, como a vacinação de escolares de 9 a 15 anos, de ambos os sexos, foi incluída como política universal de saúde e necessita de maiores informações sobre custo efetividade <sup>(12)</sup>.

A infecção pelo HPV está entre as Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) mais comuns entre homens e mulheres e não apresenta suficiência para o desenvolvimento de lesões cervicais e câncer, sendo necessária a persistência da infecção e associação com outros fatores de risco <sup>(13)</sup>. Estimativas que cerca de 80% da população mundial entrarão em contato com o HPV em algum momento de suas vidas e há mais de 600 milhões de pessoas infectas pelo HPV no mundo <sup>(3)</sup>.

Genótipos de HPV têm sido relacionados ao desenvolvimento de câncer de colo uterino e os tipos de HPV 16 e 18 são considerados com alta capacidade oncogênica e estão presentes em 70% dos casos <sup>(3)</sup>. Com o avanço da tecnologia molecular, tais como: a técnicas de Captura híbrida e as Reações em cadeia de polimerase (PCR, qPCR, RFLP), são preconizadas na detecção e identificação do vírus, com alta sensibilidade e especificidade detectam a presença do HPV antes da manifestação clínica <sup>(14)(15)</sup>.

Mesmo com maior sensibilidade do que o exame citopatológico as técnicas moleculares tem menor especificidade para desenvolvimento de câncer, e pode induzir o encaminhamento médico de mulheres para a colposcopia não necessária, um procedimento invasivo <sup>(14)</sup>. Os estabelecimentos de protocolos que limitem a colposcopia às mulheres com 35 anos ou mais e acesso a exames moleculares para a detecção do HPV, aumentam o valor preditivo preventivo para o desenvolvimento de alteração celular do exame molecular <sup>(14)</sup>.

Embora estudos demonstrem o desenvolvimento infecção pelo HPV, progressão das lesões cervicais e estabelecimento do câncer, existem ainda lacunas do conhecimento, na relação entre os fatores de risco e de proteção, com a dinâmica e persistência viral e consequentemente no desenvolvimento de câncer do colo uterino <sup>(16)</sup>. É necessário a

identificação dos fatores de risco para o desenvolvimento da carcinogênese cervical, com o objetivo de identificação e tratamento precoce, minimizando assim os fatores que podem desencadear a doença.

O presente estudo teve como objetivo identificar fatores de risco relacionado ao desenvolvimento de lesões intraepiteliais cervicais e câncer, visando oportunizar uma melhor assistência de saúde às mulheres por meio de estratégias de controle de lesões cervicais baseadas em evidências científicas.

## **2. REVISÃO**

### **2.1 Câncer de colo do útero**

O câncer de colo do útero também chamado de câncer cervical é caracterizado por fases que se dividem entre si, entre fase pré-clínica, assintomática onde as possíveis lesões só podem ser diagnosticadas por meio de exames e uma fase de progressão da lesão podendo ser sintomática com sinais e sintomas de dor, sangramento e corrimento vaginal <sup>(17)</sup>.

O Câncer de colo do útero é passível de prevenção primária e secundária e de bom prognóstico quando diagnosticado precocemente, no entanto mostra-se como o terceiro câncer mais frequente na população feminina atrás do câncer de mama e colorretal e a quarta causa de morte no Brasil <sup>(5)</sup>.

A região norte representa as maiores taxas por mortalidade de câncer de colo do útero com 11,51 mortes por 100.00 mil mulheres, seguidos da região Nordeste 5,83/100mil e Centro-Oeste 5,63/100mil, e com menores taxas a região sul 4,39/100mil, Sudeste 3,59/100mil. As taxas de mortalidade no Brasil apresentam valores elevados comparadas com países desenvolvidos com estratégias de rastreamento melhores estruturados <sup>(1) (5) (6)</sup>.

Em uma análise regional a região norte do Brasil se destaca como a mais incidente nos casos com 23,97/100mil mulheres, seguidas em segundo lugar pela região Centro-Oeste com 20,72/100mil, Nordeste com 19,49/100mil, Sul 15,17/100mil e Sudeste 11,3/100 mil <sup>(1) (5) (6)</sup>.

A faixa etária com maiores índices de câncer de colo do útero está entre 40 e 45 anos com maior pico de incidência na quinta ou sexta década de vida, com menor possibilidade de desenvolvimento a baixo dos 30 anos <sup>(17)</sup>.



As prevenções de câncer de colo do útero são divididas entre duas principais vertentes, a da proteção primária que visa oferecer maneiras que reduza o risco de exposição da população aos fatores de risco para o câncer e conseqüentemente diminuição da incidência da doença, através da promoção e prevenção da saúde e proteção secundária que inclui ações que permitem o diagnóstico precoce das lesões e tratamento imediato <sup>(17)</sup>.

## 2.2 Fatores predisponentes para lesão cervical

Vários cofatores têm sido associados com o desenvolvimento de lesões precursoras do câncer de colo do útero, como alguns determinantes socioeconômicos e condições clínicas e comportamentos de risco, fatores estes que podem influenciar na aquisição, infecção e progressão maligna da doença <sup>(9)</sup>.

A infecção pelo HPV mostra-se como o principal fator de risco para lesões cervicais, a infecção de transmissão sexual é caracterizada pela habilidade em transformar as células epiteliais infectadas, com capacidade de provocar lesões de pele e mucosas <sup>(17)</sup>. São conhecidos mais de 200 subtipos virais do HPV, entre os quais apenas 100 possuem genoma completamente sequenciado, cerca de 50 tipos infectam o trato genital <sup>(18)</sup>. Sendo classificados de acordo com risco estimado, como de alto risco: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82, 26, 53, 66 e 73, risco intermediário: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82, 26, 53, 66 e 73 e baixo risco: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, 70, CP6108, que podem causar verrugas cutâneas <sup>(19) (20)</sup>.

Além de ser encontrado em 90% dos casos de câncer de colo do útero, o HPV possui poder oncoagênico nas células infectadas, ligado ao mecanismo e poder de instabilidade genética viral, onde em seu processo de oncogênese tem como principal alvo alterações no funcionamento dos genes humanos supressores p53, pRB que são responsáveis pelas proteínas de supressão de tumores, e a manutenção vital das células <sup>(21)</sup>. Quando os genes supressoras de tumor estão afetados por E6, E7, resulta-se em mutação oncogênica, onde o ciclo celular de G1(intervalo antes da divisão celular) passa para S (duplicação do DNA celular para divisão), levando a proliferação celular anormal <sup>(21)</sup>.

Contudo apesar de ser a IST mais comum nas mulheres, apenas uma pequena proporção de infectadas desenvolvem lesões com progressão para câncer cervical, o que evidencia que HPV é necessário mais não o suficiente para a progressão de lesões malignas <sup>(22) (23) (24)</sup>. Enquanto não houver pesquisas definitivas do envolvimento do HPV

no processo de carcinogênese cervical, as mulheres que apresentam tal infecção são consideradas com maior risco de desenvolvimento de câncer.

Em Sergipe, foi observado que a faixa etária de mulheres em idade superior a 30 anos é a mais acometida pelo HPV, com prevalência de HPV 72% das amostras <sup>(25)</sup>. Contudo, no Recife não foi observada associação entre lesões intraepiteliais e faixa etária <sup>(26)</sup>. Em São Paulo, Campinas e Porto Alegre foi evidenciando que há distribuição de HPV entre as mulheres com menos de 25 anos e maiores de 55 anos, expondo assim certa heterogeneidade nas idades com maior risco de acometimento <sup>(27)</sup>.

Fatores sociais, como escolaridade e renda são considerados variáveis de associação como mediadoras do acesso à informação, diagnóstico e tratamento de lesões <sup>(28)</sup>, pois mulheres com maior grau de instrução têm melhores indicadores de saúde, pois cuidam mais de sua saúde e de seus familiares <sup>(29)</sup>.

Comportamentos sexuais e reprodutivos evidenciam forte associação à infecção pelo HPV, que conseqüentemente está ligada ao desenvolvimento de lesões cervicais. Mulheres com múltiplos parceiros sexuais e profissionais do sexo há uma forte tendência à infecção por HPV de alto risco, e também com maiores risco para outras infecções sexualmente transmissíveis <sup>(30)</sup>. Idade da iniciação sexual, ser jovem sexualmente ativa, grupo que representa taxas elevadas de prevalência de HPV, de 50 a 80%, de dois a três anos após o início da atividade sexual <sup>(31)</sup>. Se a relação inicia-se antes dos 16 anos de idade, o risco para o desenvolvimento de câncer dobra, quando as mesmas são comparadas com as mulheres que tiveram início sexual depois dos 20 anos de idade <sup>(32)</sup> <sup>(33)</sup>.

Coinfecção entre HPV e outras IST's estão associados ao desenvolvimento de lesões <sup>(34)</sup>. Mulheres com HPV coinfectadas por *Trichomonas vaginalis* (TV) ou *Candida ssp*, são facilitadores para desenvolvimento de câncer cervical <sup>(35)</sup>. *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* e HPV estão associadas a anomalias cervicais em graus variados, tanto para atípias celulares quanto lesões cervicais de alto grau <sup>(36)</sup>. Há relação entre vaginose Bacteriana e anomalias cervicais <sup>(37)</sup>. Sugerindo uma possível ação sinérgica entre agentes etiológicos das IST's e a progressão para carcinogênese cervical <sup>(33)</sup>.

O uso de contraceptivos orais (ACO) e câncer uterino vêm mostrando-se associado, pois, verificou-se que mulheres com carcinoma *in situ* que faziam o uso, tiveram aumento em quatro vezes o risco para câncer uterino <sup>(38)</sup>. O estudo realizado pela Agência Internacional para Pesquisa do Câncer - IARC em oito países, incluindo o Brasil,

afirmou que os ACO podem atuar como um importante cofator no risco para o câncer de colo uterino em mulheres com HPV cervical <sup>(39)</sup>, no entanto é controverso, pois, o uso de ACO por período inferior a cinco anos parece não aumentar o risco, porém, algumas mulheres que referem uso de ACO de 5 a 9 anos tiveram 2,8 vezes maior progressão para o câncer em relação às que nunca o fizeram o uso <sup>(39) (40) (41)</sup>. Não está bem estabelecido o mecanismo pelo qual os hormônios cooperam no desenvolvimento cancerígeno, há evidências que os hormônios favorecem a integração do DNA viral na célula do hospedeiro, havendo certo sinergismo entre um período prolongado de exposição do estrogênio <sup>(42)</sup>.

Entre as drogas lícitas ser tabagista ativo ou passivo, torna-se um dos mais importantes cofatores associados ao HPV no câncer de colo do útero, onde constaram que mulheres fumantes que apresentam um cálculo de carga tabágica de no mínimo 100 cigarros na vida, um forte fator de positividade para desenvolvimento de lesões cervicais <sup>(43) (44)</sup>. Observa-se ainda que entre as tabagistas positivas para o HPV, a prevalência do tipo de HPV do grupo de alto risco oncogênico foi cerca de 4 vezes maior quando comparados com a prevalência dos tipos de baixo risco <sup>(45) (46)</sup>. O álcool é um potente interferente das funções imunitárias, levando à deficiência imune e conseqüentemente o aumento da suscetibilidade a várias doenças crônicas e infecciosas, que quando em conjunto com o HPV que em seus mecanismos já funciona como um imunossupressor torna-se uma importante variável associada <sup>(47)</sup>.

O uso de drogas ilícitas é fator associados à aquisição da infecção e evolução de lesões cervicais e câncer, podendo estar ligado ao estilo de vida, através do comportamento sexual de risco e conseqüentemente há exposição da infecção pelo HPV, e menor adesão aos serviços de rastreio <sup>(48)</sup>.

A maioria das mulheres terá contato com HPV em algum momento de suas vidas, mas nem todas irão desenvolver progressão para lesão cervical e câncer uterino. Sendo necessária a existência de outros determinantes para o desenvolvimento das lesões <sup>(23)</sup>. Os meios que dificultam o acesso aos serviços de saúde, principalmente, envolvidos no rastreamento dessas mulheres para realização do preventivo pode ser considerada como fator que dificulta o diagnóstico precoce e conseqüentemente a evolução da doença <sup>(49)</sup> <sup>(50)</sup>.

## 2.3 Diagnóstico e rastreio cervical

### 2.3.1 Diagnóstico citopatológico, histológico e molecular.

No Brasil os primeiros programas para o controle de câncer de colo uterino tiveram seu início em 1940 quando chegaram os primeiros meios para os diagnósticos citológicos e colposcópico <sup>(17)</sup>. O exame de colpocitologia oncótica, conhecido como Papanicolaou é utilizado para detectar nas mulheres, alterações celulares precoces no colo uterino, com o objetivo de rastreamento e de diagnóstico de câncer <sup>(17)</sup>. O criador da técnica Dr. George N. Papanicolaou estabeleceu em (1942) terminologias e conceitos de interpretações citológicas e coloração citológica que é muito usada até os dias atuais e criou uma nomenclatura que buscava definição da célula em normal ou não, que é classificava como I-II-III-IV e V de acordo com a gravidade da lesão, essa classificação entrou em desuso devido a pouca preocupação com os aspectos histológicos das lesões, onde surgiu o termo Displasias, como leves, moderadas e severas <sup>(51)</sup>.

A citologia oncótica convencional é o método mais utilizado no Brasil para rastreio de lesões que é avaliado através de representações do epitélio escamoso, glandular e/ou metaplásico. Além da classificação de lesões intraepiteliais cervicais é possível observar lesões benignas como inflamação, reparação, metaplasia escamosa imatura, atrofia com inflamação e microbiologia sugestiva de esfregaço <sup>(17)</sup>.

O exame citopatológico é considerado uma metodologia altamente confiável para detectar lesões cervicais, com sensibilidade próxima de 99,8%, especificidade de 79,9%, de baixo custo e de fácil manejo e execução <sup>(52)(53)</sup>.

A classificação mais atual para esfregaço cervical é o Sistema de Bethesda, que classifica anomalias do epitélio pavimentoso cervical, assim como epitélio glandular. No epitélio pavimentoso podem ser descritas como: lesão intraepitelial cervical de baixo grau (low grade intraepithelial lesion - LSIL), lesão intraepitelial cervical de alto grau (high grade intraepithelial lesion – HSIL), atipias celulares de significado indeterminado (ASCUS) e carcinoma invasor. As anomalias do epitélio glandular podem ser caracterizadas como: células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC), Adenocarcinoma in situ (AIS) <sup>(51)</sup>.

A detecção precoce de câncer de colo do útero por meio do exame de papanicolaou tem mostrado grande efetividade quando relacionada nos estágios iniciais da doença, com redução de incidência de câncer invasor com taxas de 90%, com

rastreamento de ampla cobertura e testes de boa qualidade <sup>(54)</sup>. Países com cobertura superior a 50% do exame citopatológico realizados a cada três anos ou cinco anos apresenta prevalência inferiores a três mortes a cada 100 mil mulheres, quando comparadas com coberturas maiores que 70% essa taxa mostra redução de duas ou menos mortes por 100 mil mulheres por ano <sup>(55)</sup>.

No Brasil a idade recomendada para início de rastreamento é aos 25 anos de idade para mulheres que já tiveram relações sexuais, com intervalo entre os exames de três anos; após dois exames negativos, com intervalo anual, os exames devem ser seguidos até os 64 anos de idade e serem suspenso quando após esta idade com pelo menos dois exames negativos nos últimos cinco anos <sup>(17)</sup>.

Todas as mulheres que com dois laudos citopatológicos alterado em um intervalo de seis meses, são encaminhadas a atenção secundária do SUS para realização do procedimento de colposcopia oncológica que consiste em um exame direto realizado por profissional médico onde é avaliado o tamanho normal do colo uterino, e nas alterações observadas procede à biópsia, para diagnóstico histopatológico sendo este considerado padrão ouro para diagnóstico de lesões intraepiteliais cervicais e câncer <sup>(17)</sup>.

O rastreamento colposcópico antes dos 25 anos não tem impacto na redução de incidência e/ou mortalidade por câncer uterino, devido sua incidência ser baixa nesta faixa etária, onde a maioria dos casos é diagnosticada em estágios iniciais, tendo assim como explicação a limitação, sendo avaliado como não vantajoso <sup>(56)</sup>. Contudo, o Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras recomenda o início do rastreamento a partir dos 21 anos de idade, sendo que mulheres abaixo dessa faixa etária não devem ser rastreadas, independentemente da idade do início da relação sexual ou outros fatores de riscos <sup>(57)(58)</sup>.

Alguns estudos relacionam discordâncias entre exames de citologia e histologia, contudo a citologia tem alta sensibilidade e especificidade como métodos de triagem populacional, o que diminui quando utilizadas em mulheres com lesões cervicais. As falhas podem estar com erro na coleta do esfregaço cervical e na leitura e interpretação da lamina, dificultando o diagnóstico <sup>(59)</sup>.

O desenvolvimento de novas tecnologias e sensibilidade de teste tem contribuído para identificação de categorias de lesões com maior dificuldade diagnóstica, como citologia de base líquida, que proporciona maiores vantagens tanto logísticas, quanto operacionais com maior eficiência, sendo possível através da mesma a detecção do DNA-HPV. Os testes moleculares, como o método de Reação de cadeia em polimerase (PCR)

vêm sendo estudados como meio de rastreamento de HPV e possíveis lesões celulares, sendo comprovada a maior sensibilidade quando comparado com o exame citopatológico, porém com especificidade menor para lesões de alto grau e câncer, quando comparado ao exame citológico ou histológico, pois uma pequena parcela dos infectados progridem para infecção persistente ocasionando maiores custos <sup>(60) (61)</sup>.

## 2.4 Vacina

Em 2014 o Ministério da Saúde aderiu por meio do programa nacional de imunização (PNI) em seu calendário de vacinação a vacina contra HPV, com o propósito de imunizar meninas de 11 a 13 anos de idade <sup>(62)</sup>.

Existem dois tipos de vacinas registradas que conferem proteção a alguns genótipos, a vacina quadrivalente recombinante com proteção contra HPV 6, 11, 16, 18, e a vacina bivalente contra os tipos 16 e 18 <sup>(62)</sup>. A vacina quadrivalente está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) com eficácia de 98% é composta por VLPS L1 (Virus Like Particles – Partículas Semelhantes ao Vírus selvagem), o mecanismo de ação consiste na indução de resposta imunológica anti-papilomavírus, induzindo proteção contra infecção com limitado número e genótipo de HPV e a proteção cruzada da vacina está relacionada somente a genótipos de HPV 31, 45, 52, 58 <sup>(63) (64) (65)</sup>.

A estratégia de vacinação no Brasil inicialmente seguia com o objetivo de redução de incidência e mortalidade pelo câncer de colo do útero, sendo então restrita ao sexo feminino, e proteção indireta e/ou imunidade coletiva ao grupo de sexo masculino como estratégia de saúde pública <sup>(66)</sup>.

A vacina vem sendo implantada através de faixa etária específica de forma gradativa no Brasil, em 2014 o público alvo era composto por adolescentes do sexo feminino de 11 a 13 anos, 2015 e 2016 com faixa etária de 9 a 11 anos e 2017 de 9 a 15 anos <sup>(67)</sup>.

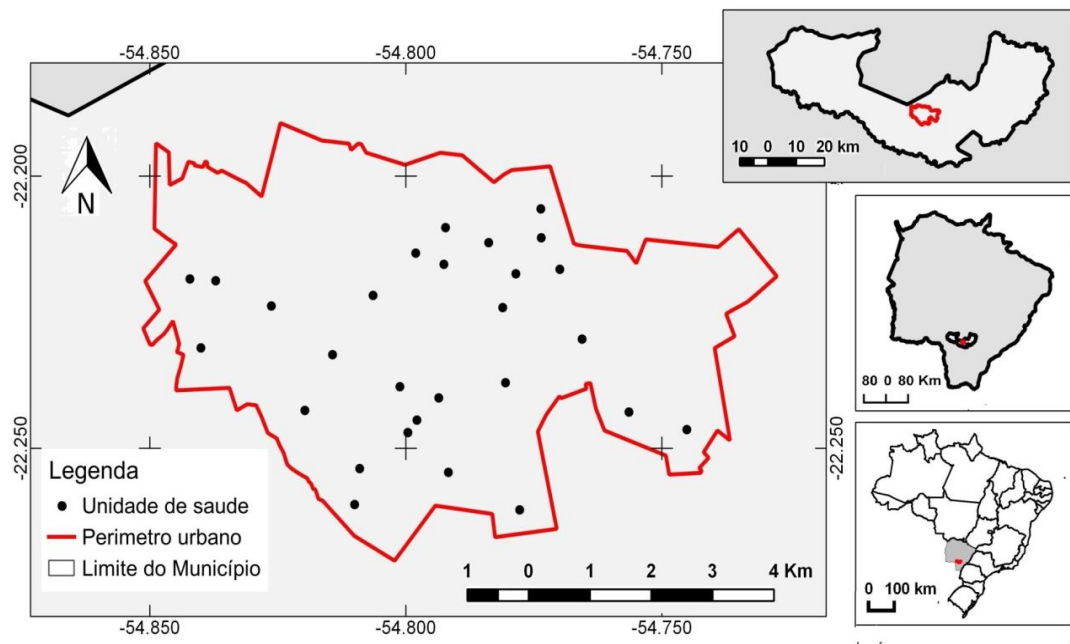
Em 2017 o esquema vacinal passa a ser disponibilizado para o sexo masculino, com objetivo de proteção direta a tipos de câncer que estão relacionados com o vírus como pênis, boca, ânus, com idade de 11 a 15 anos de idade com o propósito de ampliação gradativa de idade até o ano de 2020 <sup>(67)</sup>. Atualmente a vacina contra HPV vem sendo utilizada como estratégia de prevenção no sexo feminino e masculino em seis países: Estados Unidos, Austrália, Israel, Porto Rico, Panamá e o Brasil vem então ocupar o sétimo lugar <sup>(62)</sup>.

Inicialmente o esquema vacinal adotado pelo ministério da saúde, foi o esquema vacinal estendido que é composto por três doses (0,6 e 60 meses) 1º doses, 2º dose após 6 meses e a 3º dose após 5 anos da 1º dose, acredita-se que um esquema vacinal estendido resulta em uma resposta imunológica mais robusta. A partir do ano de 2016 até o presente momento o esquema vacinal para ambos os sexos se tornou mais curto, sendo composto apenas por 2 doses, com intervalo de 6 meses entre elas. A vacina também é recomendada para pessoas infectas pelo vírus do HIV com faixa etária mais ampla de 9 a 26 anos através de prescrição médica, o esquema vacinal para esse grupo continua com três doses e intervalo de (0, 2 e 60 meses) <sup>(68)</sup>.

Espera-se através da imunização a redução da incidência em longo prazo de HPV, por conseguinte a diminuição de lesões intraepiteliais cervicais, e câncer de colo do útero, em torno de dez a quinze anos após o início do período vacinal <sup>(62)</sup>. Não se sabe ainda a durabilidade em que a vacina vai conferir imunidade, pelo pouco tempo em que a mesma é comercializada no mundo, mas acredita-se que em média 9,4 anos <sup>(62)</sup>. Na Austrália país pelo qual implantou a vacina no ano de 2007, foi possível observar em quatro anos após início da vacina uma redução significativa de verrugas genitais <sup>(62)</sup>.

## **2.5 Atenções primária e secundária de saúde de Dourados - MS**

A atenção básica configura-se como porta preferencial de rastreamento e controle de câncer do colo do útero dentro da rede de atenção a saúde, através nas estratégias de saúde da família <sup>(17)</sup>. De acordo com o Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB) do município de Dourados, em 2014, 85.375 mulheres de diversas faixas etárias foram cadastradas nas Estratégias de Saúde da Família responsáveis pelo rastreamento de câncer do colo do útero <sup>(69)</sup>. Dourados possui 36 Unidades Básicas de Saúde da Família, sendo 28 na área urbana, que se dividem em 4 regiões de acordo com o número de pessoas residentes em cada uma <sup>(69)</sup> (Figura 1).



**Figura 1:** Distribuição das Unidades Básicas de Saúde da Família no perímetro urbano da cidade de Dourados, MS.

A Cidade de Dourados está localizada ao Sul de Mato Grosso do Sul com uma área de 4.086,244 Km<sup>2</sup>, contando com uma população de 196.035 habitantes e uma média de 60.000 mulheres entre 18 e 65 anos <sup>(70)</sup>.

No estado de Mato Grosso do Sul, Dourados faz parte de uma das onze macrorregiões de saúde, que em conforme o decreto 7.508, corresponde a Região de Saúde de MS (Figura 4), composta por 11 municípios: Caarapó, Deodópolis, Douradina, Dourados, Fátima do Sul, Glória de Dourados, Itaporã, Jateí, Laguna Carapã, Rio Brillante e Vicentin. A população total da microrregião representa 13,7% da população total do estado. O município serve de referencia para atendimentos especializados de saúde através do programa SISREG (Sistema Nacional de Regulação), em especial a clinica da mulher, unidade secundária de referencia para confirmação diagnóstica e tratamento ambulatorial das lesões precursoras do câncer do colo do útero. Com atendimento de Planejamento Familiar, Patologia Cervical, Biopsia e PAF, Mastologia (Agulhamento, Biopsia, Mamografia), Densitometria Óssea, Ultrassonografia, mama, transvaginal, obstétrico, morfológico, transnucal, Gestação de Alto Risco <sup>(71)</sup>.





**Figura 2:** Distribuição das Regiões de Saúde de Mato Grosso do Sul, de acordo com a Resolução nº.075 /SES/MS, de 14 de outubro de 2.011, SES/MS, janeiro 2012.

Tozzetti e colaboradores apresentam resultado de dois estudos nas duas maiores cidades do estado, que buscou avaliar a frequência de genótipos de HPV em amostras cervicais na cidade de Campo Grande com achados: 11, 6, 16, 18, e 66 associando infecção por múltiplos genótipos. E em estudantes universitárias sexualmente ativas, na faixa etária de 18 a 35 anos, nos municípios de Dourados e Campo Grande, identificando com maior frequência os tipos virais HPV45 seguido pelo HPV16 e HPV31 <sup>(72)</sup> <sup>(73)</sup>. Em um estudo mais recente no ano de 2015 observou-se prevalência de HPV de 5,9% em mulheres atendidas na atenção básica de Dourados, com genótipos de HPV 52, 58, 70, 83 e 86 <sup>(74)</sup>.

A falta de estudos relacionados a lesões intraepiteliais cervicais, câncer cervical e HPV, resultam em limitante para planejamento e ações de controle. A busca por informações sobre os diferentes tipos de fatores de risco para lesões precursoras de câncer contribuem para o melhor entendimento sobre a doença, permitindo assim bases norteadoras de estratégias para tratamento e controle das lesões.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral:**

Identificar os fatores de risco para lesão intraepitelial cervical por meio de questionário estruturado e diagnóstico citológico cervical em mulheres atendidas na atenção básica e secundária do Sistema Único de Saúde de Dourados- MS.

#### **3.2. Específicos:**

- Identificar os fatores de risco associados à lesão intraepitelial cervical;
- Identificar os tipos de lesões cervicais.

#### 4 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/>. Acesso em: 20/08/2017.
2. Instituto Nacional De Ciência E Tecnologia Das Doenças Do Papilomavírus Humano. Guia do HPV: Entenda de vez os papilomavírus, as doenças que causam e o que já é possível fazer para evitá-los, 2013.
3. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Câncer/Latin America/razil.[http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/country\\_pdf](http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/country_pdf) – acesso em 20/08/2017.
4. Oxman AD, Lavis S, Frethein A: SSUPPORT Tools for evidence-informed health Policymaking (STP). Health Research Policy and Systems. 2009,7(Suppl 1): S1.
5. Instituto Nacional De Câncer (Brasil). Estimativa 2016. Incidência Do Câncer No Brasil. Rio De Janeiro: Inca, 2016.
6. Instituto Nacional De Câncer (Brasil). Atlas Da Mortalidade. Disponível em: <https://Mortalidade.Inca.Gov.Br/Mortalidadeweb/>. Acesso em: 20/08/2017.
7. Bezerra SJS. Fatores de risco para câncer de colo e lesões cervicais. 2007. 100p. Dissertação de Mestrado - Universidade Federal do Ceará. 2007.
8. Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 19 set. 1990 a. Seção 1.
9. Hildesheim A, Wang SS. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review. Virus Res 2002; 89:229-40.
10. BRASIL. Ministério da saúde. Instituto Nacional do Câncer. Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. Rio de Janeiro, 2011.
11. World Health Organization/Institut Català d'Oncologia (WHO/ICO). HPV Information Centre. Human Papillomavirus and Related Cancers – Brazil, 2009.
12. BRASIL. Ministério da saúde secretaria de vigilância em saúde departamento de vigilância de doenças transmissíveis coordenação geral do programa nacional de imunizações. Guia prático sobre o HPV, perguntas e respostas. Brasília, novembro, 2013.

13. World Health Organization. ICO Information Centre on Human Papilloma Virus (HPV) and Cervical Cancer. Human papillomavirus and related cancers in Brazil. Disponível em: [www.who.int/hpvcentre](http://www.who.int/hpvcentre). Acesso em: 20/08/2017.
14. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine*. [Research Support, Non-U.S. Gov't/Review]. 2008 Aug 19;26 Suppl 10:K29-41.
15. Nomelinii RS, Barcelos ACM, Michelinii MA, ADADIII SJ, MURTA EFC. Utilization of human papillomavirus testing for cervical cancer prevention in a university hospital. *Cad. Saúde Pública* vol.23 no. 6 Rio de Janeiro June 2007.
16. Working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Human papillomaviruses. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 90, p. 1-636, 2007.
17. BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2011.
18. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324:17-27.
19. Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol* 2005;32S:S1-S6.
20. Munoz N, Bosch FX, Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
21. Schiffman, M., Castle, PE, Rodriguez, AC et ai. Papilomavírus humano e câncer cervical. *Lancet* . 2007; 370 : 890-907
22. IARC Working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening Programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *BMJ* 1986; 293: 659-64.
23. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189:12-9.
24. Ferenczy A, Franco E. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *Lancet Oncol*, 2002; 3:11-6.

25. Gonçalves MC, Fatores de risco associados às lesões precursoras do câncer do colo do útero na ilha de Santa Luzia-Sergipe [Dissertação de Mestrado]. Aracaju: Universidade Tiradentes; 2008.
26. Silva TTD. Fatores de risco para neoplasia intra-epitelial cervical em pacientes submetidas à avaliação morfológica e pesquisa de DNA-HPV [Tese de Doutorado]. Recife: Scielo; 2004
27. Rama CH, Martins CMR, Derchain SFM, Filho AL, Gotijo RC, Sarian LOZ, Syrjanen K, Aldrighi JM. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para câncer cervical. *Rev. Saúde Pública* 2008; 42:1.
28. Oliveira LH, Rosa ML, Pereira CR, Vasconcelos GA, Silva RA, Barrese TZ, et al. Human papillomavirus status and cervical abnormalities in women from public and private health care in Rio de Janeiro State Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2006;48(5):279-85.
29. Bezerra SJS, Gonçalves PC, Franco ES, Pinheiro AKB. Perfil de mulheres portadoras de lesões cervicais por HPV quanto aos fatores de risco para câncer de colo uterino. *J bras doenças sex transm.* 2005;17(2):143-48.
30. Shin HR, Franceschi S, Vaccarella S, Roh JW, Ju YH, Oh JK, et al. Prevalence and determinants of genital infection with papillomavirus, in female and male university students in Busan. *South Korean Int J Infect Dis.* 2004; 190(3):468-76.
31. Roteli CM, Longatto FA, Hammes LS, Derchain SFM, Nard P, Matos JC, et al. Association between age at first sexual intercourse and subsequent human papillomavirus infection: results of a Brazilian screening program. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(11):580-7.
32. Munoz N, Franceschi S, Bosseti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control. *Lancet.*2002;359(9312):1093-101.
33. Bodily J, Laimins LA. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends Microbiol.* 2011;19:33–9.
34. Frega A, Stentella P, De Ioris A, Piazzze JJ, Fambrini M, Marchionni M, et al. Young women, cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus: risk factors for persistence and recurrence. *Cancer Lett.* 2003;196(2):127-34.
35. Bastos FR, lesões intra-epiteliais vulvares em pacientes infectadas pelo HIV *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 27 n. 7, p. 407-414, 2005.

36. de Abreu AL, Malaguti N, Souza RP, Uchimura NS, Ferreira EC, Pereira MW, et al. Association of human papillomavirus, Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis co-infections on the risk of high-grade squamous intraepithelial cervical lesion. *American journal of cancer research*. 2016;6(6):1371-83.
37. Discacciati MG. et al. Vaginose bacteriana e DNA de Papilomavírus Humano de alto risco oncogênico em mulheres submetidas à conização com alça diatérmica para tratamento de neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 26, n. 9, p. 721-725, 2004.
38. Moreno V, Bosh FX, Munoz Z, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*.2002;359 (9312):1085-92.
39. Aldrighi JM, aldrighi APS, Petta CA. Contracepção hormonal oral, HPV e risco de câncer cérvico-uterino. *Rev da Assoc Méd Bras*.2002; 48(2): 96-96.
40. Lacey Jr. JV, Brinton LA, Abbas FM, Barnes WA, Gravitt PE, Greenberg MD, et al. Oral contraceptives as risk factors for cervical adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:1079-85.
41. Giuliano AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harri R, Baldwi S, Papenfuss MR, et al. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13:839-46.
42. Arbeit JM, Howley PM, Hanahan D. Chronic estrogen-induced cervical and vaginal squamous carcinogenesis in human papillomavirus type 16 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996; 93:2930-5.
43. Lima CA, Palmeira JAV, Cipolotti R. Risk factors for cancer of the uterine cervix in Propriá, Sergipe, Brazil. *Cad. Saúde pública*.2006; 22(10):2151-2156.
44. Uchimura NS, et al. Os efeitos do tabagismo na densidade das células de Langerhans do colo uterino. *Health Science*.2008; 26(2): 369-373.
45. Silva TTD. et al. Identificação de tipos de papilomavírus e de outros fatores de risco para neoplasia intraepitelial cervical. *Rev Bras Ginecol Obstet*.2006; 28(5): 285-91.
46. Rosa MID,et al. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. *Cadernos de saúde pública*. Rio de Janeiro. 2009; mai 25(5): 953-964.
47. Diaz LE, Monteiro A, Gonzales GH, et al.Influência do consumo de álcool no estado imunológico: uma revisão. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56 (Suppl 3): S50-3.

48. Kricker A, Burns L, Goumas C, Armstrong BK. Cervical screening, high-grade squamous lesions, and cervical cancer in illicit drug users. *Cancer causes & control: CCC*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 Jul; 24(7):1449-57.
49. Lopes RLM, Souza IEO. Prevenção de câncer cérvico uterino: desafio para todos. *Feminina* 1995; 23(5): 463.
50. Martins RCM, Longatto FA, Hammes LS, Derchain SFM, Naud P, Matos JC et al. Associação entre idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2007;29(11): 580-7.
51. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Coordenação de Prevenção e Vigilância. 2006. Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas - Recomendações para profissionais de saúde. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2006; 52(3): 213-236.
52. Haam, E. A comparative study of the accuracy of cancer cell detection by cytological methods. *Acta Cytol.*, 6(6): 508-11, 1962
53. Soost, H. et al. The validation of cervical cytology: sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytol*, 35(1): 8-13, 1991
54. Gustafsson L, Pontén J, Zack M, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control* 1997;8(5):755-63
55. Anttila A et al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer*. 2009; 45(15):2649-5.
56. International Agency of Research on Cancer IARC working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening Programmes. *Evaluation of Cancer Preventive Strategies BMJ*. 2004; 1027–5622
57. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005; 191(11):1808-16.
58. Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ. *Screening for Cervical Cancer: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force*, Rockville, 2011.
59. Gill GW. Blinded review of papanicolaou smears. *Cancer Cytopathol*. 2005;105(2):53-6

60. Cuzick J et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine*. 2008; 26 (Suppl 10):K29-41.
61. Castellsagué x. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008; 110 (3 Suppl 2): S4-7
62. BRASIL. Ministério da saúde secretaria de vigilância em saúde departamento de vigilância de doenças transmissíveis coordenação geral do programa nacional de imunizações. Guia prático sobre o HPV, perguntas e respostas. Brasília, novembro, 2013.
63. Kemp TJ, Hildesheim A, Safaeian M, Dauner JG, Pan Y, Porras C, et al. HPV16/18 L1 VLP vaccine induces cross-neutralizing antibodies that may mediate cross-protection. *Vaccine*. 2011 Mar 3;29(11):2011-4.
64. Silva MJPM A, Gonçalves A, Katherine S, Giraldo PC, Pontes AC, Dantas GL, Silva RJO, Silva LGP. A eficácia da vacina profilática contra o HPV nas lesões HPV induzidas. *Femina* 2009;37(10):1-8.
65. Linhares AC, Villa LV. Vaccines against rotavirus and human papillomavirus (HPV). *J Pediatr* 2006;82(3):25-34.
66. Ministério da Saúde. Portal da saúde. Meninos também serão vacinados contra HPV. Brasil, 2016. Acesso 20/08/2017 <http://portalsaude.saude.gov.br>.
67. Ministério da Saúde. Portal Brasil. Cobertura de vacina contra HPV pelo SUS é ampliada. Brasil, 2017. Acesso 20/08/2017 <http://portalsaude.saude.gov.br>
68. Ministério da Saúde. Portal da saúde. Meninos também serão vacinados contra HPV. Brasil, 2016. Acesso 20/08/2017 <http://portalsaude.saude.gov.br>.
69. Ministério Da Saúde, SIAB – Manual do Sistema de Informação de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde 2014.
70. Brasil Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2016: Características da população. Acesso 20/08/2017 <http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras>.
71. SUS. Região de Saúde Dourados. Quali sus rede. Campo grande, 2012.
72. Tozetti IA. Prevalência da infecção por Papilomavírus Humano entre acadêmicas de instituições de ensino superiores nos municípios de Campo Grande e Dourados, Mato Grosso do Sul. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS. 2009.
73. Tozetti IA, Scapulatempo IDL, Kawski AWF, Levi JE. Múltiplos tipos de papilomavírus humano em amostras cervicais em mulheres em Campo Grande, MS, Brasil. *Rev Brasileira de Doenças Infecciosas*. 2006; 10(5): 1413-8670.



74. Ortolani LG. Prevalência Do Papilomavírus Humano, Diversidade De Genótipos E Alterações Citológicas Em Mulheres Atendidas Na Rede Pública De Saúde De Dourados – MS. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal da grande Dourados.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20

**5. ARTIGO**

**Revista: PLOS ONE Journal Information** (Anexo 1)

<http://journals.plos.org/plosntds/s/submission-guidelines#loc-style-and-format>

**Fatores de risco relacionado à lesão intraepitelial cervical em mulheres  
atendidas no SUS.**

**Luana Maria Tassoni Ferro<sup>1</sup> Fábio Juliano Negrão<sup>2</sup>**

Universidade Federal da Grande Dourados – UFGD, Dourados, Mato Grosso do Sul,  
Brasil<sup>1</sup>

**\*Correspondência do autor:**

Fábio Juliano Negrão (Negrão FJ)

Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Grande Dourados,

Rodovia Dourados- Itahum, Km 12, Cidade Universitária S/N, Caixa Postal 14 53,  
CEP 79.804-970, Dourados, MS, Brazil.

E-mail: [fabionegrao@ufgd.edu.br](mailto:fabionegrao@ufgd.edu.br)

21

22

## RESUMO

23

24 O câncer de colo do útero é o terceiro câncer mais comum no sexo feminino, sendo  
25 responsável por 250 mil óbitos de mulheres por ano. Antigo e persistente problema de saúde  
26 pública, a identificação de fatores de risco relacionado ao desenvolvimento de lesões  
27 intraepiteliais cervicais é importante para o desenvolvimento de estratégias relacionadas às  
28 políticas públicas em saúde para o seu controle. Com o objetivo de identificar os fatores de  
29 risco relacionado a lesões intraepiteliais cervicais e câncer de colo do útero em mulheres  
30 atendidas na atenção primária e secundária do Sistema Único de Saúde do município de  
31 Dourados – MS, foi realizado um estudo de caso controle com 498 mulheres, de 18 a 65 anos  
32 de idade, **grupo de casos:** 166 mulheres apresentavam lesões cervicais de graus variados e  
33 **grupo controle:** 332 com exame citológico negativo. Todas as mulheres responderam a um  
34 questionário estruturado com informações socioeconômicas, clínicas e comportamento de  
35 risco. E, submetidas ao procedimento de colpocitologia oncótica com duas amostras de  
36 esfregaço celular em lâmina de vidro, em ambas as amostras foi realizado o exame citológico  
37 para a avaliação morfológica celular. Em 42.1% das mulheres do grupo de casos apresentaram  
38 lesões intraepiteliais de baixo grau, seguidas de 33.7% lesões intraepiteliais de alto grau,  
39 19.8% Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado, 2.4% Células Glandulares  
40 Atípicas de Significado Indeterminado e 1.8% Adenocarcinoma e Carcinoma. Foi observado  
41 como fatores de risco para o desenvolvimento de lesão cervical e câncer ( $P>001$ ): cor/raça  
42 pardo, baixa escolaridade, consumo de álcool, infecção sexualmente transmissível e mais de  
43 dois parceiros sexuais nos últimos 5 anos. Outros fatores avaliados foram associados a lesões  
44 cervicais, tais como: ser fumante, infecção pelo Papilomavírus humano anterior, relação  
45 sexual antes dos 15 anos de idade. Fatores protetores para desenvolvimento de lesão são uso  
46 de preservativo e cirurgia ginecológica. Apesar de nosso trabalho não avaliar diretamente as  
47 ações de educação em saúde, foi possível observar pouco conhecimento e adesão às políticas  
48 públicas de prevenção, sendo necessária a avaliação das medidas de educação em saúde,  
49 educação sexual e programa de controle de infecção pelo Papilomavírus e do Câncer de colo  
50 de útero, direcionadas a efetividade, que proporcionem acesso ao diagnóstico precoce e a  
51 intervenções nos fatores ligados a vulnerabilidade das mulheres no desenvolvimento da  
52 doença.

53

54

55 **Palavras chave:** HPV, Fatores de Risco, Saúde da Mulher.

56

57

58

59

60

## 61 **Introdução**

62 O câncer de colo do útero é o terceiro tipo mais comum entre as mulheres, com 530  
63 mil casos novos por ano no mundo, responsável por 265 mil óbitos/ ano <sup>(1) (2)</sup>. No Brasil em  
64 2016 foram estimados 16.340 novos casos de câncer de colo do útero, destacando se a região  
65 Centro-Oeste na terceira posição das regiões mais incidentes <sup>(1)</sup>. Uma problemática antiga que  
66 persiste até os dias atuais, mesmo com o avanço de tecnologias em saúde, sendo necessários  
67 estudos para fomentar a elaboração de políticas baseadas em evidências <sup>(3)</sup>.

68 O câncer de colo do útero apresenta grande potencial de prevenção e cura quando os  
69 casos são diagnosticados precocemente <sup>(4)</sup>. A prevenção concentra-se nas ações primárias de  
70 saúde, ação voltada à redução da exposição dos fatores de risco em população alvo,  
71 diminuindo os casos de lesões pré-cancerígenas e câncer, possibilitando melhor qualidade de  
72 vida <sup>(4)</sup>.

73 No Brasil a prevenção e controle do câncer de colo do útero, é voltado a estratégias  
74 baseadas na idade da mulher e na frequência de realização do exame preventivo, por meio do  
75 exame citopatológico recomendado em mulheres com idade de 25 a 64 anos de idade, com  
76 periodicidade anual, importante para a detecção de lesões já estabelecidas <sup>(5)</sup>.

77 Vários cofatores vêm sendo considerados no processo de carcinogênese cervical, as  
78 características individuais ou processos de vida podem aumentar ou diminuir a chance de  
79 ocorrência das alterações celulares cancerígenas e pré-cancerígenas, estima-se que 90% dos  
80 casos de câncer de colo do útero sejam provocados por algum tipo de HPV <sup>(4)</sup>. Causa  
81 necessária para desenvolvimento de lesões intraepiteliais cervicais, somente a infecção pelo  
82 HPV não é suficiente para progressão maligna das alterações celulares tendo outros fatores  
83 desencadeadores para a persistência da doença e a progressão para câncer <sup>(5)</sup>.

84 No Brasil, o rastreamento das alterações celulares pelo diagnóstico colpocitopatológico  
85 é a principal estratégia de prevenção do câncer de colo do útero, contudo, a precariedade da  
86 atenção básica, à baixa capacidade de recursos humanos, incapacidade do sistema  
87 especializado em atender as demandas já diagnósticas e a dificuldade nas linhas de cuidado  
88 com o atendimento em rede para o acesso integral aos serviços e ações de saúde, de acordo  
89 com suas necessidades é o limitante dessa política pública, que não organiza o fluxo dos  
90 usuários, garantindo as referências a serviços e ações de saúde fora do âmbito da atenção  
91 primária <sup>(5)</sup>.

92 O presente estudo de caso-controle teve como objetivo identificar fatores de risco  
93 relacionado ao desenvolvimento de lesões intraepiteliais cervicais em mulheres atendidas da  
94 atenção primária e secundária de Dourados - MS, a fim de contribuir para a elaboração de  
95 políticas baseadas em evidências proporcionando condições para uma melhor assistência,  
96 visando à promoção da saúde, descrevendo os fatores de risco associados à doença, uma vez  
97 que sua morbimortalidade mostra-se elevada.

98

## 99 **Material e métodos**

### 100 **Tipo do estudo**

101 Trata-se de uma pesquisa quantitativa, analítica, retrospectiva de caso controle, com  
102 mulheres atendidas no serviço de atenção básica e de um serviço de referência para atenção  
103 integral à saúde da mulher vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS), localizado na cidade  
104 de Dourados, Mato Grosso do Sul, na região Centro Oeste do Brasil.

105

### 106 **Características da população**

107 A Cidade de Dourados tem área de 4.086,244 Km<sup>2</sup>, e uma população de 196.035  
108 habitantes e uma média de 60.000 mulheres entre 18 e 65 anos. No estado de Mato Grosso do  
109 Sul, Dourados é referência para atendimentos especializados de saúde para 11 municípios,  
110 representando 13,7% da população total do estado.

### 111 **Amostragem**

112 A amostragem do estudo foi calculada com proporção de expostos entre os controles  
113 de 14 %, odds ratio de 2, poder de 95%, Alfa risco de 5%, com 2 controles para cada 1 caso,  
114 resultado em 159 casos para 318 controles. A amostra foi pareada pela idade e foram  
115 incluídas neste estudo mulheres na faixa etária de 18 a 65 anos, atendidas no Sistema Único  
116 de Saúde, foram excluídas, portadoras de deficiências que as impediam de compreender o  
117 estudo ou responder ao questionário, gestantes, indígenas e que não gozavam de auto  
118 independência (especiais e menores de idade).

119

120

## 121 **Definição de Casos e Controles**

122 A definição dos **casos** e **controles** baseou-se nos resultados do exame citológico. No  
123 grupo **casos** foram incluídas mulheres atendidas na atenção primária e encaminhadas por  
124 demanda referenciada para atendimento especializado no setor de patologia cervical. Foram  
125 incluídas mulheres com lesões pré-cancerígenas e cancerígenas. O grupo **controle** foi  
126 composto por mulheres com exame citológico normal, atendidas nas unidades de atenção  
127 primária pertencentes à região do estudo, as mulheres foram incluídas por meio de demanda  
128 espontânea, observando-se o equilíbrio numérico de coletas pareados por idade e condição  
129 socioeconômica.

130

## 131 **Variáveis**

132 Um questionário estruturado e padronizado foi aplicado diretamente as participantes,  
133 as variáveis selecionadas para a caracterização dos fatores de risco para lesão intraepitelial  
134 cervical foram: idade, cor/raça, nacionalidade, naturalidade, renda mensal, escolaridade, idade  
135 da primeira relação, preferência sexual, estado civil, número de parceiros nos últimos 5 anos,  
136 número de filhos, número de partos normais, número de abortos, número de cesáreas,  
137 realização de cirurgia ginecológica, ser fumante, portador de HIV, portador de DST, uso de  
138 medicamentos controlados, uso de anticoncepcional, uso de drogas e uso de álcool.

139

## 140 **Diagnóstico**

141 Para o diagnóstico das alterações celulares foram coletadas através do procedimento  
142 de colpocitologia oncótica; uma amostra cervical de cada participante e realizado esfregaço  
143 celular em lâmina de vidro, o qual foi fixado em álcool e encaminhado para o laboratório de  
144 referência para o exame citológico pela técnica de Papanicolaou, e classificado segundo o  
145 Sistema Bethesda, para determinação das lesões intraepiteliais cervicais e classificados como  
146 células normais/inflamatórias, escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS),  
147 atipia das células glandulares (AGC), lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL),  
148 lesões escamosas de alto grau (HSIL), adenocarcinoma in situ (AIS) e carcinoma.

149

150

## 151 **Análise de dados**

152 As informações obtidas foram digitadas no banco de dados Research Electronic Data  
153 Capture (RedCap) e submetidas à análise estatística pelo programa SAS v.9.2 (SAS Institute,  
154 Cary, NC, USA). Os fatores de risco associado à lesão intraepitelial cervical foram analisados  
155 através de regressão logística múltipla, Chi-Square e variáveis que atingiram nível de  
156 significância na associação à doença ( $p < 0,01$ ) foram incluídas na análise multivariada e  
157 consideradas significativas, fatores de risco, com  $p$  menor ou igual a 0,05.

158

## 159 **Considerações Éticas**

160 Todos os procedimentos desse estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética e  
161 Pesquisa (CEP) da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), sob o número  
162 009311134.4.0000.5160 CAAE.

163

## 164 **Resultados**

165 Neste estudo a amostra constituiu-se por 498 mulheres de 18 a 65 anos de idade com  
166 média de idade de 40 anos e 87.55% (N= 436) das mulheres são residentes do município de  
167 Dourados e 12.45% (N= 62) das mulheres residem na macrorregião de saúde em que o  
168 município faz o atendimento especializado, foram incluídas como caso.

169 Dentre as participantes do estudo, 33,33% (N=166) apresentaram lesões intraepiteliais  
170 cervicais e câncer, e 66,66% (N=332) com resultados negativos de acordo o desenho do  
171 estudo. O exame citopatológico diagnosticou 33,33% (166) mulheres com graus variados de  
172 lesão cervical, entre os i) 70 (42%) mulheres apresentaram citologia com lesão intraepitelial  
173 cervical de baixo grau – LSIL, ii) 56 (34%) mulheres apresentaram lesão intraepitelial  
174 cervical de alto grau – HSIL, iii) 33 (20%) mulheres apresentaram células escamosas atípicas  
175 de significado indeterminado (ASC-US), iv) 4 (2%) mulheres apresentando células  
176 glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC), v) 2 (1%) mulheres  
177 Adenocarcinoma (AIS) e vi) uma (1%) mulher carcinoma. Outras alterações, tais como  
178 atípias em células glandulares e adenocarcinoma invasor não foram identificados.

179 A renda familiar menor que um salário mínimo foi observada em 424 (84.14%)  
180 mulheres participantes e 328 (65.8%) mulheres eram casadas, as variáveis relacionadas às  
181 alterações cervicais estão descritos na (Tabela 1).

182 Na análise univariada as variáveis associadas ao desenvolvimento de lesão com valor  
183 ( $P < 0,01$ ) foram: i) coitarca com idade menor ou igual 15 anos 109 (65.66%) mulheres (OR  
184 2.11 IC: 95% 1.41 – 3.15), ii) relato de infecção pelo vírus HPV 10 (6.02%) mulheres (OR  
185 0.28 IC: 95% 0.10 – 0.80) e iii) tabagismo 34 (20.48%) mulheres (OR: 0.45 IC: 95% 0.27 –  
186 0.76).

187 Na análise multivariada foram considerados para lesões intraepiteliais cervicais  
188 variáveis ( $P > 0,01$ ) os fatores de risco: i) cor/raça, com base na comparação entre pretos  
189 outras cores/raças, ser pardo (OR 1.52 IC: 95% 0,51 – 4.57), ii) baixa escolaridade (OR 2.76  
190 IC: 95% 1.49 – 5.12), iii) consumir álcool (OR 0.21 IC: 95% 0.13 – 0.32), iv) mulheres com  
191 maior ou igual a 2 parceiros sexuais nos últimos 5 anos (OR 5.36 IC 95% 2.77 – 10.38) e v)  
192 doenças sexualmente transmissíveis, exceto HPV alto declarado (OR 3.04 IC 95% 1.30 –  
193 7.08).

194 Foram considerados fatores protetores para lesão cervical: i) o uso de preservativo,  
195 com 70 (21.08%) mulheres fazendo uso (OR 2.64 IC 95 1.59 – 3.57) e o relato de cirurgia  
196 ginecológica previa autodeclarado, tais como: histerectomia total, parcial e perineoplastia,  
197 onde 84 (25.30%) das mulheres do estudo que realizaram cirurgia ginecológica anterior não  
198 apresentaram lesão cervical ( $P \leq 0,01$ ) (OR 2.62 IC 95% 1.53 – 4.48)

199 Apesar de não ser alvo de nossa pesquisa, durante as entrevistas a maior parte das  
200 participantes se mostrava insegura em relação ao questionário, tanto no que se diz ao  
201 entendimento sobre o assunto e fatores influenciadores no processo da doença, quanto ao  
202 próprio tratamento. Sendo, necessária a criação de um canal de retirada de dúvidas.

203

## 204 **Discussão**

205 No Brasil para a prevenção secundária do câncer de colo do útero é recomendado à  
206 triagem pelo exame colpocitopatológico apenas entre 25 e 64 anos <sup>(5)</sup>. Contudo, a progressão  
207 maligna das células, se estabelece pela soma de fatores determinantes no processo da  
208 carcinogênese <sup>(4)</sup>. As alterações celulares no colo do útero têm desenvolvimento lento, e são  
209 observadas em mulheres de 40 anos ou mais, ligadas à persistência do processo de alteração  
210 celular e falhas no sistema de reconhecimento imunológico, alteração no metabolismo e da  
211 morte celular <sup>(6)</sup>.



212 A maior mortalidade por câncer de colo do útero ocorre em mulheres de 45 a 50 anos  
213 para carcinoma in situ <sup>(6)</sup>, evidenciando a necessidade nessa faixa etária de triagem para a  
214 prevenção antes do desenvolvimento das lesões cancerígenas <sup>(5) (6)</sup>. Contudo, a incidência de  
215 câncer cervical vem se modificando aos poucos, e o aparecimento de lesões cervicais estão  
216 cada vez mais presente em mulheres adultas jovens, devido ao início sexual e a outros fatores  
217 de risco <sup>(32) (33)</sup>.

218 A detecção precoce de alterações celulares iniciais, com ampla cobertura e testes de  
219 boa qualidade, reduz a incidência de câncer invasor em 90% <sup>(15)</sup>. Países com cobertura  
220 superior a 50% do exame citopatológico realizados a cada três a cinco anos apresenta  
221 prevalência inferiores a três mortes a cada 100 mil mulheres, e quando a cobertura é superior  
222 a 70% há redução em duas ou menos mortes por 100 mil mulheres por ano <sup>(16)</sup>.

223 Ter parceiro fixo (casada ou em união estável) representa menor risco de transmissão  
224 sexual do HPV e desenvolvimento de lesões <sup>(37)</sup>. Contudo, determinantes de desenvolvimento  
225 social, como baixa escolaridade, associado à renda são determinantes de alterações  
226 citológicas. E, melhores níveis de educação e renda são caracterizados como mediadores do  
227 processo de procura ao cuidado e acesso ao serviço de saúde para diagnóstico e tratamento <sup>(12)</sup>  
228 <sup>(13)</sup>.

229 A baixa escolaridade é um fator de risco bastante consistente, quanto menos anos de  
230 estudo maiores as chances para desenvolvimento de lesões cervicais e câncer, provavelmente  
231 tem menor compreensão e acesso à informação e não fazem exames de rastreamento <sup>(14)</sup>. A  
232 falta de conhecimento e convencimento sobre o HPV evidencia a importância da educação em  
233 saúde como meios para prevenção de câncer de colo uterino <sup>(13)</sup>.

234 A submissão a cirurgias ginecológica anterior, tais como: histerectomia parcial ou total  
235 e perineoplastia foram considerados fatores protetores para o desenvolvimento de lesões  
236 cervicais, apesar dos limitantes desse estudo, o autocuidado pode ser o fator determinante. O  
237 acesso à saúde e o reconhecimento do cuidado são fatores determinantes no processo saúde  
238 doença. Mulheres com maior desenvolvimento social cuidam melhor da saúde <sup>(7)</sup>. E, mulheres  
239 pretas e pobres procuram menos os serviços de saúde, podendo estar subestimado a  
240 quantidade de casos de câncer nessa população <sup>(9) (10)</sup>.

241 Com relação ao desenvolvimento de lesões cervicais, mulheres amarelas e pretas são  
242 descritas em menor proporção <sup>(8)</sup>. Mulheres pardas, maior porcentagem da população  
243 brasileira, seguida de mulheres brancas, é que se apresentam em maior número com lesões

244 cervicais <sup>(8)</sup>. Contudo, mulheres pobres tem maior risco para o desenvolvimento de lesões, por  
245 não buscar o serviço de saúde, ou por desconhecimento dos fatores que a expõe ao risco <sup>(6)</sup>.  
246 Quanto menor a escolaridade e padrão socioeconômico, menor a frequência da pratica sexual  
247 com uso de preservativo. Na população brasileira sexualmente ativa apenas 47% das pessoas  
248 fazem o uso do preservativo com frequência, e o uso de preservativo aumenta diretamente  
249 com a escolaridade <sup>(17) (18) (19)</sup>.

250 As IST's são consideradas fator de risco para a aquisição de HPV e desenvolvimento  
251 de lesões, associado a fatores econômicos e escolares por falta de informação <sup>(20) (21) (22) (23) (24)</sup>.  
252 Mesmo a pratica sexual com preservativo não é garantia contra a infecção por HPV, um dos  
253 principais fatores de risco no desenvolvimento de lesões cancerígenas, o uso protege de  
254 infecção por outras IST's <sup>(19)</sup>.

255 A multiplicidade de parceiros sexuais é determinante na infecção por HPV, na  
256 progressão das lesões celulares e no aumento do risco para infecções sexualmente  
257 transmissíveis <sup>(34)</sup>. Há desenvolvimento de lesões cervicais em 72% das mulheres com cinco  
258 ou mais parceiros sexuais ao longo da vida, e 13% a novos parceiros <sup>(31)</sup>. A associação do  
259 câncer de colo do útero e sua relação com o maior número de parceiros sexuais durante toda a  
260 vida mostra uma maior tendência para a aquisição do HPV e conseqüentemente o câncer. O  
261 maior número de parceiros nos últimos 12 meses <sup>(35)</sup> e não possuir parceiro fixo <sup>(36)</sup>, também,  
262 está associado à infecção pelo HPV e desenvolvimento de lesões celulares em colo de útero  
263 <sup>(36) (37)</sup>.

264 O desenvolvimento das alterações celulares em colo de útero está ligado a fatores  
265 comportamentais de risco, tais como: o consumo de cigarros e álcool. O uso frequente de  
266 cigarro diminui células de defesa do tecido epitelial, e possuir diversas substâncias  
267 cancerígenas <sup>(38)</sup>. Recente, foi relacionado o uso do tabaco associado a 2,07% de aumento no  
268 risco de morte por câncer de colo do útero <sup>(39)</sup>. Mulheres que são tabagistas por mais de 10  
269 anos mostram elevado risco para desenvolvimento de lesões intraepiteliais cervicais <sup>(40)</sup>. E, o  
270 consumo de bebida alcoólica é um potente modulador das funções imunitárias e  
271 conseqüentemente o aumento da suscetibilidade do HPV <sup>(41)</sup> e embora o consumo de álcool  
272 seja voluntário, desvalorizado pelas mulheres, pode favorecer a exposição aos riscos <sup>(42)</sup>.

273 O uso de preservativo é o principal fator protetor para as infecções sexualmente  
274 transmissíveis, como o HPV, e no desenvolvimento de lesões cervicais. A prática sexual  
275 segura diminui a chance de transmissão do HPV nas relações sexuais, porém não previne  
276 totalmente o contágio por pele e mucosas <sup>(6)</sup>.

## 277 **Conclusão**

278 Apesar das diversas campanhas preventivas preconizadas pelo ministério da saúde, a  
279 triagem anual e as ações em educação em saúde para a prevenção do câncer de colo do útero,  
280 a taxa de incidência de câncer cervical no Brasil é elevada em todas as regiões, tornando-se  
281 um problema de saúde persistente. O que mostra a necessidade de investimentos e condutas  
282 baseadas em evidências em saúde, com redes de atenção a saúde voltadas a promoção da  
283 saúde mais sensível ao diagnóstico precoce e também a minimização dos fatores que  
284 contribuem no desenvolvimento de lesões, através de educação em saúde por parte dos  
285 profissionais de saúde.

286 Em geral, eram mulheres de 40 anos ou mais, com predomínio de lesões intraepiteliais  
287 de baixo grau (LSIL) com fatores de risco para desenvolvimento de lesões: cor parda, baixos  
288 níveis de escolaridade, consomem de álcool, tiveram mais que dois parceiros sexuais nos  
289 últimos cinco anos e infecções sexualmente transmissíveis.

290 Quanto aos hábitos de vida e histórico foi associado ao aparecimento de lesões: ser  
291 fumante, infecção por HPV e coitarca antes dos 15 anos de idade visto então como outros  
292 determinantes no processo de desenvolvimento de lesões.

293 Foram considerados fatores protetores para o desenvolvimento de lesões, o uso do  
294 preservativo e cirurgia ginecológica.

295 Embora o estudo não possa fazer outras avaliações, conclui-se que houve maior  
296 frequência de alguns fatores de risco em mulheres com lesões cervicais e câncer, o que indica  
297 a forte associação entre fatores de risco socioeconômicos, clínicos e comportamento de risco  
298 na ocorrência de lesões pré-cancerígenas e câncer.

299 O rastreamento e diagnóstico precoce das lesões, quando realizado com enfoque a  
300 grupos de maior risco para a doença (mulheres assintomáticas em situação de fatores de riscos  
301 conhecidos), são visto como medida de controle eficaz no desenvolvimento de câncer  
302 cervical, necessitando de educação em saúde persistente por parte dos profissionais de saúde,  
303 apresentando assim importantes índices de saúde, seja sobre a incidência de casos e pela  
304 mortalidade elevada por câncer.

305

306

## 307 **Agradecimentos**

308           Ao apoio da Secretária de Saúde Municipal de Dourados, pela parceria. A todos os  
 309 profissionais das Estratégias de Saúde da Família, a equipe de atendimento da Clínica da  
 310 Mulher e a todas as participantes. E, Ao Governo do Estado de Mato Grosso do Sul por meio  
 311 da Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado de  
 312 Mato Grosso do Sul - FUNDECT, pelo apoio material e financeiro, edital 011/2014-  
 313 UNIVERSAL, TO 095/2014; SIAFEM 23724 e edital 010/2013  
 314 FUNDECT/CAPES/Mestrado.

315

## 316 **Referências**

317

- 318 1. Instituto Nacional De Câncer (Brasil). Atlas Da Mortalidade. Disponível  
 319 Em: [Https://Mortalidade.Inca.Gov.Br/Mortalidadeweb/](https://Mortalidade.Inca.Gov.Br/Mortalidadeweb/) Acesso Em: 20/01/2017.
- 320 2. Instituto Nacional De Câncer (Brasil). Estimativa 2016. Incidência Do Câncer No  
 321 Brasil. Rio De Janeiro: Inca, 2015.
- 322 3. Oxman AD, Lavis S, Frethein A: SSUPPORT Tools for evidence-informed health  
 323 Policymaking (STP). Health Reserarch Policy and Systems. 2009,7(Suppl 1): S1.
- 324 Instituto Nacional De Câncer (Brasil). Estimativa 2016. Incidência Do Câncer No Brasil. Rio  
 325 De Janeiro: Inca, 2016.
- 326 4. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Incidência de câncer no  
 327 Brasil. Estimativa/2006. Brasília: Instituto Nacional do Câncer. Disponível  
 328 em: <http://www.inca.gov.br/estimativas> Acesso: 20/08/2017.
- 329 5. BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de  
 330 Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de  
 331 Rede. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. – 2. ed. rev. atual.  
 332 – Rio de Janeiro: INCA, 2011.
- 333 6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de  
 334 Atenção Básica. Controle dos cânceres do colo do útero e da mama / Ministério da Saúde,  
 335 Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – 2. ed. – Brasília : Editora  
 336 do Ministério da Saúde, 2013.

- 337 7. Bezerra SJS, Gonçalves PC, Franco ES, Pinheiro AKB. Perfil de mulheres portadoras  
338 de lesões cervicais por HPV quanto aos fatores de risco para câncer de colo uterino. J bras  
339 doenças sex transm. 2005;17(2):143-48
- 340 8. Thuler LCS, Bergmann A, Casado L. Perfil das Pacientes com Câncer do Colo do  
341 Útero no Brasil, 2000-2009: Estudo de Base Secundária. Revista Brasileira de Cancerologia  
342 2012; 58(3): 351-357.
- 343 9. IPEA Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Retrato das Desigualdades de  
344 Gênero e Raça, 2011.
- 345 10. Goes EF, Nascimento ER. Mulheres Negras e Brancas e os níveis de acesso ao serviço  
346 preventivos de saúde: uma análise sobre as desigualdades.
- 347 11. ANDERSEN RM. Revisiting the behavioral model and access to medical care: does it  
348 matter Journal of Health and Social Behavior, Los Angeles, v. 36, n. 1, p. 1-10, 1995.
- 349 12. Goes EF, Nascimento ER. Mulheres Negras e Brancas e os níveis de acesso ao serviço  
350 preventivos de saúde: uma análise sobre as desigualdades.
- 351 13. Oliveira LH, Rosa ML, Pereira CR, Vasconcelos GA, Silva RA, Barrese TZ, et al.  
352 Human papillomavirus status and cervical abnormalities in women from public and private  
353 health care in Rio de Janeiro State, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2006;48(5):279-85.
- 354 14. Cesar JA, Horta BL, Gomes G, Et Al. Fatores Associados À Não Realização De  
355 Exame Citopatológico De Colo Uterino No Extremo Sul Do Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio  
356 De Janeiro, 19(5):1365-1372, Set-Out, 2003.
- 357 15. Gustafsson L, Pontén J, Zack M, Adami HO. International incidence rates of invasive  
358 cervical cancer after introduction of cytological screening. Cancer Causes Control  
359 1997;8(5):755-63
- 360 16. Anttila A et al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. Eur J  
361 Cancer. 2009; 45(15):2649-5
- 362 17. Jiménez AL, Gotlieb SLD, Hardy E, Zaneveld LJD. Prevenção de doenças  
363 sexualmente transmissíveis em mulheres: associação com variáveis sócio-econômicas e  
364 demográficas. Cad Saúde Pública 2001; 17:55-62.
- 365 18. Szwarcwald CL, Andrade CL, Pascom AR, Fazito E, Pereira GF, Penha IT. HIV-  
366 related risky practices among Brazilian young men, 2007. Cad Saude Publica 2011; 27 Suppl  
367 1: S19-26.

- 368 19. VIEIRA MAS. et al. Fatores associados ao uso do preservativo em adolescentes do  
369 gênero feminino no município de Goiânia. DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente  
370 Transmissíveis, Rio de Janeiro, v. 16, n. 3, p. 77-83, 2004.
- 371 20. Carret MLV, Fassa AG, Silveira DS, Bertoldi AD, HALLAL PC. Sintomas de  
372 doenças sexualmente transmissíveis em adultos: prevalência e fatores de risco. Rev.Saúde  
373 Publica, Rio de Janeiro, v.38, n.1, p. 76-84, 2004.
- 374 21. Smith JS, Bosetti C, Munoz N, Herrero R, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. IARC  
375 multicentric case-control study. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled  
376 analysis of the IARC multicentric case-control study. Int J Cancer 2004; 111:431-9.
- 377 22. Discacciati MG. et al. Vaginose bacteriana e DNA de Papilomavírus Humano de alto  
378 risco oncogênico em mulheres submetidas à conização com alça diatérmica para tratamento  
379 de neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau. Revista Brasileira de Ginecologia e  
380 Obstetrícia, Rio de Janeiro, v. 26, n. 9, p. 721-725, 2004.
- 381 23. VOOG, E. et al. Human papilloma virus infection among women attending an STD  
382 clinic correlated to reason for attending, presence of clinical signs, concomitant infections and  
383 abnormal cytology. Acta of Dermato-Venerology, Oslo, v. 1, no. 75, p. 75-78, 1995.
- 384 24. Nogueres IB. et al. Associação entre a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e  
385 outras infecções genitais femininas. HU Revista, Juiz de Fora, v. 36, n. 1, p. 19-28.
- 386 25. de Abreu AL, Malaguti N, Souza RP, Uchimura NS, Ferreira EC, Pereira MW, et al.  
387 Association of human papillomavirus, Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis co-  
388 infections on the risk of high-grade squamous intraepithelial cervical lesion. American journal  
389 of cancer research. 2016;6(6):1371-83.
- 390 26. Torres-Poveda K, Bahena-Roman M, Madrid-Gonzalez C, Burguete-Garcia AI,  
391 Bermudez-Morales VH, Peralta-Zaragoza O, et al. Role of IL-10 and TGF-beta1 in local  
392 immunosuppression in HPV-associated cervical neoplasia. World J Clin Oncol. 2014 Oct  
393 10;5(4):753-63
- 394 27. Ortolani LG. Prevalência Do Papilomavírus Humano, Diversidade De Genótipos E  
395 Alterações Citológicas Em Mulheres Atendidas Na Rede Pública De Saúde De Dourados –  
396 MS. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal da grande  
397 Dourados.
- 398 28. Carvalho, Júlio José Máximo – Manual Prático do HPV – Papilomavírus Humano –  
399 Instituto Garnet – São Paulo, 2004.

- 400 29. HOSPITAL UNIVERSITÁRIO. Universidade Federal de Santa Catarina. Projeto  
401 HPV. Centro de Pesquisa Clínica. HPV e câncer de colo uterino. Disponível em:  
402 [www.hu.ufsc.br/projeto\\_hpv/hpv\\_e\\_cancer\\_do\\_colo\\_uterino.htm](http://www.hu.ufsc.br/projeto_hpv/hpv_e_cancer_do_colo_uterino.htm). Acesso em: 20/08/2017.
- 403 30. Eleutério R, Oliveira M, Jacyntho C, Eleutério Junior J, Freitas Junior. Identificação  
404 de DNA-HPV em adolescentes e mulheres jovens sem coito vaginal. *DST - J Bras Doenças*  
405 *Sex Transm.* 2011;23(2):66.
- 406 31. Rositch AF, Burke AE, Viscidi RP, Silver MI, Chang K, Gravitt PE. Contributions of  
407 recent and past sexual partnerships on incident human papillomavirus detection: acquisition  
408 and reactivation in older women. *Cancer research.* [Research Support, N.I.H., Extramural  
409 Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Dec 01;72(23):6183-90.
- 410 32. WCN, Womens's Câncer Network. Gynecologic Câncer Information. Cervical câncer:  
411 Factures that increase your risk of developing cervical câncer. 2000.
- 412 33. Bezerra SJS, Gonçalves PC, Franco ES, Pinheiro AKB. Perfil de mulheres portadoras  
413 de lesões cervicais por hpv quanto aos fatores de risco para câncer de colo uterino. *J Bras*  
414 *Doenças Sex Transm.* 2005; 17(2): 143-8.
- 415 34. Hackenhaar AA, Cesar JA, Domingues MR. Exame citopatológico de colo uterino em  
416 mulheres com idade entre 20 e 59 anos em Pelotas, RS: prevalência, foco e fatores associados  
417 à sua não realização. *Ver. Bras. Epidemiol.* 2006 March;9(1).
- 418 35. Bahmanyar ER, Paavonen J, Naud P, J Jorge S, Chow S-N, Apter D, Kitchener H,  
419 Castellsagué X, Teixeira JC, Skinner SR, Jaisamrarn U, Limson GA, Garland SM, Szarewski  
420 A, Romanowski B, Aoki F, Schwarz TF, Poppe WAJ, De Carvalho NS, Harper DM, Bosch  
421 FX, Raillard A, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G. Group FTHPS: prevalence and  
422 risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment  
423 in the multinational PATRICIA trial. *Gynecol Oncol.* 2012;127:440–450. doi:  
424 10.1016/j.ygyno.2012.08.033.
- 425 36. Stofler MECW, Nunes RD, Schneider IJC. Avaliação de fatores associados às lesões  
426 HPV induzidas do colo uterino. *Arquivos Catarinenses de Medicina.* 40: (3), de 2011.
- 427 37. Guedes TG, Pordeus AMJ, Diógenes MAR. Análise epidemiológica do câncer de colo  
428 de útero em serviço de atendimento terciário no Ceará – Brasil. *Revista Brasileira em*  
429 *Promoção da Saúde*, v.18, n.4, p. 205-210, 2005
- 430 38. Coker AL, De Simone C, Eggleston KS, Hopenhayn C, Nee J, Tucker T. Smoking and  
431 survival among Kentucky women diagnosed with invasive cervical cancer: 1995- 2005.  
432 *Gynecol Oncol.* 2009 Feb;112(2):365-9.

- 433 39. Sinha DN, Suliankatchi RA, Gupta PC, Thamarangsi T, Agarwal N, Parascandola M,  
434 et al. Global burden of all-cause and cause-specific mortality due to smokeless tobacco use:  
435 systematic review and meta-analysis. *Tobacco control*. 2016 Nov 30.
- 436 40. Telles CCGD, Muniz MCV, Ferrai R, Tabagismo Associado Às Lesões Precursoras  
437 Para O Câncer De Colo Uterino. *Rev enferm UFPE on line.*, Recife, 7(9):5427-34, set., 2013
- 438 41. Diaz LE, Monteiro A, Gonzales GH, et al. Influência do consumo de álcool no estado  
439 imunológico: uma revisão. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56 (Suppl 3): S50-3
- 440 42. Camilo C, Lima ML. No que se pensa quando se pensa em doenças: estudo  
441 psicométrico dos riscos de saúde. *Rev Port Sau Pub*. 2010; 28(2):140-54



## 6. APÊNDICE

**Tabela 1** - Fatores de risco para lesão intraepitelial cervical.

Fatores de risco	Mulheres casos (n=166)	Mulheres controles (n=332)	Análise univariada		Análise multivariada	
			OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
<b>Scioeconômicas</b>						
>40anos	93 (56.02)	184 (55.42)	0.81 (0.27- 2.43)	0.89		
Pardos	65 (39.16)	160 (48.19)	2.34 (1.06 - 5.18)	>0,01	1.52 (0.51-4.57)	<b>&lt;0,01</b>
Casado	110 (66.27)	218 (65.66)	0.23 (0.13 - 0.90)	0.44		
Baixa escolaridade	107 (64.46)	161 (35.54)	0.51 (0.35 - 0.76)	<0,01	2.76 (1.49-5.12)	<b>&lt;0,01</b>
<1 salário mínimo	135 (81.33)	289 (87.05)	0.15 ( 0.14 - 0.35)	0.10		
<b>Histórico</b>						
Fumante	34(20.48)	35 (10.54)	0.45 (0.27 –0.76)	<b>&gt;0.01</b>		
Consumo de álcool	73(43.98)	47(14.16)	0.21(0.13-0.32)	>0.01	5.36 (2.77- 10.38)	<b>&lt;0,01</b>
HPV anterior	10(6.02)	6 (1.81)	0.28 (0.10-0.80)	<b>&gt;0.01</b>		
HIV	1 (1.00)	5 (1.51)	1.51 (0.17 –13.1)	0.70		
Outras IST	25 (16.13)	28 (8.62)	0.49 (0.27-0.87)	0.01	3.04 (1.30- 7.08)	<b>&lt;0,01</b>
>2 parceiros sexuais nos últimos cinco anos	134 (80.72)	309 (93.0)	0.31 (0.17-0.55)	<0,01	4.51( 1.81-11.21)	<b>&lt;0,01</b>
Relação homossexual	1 (0.60)	7 (2.11)	3.55 (0.43 -29.1)	0.20		
Uso de preservativo	16 (9.64)	70 (21.08)	2.64 (1.59 -3.57)	<b>&gt;0.01</b>		
Cirurgia Ginecológica	19 (11.41)	84 (25.30)	2.62 (1.53 -4.48)	>0.01	2.62 (1.53- 4.48)	<b>&lt;0,01</b>
Coitarca < 15 anos	109 (65.66)	159 (47.89)	2.11 (1.41-3.15)	<b>&gt;0.01</b>		
Parto normal	73 (43.98)	219 (65.96)	0.36 (0.24-0.55)	>0.16		
Parto cesáreo	116 (89.92)	163 (63.92)	2.36 (1.58-3.53)	>0.15		
Anticoncepcional	61 (36.75)	110 (33.13)	0.85 (0.57-1.25)	0.42		

Abreviações: HPV- Papilomavírus Humano; HIV- vírus da Imunodeficiência Humana; DST – Doenças Sexualmente Transmissíveis.

## 7. ANEXOS

### **Anexo 1** - Normas de publicação do periódico

#### PLOS ONE Journal Information

*PLOS ONE* is an international, peer-reviewed, open-access, online publication. *PLOS ONE* welcomes reports on primary research from any scientific discipline.

*PLOS ONE* (eISSN-1932-6203) is published by PLOS, a nonprofit organization.

#### **Scope**

*PLOS ONE* features reports of original research from all disciplines within science and medicine. By not excluding papers on the basis of subject area, *PLOS ONE* facilitates the discovery of the connections between papers whether within or between disciplines.

#### **Normas para elaboração do Manuscrito**

O guia com informações e normas para elaboração do manuscrito para publicação encontra-se disponível em:

<http://journals.plos.org/plosntds/s/submission-guidelines#loc-style-and-format>

**Anexo 2 - Autorização para realização da pesquisa da Universidade Federal da Grande Dourados – UFGD.**



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**RESOLUÇÃO Nº 193, DE 02 DE SETEMBRO DE 2013**

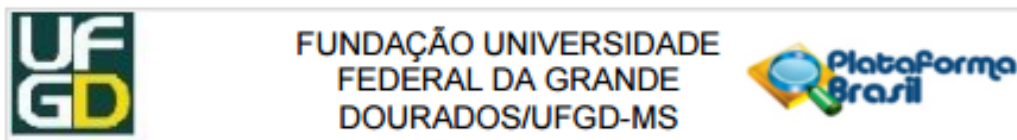
O Presidente do Conselho Diretor da Faculdade de Ciências da Saúde, da Fundação Universidade Federal da Grande Dourados, no uso de suas atribuições legais, RESOLVE:

Manifestar-se favorável aos pareceres emitidos da Comissão de Pesquisa Faculdade de Ciências da Saúde/FCS, abaixo relacionados:

- Parecer nº 72/213 – projeto inicial: "Caracterização da Infecção pelo Papilomavírus Humano em mulheres em idade reprodutiva na cidade de Dourados", coordenado pela prof. Fábio Juliano Negrão;
- Parecer nº 74/2013 – projeto inicial: "Efeitos do consumo da farinha de banana verde por adultos saudáveis", coordenado pela profª. Lívia Gussoni Basile;
- Parecer nº 76/2013 – projeto inicial: "Avaliação da toxicidade, citotoxicidade e genotoxicidade do óleo da acrocomia aculeata (jacq.) Lodd. Ex.mart em ratos através dos testes de toxicidade aguda, toxicidade sabaguda, toxicidade reprodutiva, ensaio do cometa, teste do micronúcleo e sistema teste alluim cepa , coordenado pelo Prof.ª Silvia Aparecida Oesterreich;

Prof. Dr. Julio Henrique Rosa Croda  
Presidente do Conselho Diretor da Faculdade de Ciências da Saúde

### Anexo 3 - Aprovação do comitê de ética em pesquisa com seres humanos.



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Caracterização da Infecção pelo Papilomavírus Humano em mulheres em idade reprodutiva, atendidas nas unidades de estratégia de saúde da família, no município de Dourados - MS

**Pesquisador:** Fábio Juliano Negrão

**Área Temática:** Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

**Versão:** 4

**CAAE:** 00931113.4.0000.5160

**Instituição Proponente:** Fundação Universidade Federal da Grande Dourados/UFMS

**Patrocinador Principal:** Faculdade de Ciências da Saúde

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 860.790

**Data da Relatoria:** 16/10/2014

##### Apresentação do Projeto:

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus que induz em mulheres o aparecimento de lesões epiteliais benignas genitais e está associado a doenças ano-genitais malignas e ao câncer do colo uterino e laringeo. O proponente pretende caracterizar a infecção pelo HPV na população atendida pelo SUS, no município de Dourados. Será realizado estudo transversal utilizando os exames realizados anualmente em mulheres de 18 a 64 anos (730) e disponibilizado a detecção, técnicas de genotipagem do vírus e questionário epidemiológico para determinar os fatores de risco correlacionados à doença. Serão avaliadas as metodologias de diagnóstico para o rastreamento de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo uterino. A proposta é ação conjunta do Mestrado em Ciências da Saúde, Laboratório de Microbiologia Aplicada, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, PET-Saúde da Família de Dourados e Secretaria Municipal de Saúde de Dourados.

##### Objetivo da Pesquisa:

Caracterizar as alterações neoplásicas e das infecção pelo Papilomavírus Humano em mulheres em idade reprodutiva, atendidas nas unidades de estratégia de saúde da família, no município de Dourados;

**Endereço:** Rua Melvin Jones, 940

**Bairro:** Jardim América

**CEP:** 79.803-010

**UF:** MS

**Município:** DOURADOS

**Telefone:** (67)3410-2853

**E-mail:** cep@ufod.edu.br

Anexo 4 - Autorização da Secretária Municipal de Saúde de Dourados para realização da pesquisa.

<b>ANEXO I</b>	
<b>Solicitação de estágio curricular, extracurricular e não remunerado, aulas práticas, visitas, pesquisas, extensão e trabalhos.</b>	
<b>Dados da Instituição/Requerente: UFGD</b>	
Curso: Medicina	
Professor: Fábio Juliano Negrão	Cel.: 67-98128-0615
Disciplina: Bases das doenças infecciosas.	
Nome Completo dos Alunos:	
Atividade:	
<input type="checkbox"/> Estágio Curricular <input type="checkbox"/> Estágio Extracurricular e não Remunerado <input type="checkbox"/> Aulas Práticas <input type="checkbox"/> Visitas <input checked="" type="checkbox"/> Pesquisa <input type="checkbox"/> Extensão <input type="checkbox"/> Trabalhos	
Proposta de Cronograma: Junho de 2012 a Janeiro de 2017	
Data: 06/12 a 01/17	Período: I ( <input checked="" type="checkbox"/> ) Local: Todas as Unidades de Estratégias de Saúde e Clínica da Mulher.
<b>Tema/Projeto/Solicitação: (Descrever sucintamente)</b>	
Título: Caracterização da Infecção pelo Papilomavírus Humano em mulheres em idade reprodutiva, atendidas nas unidades de estratégia de saúde da família no município de Dourados-MS. Serão coletadas amostras de mulheres sexualmente ativas submetidas ao exame de colpocitologia oncótica e colposcopia oncótica, para a caracterização da infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV), em mulheres do município de Dourados. Serão utilizadas técnicas de biologia molecular para detecção e caracterização dos vírus circulantes. Serão caracterizados os fatores epidemiológicos (Prevalência, fatores de riscos e outros) para a caracterização da população estudada.	
<b>Objetivo:</b>	
<b>Objetivo Geral:</b> Caracterização da Infecção pelo Papilomavírus Humano em mulheres em idade reprodutivas, atendidas nas unidades de estratégias de saúde da família e Clínica da Mulher no Município de Dourados.	
<b>Objetivo Específico:</b> Avaliar a expressão de proteínas oncogênicas, determinar o sorotipo de maior prevalência em cada faixa da população; Identificar fatores de risco associado; Comparar a eficiência das técnicas clássicas de identificação com novas metodologias moleculares.	
<b>Atividade a ser realizada na Rede de Saúde Municipal:</b>	
A população de estudo será composta de 760 mulheres, entre 18 e 64 anos de idade, submetidas aos exames de colpocitologia e colposcopia, respectivamente nas Unidades de Estratégias de Saúde e Clínica da Mulher.	
Apreciação da CEPET em: 20/06/12.                      ( <input checked="" type="checkbox"/> ) <b>Aprovado</b>	
Data: Junho de 2012 à Janeiro de 2017	
Período: I ( <input checked="" type="checkbox"/> ) Local: Todas as Estratégias de Saúde do Município de Dourados e Clínica da Mulher.	
Quantidade de Alunos: Demanda da UFGD	
*** Os Alunos deverão OBRIGATORIAMENTE apresentar a cópia deste ao coordenador da unidade, a FALTA, impedirá adentrar e realizar suas atividades.	
<b>Devolutivas à CEPET:</b>	
<input type="checkbox"/> Apresentar a SeMS: <input checked="" type="checkbox"/> Entregar cópia à SeMS: Junho de 2017	
<input type="checkbox"/> Não Aprovado    Justificativa:	
 Fabiana Cláudia K. Z. de Azeite Coordenadora do Trabalho e de Educação em Saúde	
<b>Presidente da CEPET:</b>	

  
 Edvaldo de Melo Monteiro  
 Diretor de Apoio às Bases  
 CEP - SeMS - 67-98128-0615  
 2012/06/20

  
 Fabiana Cláudia K. Z. de Azeite  
 Coordenadora do Trabalho  
 e de Educação em Saúde

## Anexo 5 - Questionário utilizado para coleta de dados.

Confidential

HPV\_Cidade  
Page 1 of 4**HPV\_Cidade**

Número do questionário \_\_\_\_\_

**Bloco A - Informações Gerais**

Entrevistador \_\_\_\_\_

Data da Entrevista \_\_\_\_\_

Digitador \_\_\_\_\_

Data da Digitação \_\_\_\_\_

Unidade Básica de Saúde

- CSU - equipe 47
- CUS - equipe 48
- Piratininga - equipe 24
- Jôquei - equipe 27
- Jôquei - equipe 17
- Ouro verde - equipe 36
- Ouro verde - equipe 37
- Vila Matos - equipe 41
- Seleta
- Vila Rosa
- Santo André
- CAM
- Outros
- HU
- Cabeceira Alegre - equipe 21
- Cabeceira Alegre - equipe 35
- Parque do Lago II - equipe 34
- Cachoeirinha
- Vila Hilda
- Cuibazinho
- Flórida II
- Novo Horizonte
- Altos do Indaiá
- Itahum
- Maracanã
- Carisma
- Chácara dos Cauás
- Vila Índio
- Vila São Pedro
- Panambi
- Indápolis
- Vila Vargas
- Vila Formosa
- Vila Macaúba
- Bem-te-vi
- Izidro Pedroso
- 4 Plano
- Campo Dourado
- Vila Vieira
- Jardim Guaicurus

Número da Equipe \_\_\_\_\_

Nome da paciente \_\_\_\_\_

---



---

**Bloco B - Informações sócio demográficas**

Idade \_\_\_\_\_

Data de Nascimento \_\_\_\_\_

Nacionalidade \_\_\_\_\_

Naturalidade \_\_\_\_\_

Estado \_\_\_\_\_

Cor/raça  Branca  
 Preta  
 Amarela  
 Parda

Estado civil  Casado/Vive com companheiro  
 Solteiro  
 Divorciado/Separado  
 Viúvo

Ultima Série Escolar  Analfabeto  
 Ensino Fundamental  
 Ensino Médio  
 Ensino Superior

Renda Mensal  Menos que um salário mínimo  
 Um salário mínimo  
 Dois a três salários mínimos  
 Três ou mais salários mínimos

---



---

**Bloco C - Histórico**

Qual o seu peso? \_\_\_\_\_

Qual a sua altura? \_\_\_\_\_

Faz uso de medicamentos controlados?  Sim  
 Não

Qual? \_\_\_\_\_

Fumante?  Sim  
 Não

Se sim, por quantos anos? \_\_\_\_\_

Faz uso de Álcool?  Sim  
 Não

Faz uso de Drogas ilícitas?  Sim  
 Não

Tem ou teve DST?  Sim  
 Não  
 Não sabe

Qual DST? \_\_\_\_\_

Realizou tratamento? \_\_\_\_\_

Tem HIV?  Sim  
 Não



Quantidade de parceiros nos últimos 5 anos \_\_\_\_\_

Relação homossexual?  Sim  
 Não

Faz uso de caminha?  Sim  
 Não  
 As vezes

Já realizou alguma intervenção cirúrgica ginecológica?  Sim  
 Não

Qual? \_\_\_\_\_

Idade da primeira relação sexual \_\_\_\_\_

Data/Ano do ultimo preventivo \_\_\_\_\_

Número de filhos \_\_\_\_\_

Número de partos normais \_\_\_\_\_

Número de cesáreas \_\_\_\_\_

Número de abortos \_\_\_\_\_

Faz uso de anticoncepcional ?  Sim  
 Não

Qual? \_\_\_\_\_

Hormonal ?  Sim  
 Não  
 Nenhum

Usa Diu ?  Sim  
 Não

Se sim, há quanto tempo? \_\_\_\_\_  
(anos )

---

**Bloco D - Resultados**

Citologia  Células escamosas atípicas (ASC)  
 Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)  
 Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL)  
 Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL)  
 Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS)  
 Células glandulares Atípicas (AGC)  
 Adenocarcinoma in situ (AIS)  
 Adenocarcinoma invasor  
 Avaliação da amostra insatisfatória  
 Carcinoma  
 Normal

PCR - HPV  Positivo  
 Negativo

RFLP - Grau  Baixo  
 Intermediário  
 Alto



Continuar

Page 4 of 4

RFLP - sorotipo

Inspeção visual com ácido acético a 5%

Biópsia

- 
- Positiva
  - Negativo

- Positiva
- Negativa
- Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL)
- Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL)
- Metaplasia escamosa
- Cervicite crônica
- Carcinoma in situ
- Adenocarcinoma

**Anexo 6 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).**

---

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

---

**TÍTULO DO PROJETO: "CARACTERIZAÇÃO DA INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM MULHERES EM IDADE REPRODUTIVA, ATENDIDAS NAS UNIDADES DE ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA, NO MUNICÍPIO DE DOURADOS - MS".**

**"FATORES DE RISCO RELACIONADO À LESÃO INTRAEPITELIAL CERVICAL E DISTRIBUIÇÃO DE GENÓTIPO DE HPV".**

A Sra. está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa "Distribuição de Genótipo de HPV e sua Associação com Lesão Intra-epitelial Cervical".

Esta pesquisa é de responsabilidade do Prof. Dr. Fábio Juliano Negrão pertencente a Universidade Federal da Grande Dourados - UFGD e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFGD com o número de protocolo 00931113.4.0000.5160.

Esta pesquisa será realizada para descobrir se a senhora tem alterações pré-cancerígenas e/ou cancerígenas e possui a contaminação pelo vírus do câncer do colo do útero, determinar qual é o tipo desse vírus e avaliar como certos hábitos de vida podem influenciar em ter a doença. Também vamos comparar se o vírus circulante é o disponibilizado pela vacina contra HPV. Esta pesquisa será realizada somente com as pacientes atendidas pelas Unidades de Estratégia da Saúde da Família e Clínica da Mulher.

A descoberta inicial das alterações no papanicolaou e da infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV), doença sexualmente transmissível, impede de se transmitir o vírus e o desenvolvimento do câncer de colo de útero (o HPV é responsável por aproximadamente 90% dos casos de câncer de colo de útero). Espera-se que 25 a 50% da população mundial estejam contaminadas. As pesquisas sobre HPV são a chave para compreender sobre as amplas variações na existência de câncer cervical no mundo, importantes para mapear o verdadeiro cenário em nosso país; novos estudos em outras regiões do Brasil serão indispensáveis para se avaliar em que regiões são mais urgentes desenvolver formas de prevenção da infecção por HPV.

Seu nome não será revelado e os resultados dos exames serão utilizados apenas para a realização da pesquisa, que será divulgada em revistas científicas para auxiliar em outras pesquisas da mesma categoria.

Se a senhora aceitar participar da pesquisa, irá responder a um questionário que será aplicado por pesquisadores treinados e identificados, podendo haver desconforto em relação as perguntas e ao tempo para responder. Em seguida a Senhora irá realizar o exame de Colposcopia Oncótica que consiste na coleta de um fragmento do colo do útero para verificar se há alterações nestas células. Utilizaremos o fragmento para analisar a contaminação pelo vírus do HPV. Toda a coleta será feita por um médico (a) ginecologista.

---

Assinatura do Participante Voluntário

---

Assinatura do Pesquisador Responsável

Os riscos da sua participação são o desconforto e constrangimento de realizar o exame, e também um abalo emocional caso seu diagnóstico seja positivo. O exame será no hospital/Clinica, com todos os cuidados higiênicos, utilização de materiais descartáveis para coleta e realizado por profissionais experientes, haverá o acompanhamento de um psicólogo caso seja necessário.

Se a senhora não se sentir a vontade para responder a alguma pergunta do questionário, poderá informar isso para a pesquisadora, que irá interromper os questionamentos ou então passar para a próxima pergunta.

Os benefícios para a senhora são o encaminhamento pelo SUS para o tratamento adequado caso o seu diagnóstico seja positivo. Isso irá colaborar para a melhoria da sua qualidade de vida.

A senhora não terá nenhuma despesa e não receberá nenhum pagamento para participar desta pesquisa, e pode se retirar dela a qualquer momento. Isso não irá prejudicar o andamento de seu tratamento nem atendimentos posteriores realizados nos hospitais e postos de saúde. Caso ocorra algum dano relacionado a sua participação na pesquisa, está garantido seu direito legal a indenização. Sempre que julgar necessário você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável pelo estudo.

Este termo será feito em duas vias, e uma delas ficará com a senhora.

#### CONTATOS:

##### Pesquisadores Responsáveis:

Prof. Fábio Juliano Negrão. Endereço: Universidade Federal da Grande Dourados: Rodovia Dourados - Itahum, km 12, Dourados/MS. Telefones: (67) 8128-0615.

Meistranda Luana Maria Tassoni Ferro. Endereço: Universidade Federal da Grande Dourados: Rodovia Dourados - Itahum, km 12, Dourados/MS. Telefones: (67) 9932-3539.

Comitê de Ética em Pesquisa da UFGD: Endereço: Universidade Federal da Grande Dourados: Rodovia Dourados - Itahum, km 12, Dourados/MS. Telefone: (67) 3410-2328.

#### Dados Pessoais da Participante:

Eu, \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_, declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

- ( ) Eu quero receber o resultado do exame para HPV  
 ( ) Eu **NÃO** quero receber o resultado do exame para HPV.  
 ( ) Permito segunda via do resultado de Biópsia.  
 ( ) Permito o armazenamento do material coletado para pesquisas futuras

Dourados, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 Assinatura do Participante Voluntário

\_\_\_\_\_  
 Assinatura do Pesquisador Responsável