



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Andréia Rodrigues Gonçalves Ayres

**Prevalência e fatores relacionados à infecção por HPV no colo do útero  
em mulheres assistidas pela Estratégia Saúde da Família  
em Juiz de Fora, Minas Gerais**

Rio de Janeiro

2015

Andréia Rodrigues Gonçalves Ayres

**Prevalência e fatores relacionados à infecção por HPV no colo do útero em mulheres assistidas pela Estratégia Saúde da Família em Juiz de Fora, Minas Gerais**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Gulnar Azevedo e Silva

Rio de Janeiro

2015

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/ REDE SIRIUS/ CB/C

A985 Ayres, Andréia Rodrigues Gonçalves  
Prevalência e fatores relacionados à infecção do colo do útero por HPV em mulheres assistidas pela Estratégia Saúde da Família em Juiz de Fora, Minas Gerais / Andréia Rodrigues Gonçalves Ayres. – 2015.  
148 f.

Orientadora: Gulnar Azevedo e Silva.

Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Colo uterino – Câncer - Teses. 2. Colo uterino - Câncer – Prevenção – Teses. 3. Programa Saúde da Família (Brasil) – Juiz de Fora (MG) – Teses. 4. Mulheres – Saúde e higiene – Juiz de Fora (MG) – Teses. I. Silva, Gulnar Azevedo e. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. III. Título.

CDU 618.14-006

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Andréia Rodrigues Gonçalves Ayres

**Prevalência e fatores relacionados à infecção por HPV em mulheres assistidas pela  
Estratégia Saúde da Família em Juiz de Fora, Minas Gerais**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em 07 de abril de 2015.

Banca Examinadora:

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Gulnar de Azevedo e Silva (orientadora)

Instituto de Medicina Social – UERJ

---

Prof. Dr. Joaquim Gonçalves Valente

Instituto de Medicina Social – UERJ

---

Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino

Universidade Estadual de Campinas

---

Prof. Dr<sup>ª</sup>. Maria Isabel do Nascimento

Universidade Federal Fluminense

---

Dr<sup>ª</sup>. Vania Reis Girianelli

Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2015

## DEDICATÓRIA

À minha mãe Clari e à minha avó Iza-há.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, porque acredito que a fé na vida tem que ser maior que o medo. E porque é preciso fazer sentido na vida do outro.

Ao Alessandro, meu herói particular desde 1990. Cada palavra de incentivo, o carinho após os dias cansativos, enxugando as lágrimas de preocupação, aprendendo juntos, compartilhando as alegrias para multiplicá-las e as dores para ficarem menos pesadas. Nossas ótimas viagens para estudo, onde foi sempre excelente companhia; seu primeiro congresso de epidemiologia. Por tudo isso e muito mais, por dividir alegria, amor e a vida comigo, te agradeço para sempre.

Aos filhos Alessandro, Isadora e Pedro Víctor: por quem fiz e faria tudo de novo. E de novo. E de novo. Lembrar que vocês estariam ao meu lado no fim fez com que eu retomasse o rumo muitas vezes. Meus motores para a caminhada.

Ao pai, José Airton: a mais linda história de amor paterno, o exemplo de superação, um homem da terra de quem me orgulho infinitamente, assim como de meu avô Francisco de Assis. Ao meu irmão Wagner, obrigada pelo incentivo, pelo sorriso de que lembro quando estou triste e imediatamente tudo se ilumina. E à minha irmã Fernanda: obrigada pela confiança, por me fazer acreditar que um pouco do trabalho que me enlouquece também é capaz de despertar vocações.

À querida orientadora Gulnar Azevedo e Silva. Ser orientada por você desde 2007 tem sido uma experiência de aprendizado ininterrupto, porque você é de longe uma das pessoas mais serenas, generosas, pacientes e dedicadas com quem tive a oportunidade de conviver. Acompanhou com uma atenção imensa cada texto, cada debate, cada resultado, e se um dia eu for chamada a contribuir com algum pesquisador, terei sempre em mente seu exemplo de compromisso e seriedade, seu olhar de epidemiologista minuciosa, sua escuta de acolhida. Muitos já devem ter percebido, alguns gozaram do mesmo privilégio: você é uma professora, orientadora e mentora genial dentro da pesquisa e da formação acadêmica e para além – para a vida.

À professora Maria Teresa Bustamante Teixeira, a querida “Teíta”, do Núcleo de Assessoria, Treinamento e Estudos em Saúde/Universidade Federal de Juiz de Fora, e ao professor e cavalheiro Maximiliano Ribeiro Guerra.

Ao pesquisador José Eduardo Levi, do Laboratório de Virologia, Instituto de Medicina Tropical, Universidade de São Paulo.

Aos amigos e companheiros de pesquisa, parceiros preciosos, José do Carmo Rocha, Kristiane de Castro Dias Duque e Maria Lúcia Salim Miranda Machado.

Aos trabalhadores do NATES/UFJF, especialmente a Elisângela.

Às mulheres mineiras que dispuseram de seu tempo e, na sua busca por uma boa saúde, colaboraram nesta pesquisa, sinceramente agradeço e ofereço meu mais profundo respeito.

Aos incansáveis trabalhadores da saúde das Unidades de Saúde da Família “Progresso” e “Parque Guarani/Granjas Betânia”, em Juiz de Fora, MG, estendendo tal agradecimento à Secretaria Municipal de Saúde de Juiz de Fora, MG.

Aos amigos Carlos Eduardo Raymundo, Carmen Gamarra, Claudia Soares, Karine Boclin, Maria do Carmo Esteves da Costa, Maria Isabel do Nascimento, Tatiana Seixas Tavares, Ubirani Otero, Vania Girianelli, que compartilham comigo a paixão pela epidemiologia.

Aos amigos: Adriana Teixeira Reis, Átilla Alves Vieira, Camila Drumond Muzi, Chrystine Kelly Maux, Jupira Cunha, Márcia Cristina de Oliveira Siqueira, Maria Celina Muniz Barreto, Marlene Carvalho, Paula Feitosa da Silva, Rafaela Loureiro, Raquel de Souza Ramos, Renata Cardoso, Rosana Conceição Ferreira da Cunha Souza, Simone Fernandes Alcides, Silvana Holanda Neres, Valdir Ferreira Zeferino Júnior, Valdirene Gonçalves Overner. Torceram de longe, de perto, por telefone, nas redes sociais, nas suas orações; torceram!

Ao amigo-pesquisador-professor Raphael Mendonça. Encaixa-se em tantas “categorias” de agradecimento: parceiro do projeto de pesquisa (o nosso “SAPECA”); amigo que conheci em sua breve e inesquecível passagem pelo HUGG e de quem estarei por perto agora na EPSJV; apaixonado por epidemiologia, companheiro na vigilância epidemiológica na SES RJ e coordenador das pesquisas em serviço que fizemos na SMS RJ. Acho justo reunir toda a gratidão que tenho por você e sua contribuição para que tudo desse certo com uma categoria que será apenas sua: meu anjo da guarda.

Aos enfermeiros Adriano Freitas, Andréia Novais Blanco, Antônio Francisco de Lima, Claudia Cruz da Silva, Danielle Guimarães, Ercília Lima, Luzia de Guadalupe Gomes, Maria Helena Amaral, Ronaldo Sampaio, Wallace Xavier, e aos demais enfermeiros, técnicos de enfermagem e auxiliares de enfermagem do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle/Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro com quem trabalhei neste período (e em outros) e sempre me ampararam, especialmente os da UTI de Adultos Pietro Novellino:

Carolina Barbosa, Cristiano Prado, Érika Marques, Lindonora Silveira, Lucas Trindade, Marco Aurélio Sizenando, Nilton Holanda.

Aos amigos e incentivadores do HUGG: André Casarsa Marques, Ângela Secchin Young, Áureo do Carmo Filho, Bárbara Monsores, Carlos Roberto Nogueira Moraes Cardoso, Marcia Canuto de Figueiredo, Nathalia Ramos da Silva, Pedro de Araújo Lima Filho, Yolanda Tolentino.

Às amigas do Laboratório de Educação Profissional em Vigilância em Saúde/Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio: Gladys Miyashiro Miyashiro, Ieda Barbosa, Marileide Nascimento, Regina Flauzino.

Aos amigos da Secretaria de Estado de Saúde-RJ: Adriane Cruz da Silva, Ana Maria Pereira do Couto, Antonio Silva Ribeiro, Charbell Miguel Haddad Kury, Claudia Cardoso Pires Abreu da Costa, Claudia Ximenes, Fátima Regina de Azevedo Moura, Flavio Gameiro e Marcia Gameiro, Maria Angélica Guimarães Medeiros, Maria de Fátima Calderaro, Maria Regina Reicherte Pimentel, Paulo Hirano, Renata Rebelo, Rosemary Mendes Rocha, Tânia Guimarães Motta (minha fada-madrinha).

Aos amigos da Secretaria Municipal de Saúde-RJ: Bruno Cardoso, Elinéia Mota, Maria Cristina Lemos, Maria de Fátima Souza, Marina Carvalho, Michele Neves Rosa, Michelle Theodoro, Nadja Greffe, Paula Travassos, Sebastián Freire, Tadeu Resende de Souza, Thays Maria Santos, Thiago Figueiredo Pithon, Wallace Peyroton, Wálria Toschi.

Aos professores Claudia Leite Moraes, Eduardo Faerstein, Guilherme Werneck, Joaquim Valente, Washington Junger, docentes do Instituto de Medicina Social/Universidade do Estado do Rio de Janeiro. No caminho da pesquisa sobre o HPV, me aproximava da epidemiologia da violência familiar (um paradoxo que algo tão triste seja tão fascinante!), dos determinantes sociais da saúde (e seu papel crucial junto à saúde das populações), da epidemiologia das doenças infecciosas (tão presente no cotidiano da vigilância epidemiológica, paixão tatuada), da saúde pública (a epidemiologia nos serviços de saúde – verdadeira missão) e insistia teimosa com a bioestatística (sem que me deixassem desistir!). Lembro exatamente do que respondi ainda na entrevista de admissão ao mestrado quando fui perguntada por que havia escolhido o IMS: “Se não for aqui, não será em lugar nenhum”.

Aos profissionais que fazem funcionar o IMS.

Àqueles que me apresentaram a epidemiologia: Ana Maria Pacheco Leão, Celia Menezes Cruz Marques, Enirtes Caetano Prates Melo, Jane Gonçalves Torgano, Maria Dilce Barroso do Valle (*in memoriam*) e Robson Willis Torres.

Ao professor Gustavo Coelho.

Ao médico psiquiatra Leonardo Figueiredo Palmeira e à psicóloga Helen Pedrenho.

Aos meus sogros, José Carlos e Gedália Ayres, e aos queridos professores Priscilla e Daniel Braga: fazendo tudo aquilo que eu não consegui fazer, muito melhor que eu.

E a todos aqueles que me incentivaram e de alguma forma foram solidários com esse processo de crescimento profissional e pessoal.

Reflecti, minhas senhoras; não é no physico que reside a vossa força, não é no material; é no immaterial, é no verbo. Vós fallais mais, costumão dizer. Vós sois mais fortes, vos digo eu.

Habilitai a vossa palavra, e vos tornareis senhoras do mundo!

*Senhor Doutor Miguel Ferreira, 1874*

Tende piedade, Senhor, de todas as mulheres  
Que ninguém mais merece tanto amor e amizade  
Que ninguém mais deseja tanto poesia e sinceridade  
Que ninguém mais precisa tanto de alegria e serenidade.

*Vinícius de Moraes, 1943*

*With the identification of HPV, the controversy ended and there is now a general acceptance  
for the role of HPV in the carcinoma of cervix.  
Research is now under way to define the role of cofactors (tobacco, dietary factors, etc.) and  
measure HPV infection in women in various geographic areas.*

*Alexander Meisels, 1976*

## RESUMO

AYRES, Andréia Rodrigues Gonçalves. *Prevalência e fatores relacionados à infecção do colo do útero por HPV em mulheres assistidas pela Estratégia Saúde da Família em Juiz de Fora, Minas Gerais*. 2015. 148 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

O câncer do colo do útero ocasiona 7% dos óbitos por câncer na população feminina brasileira, com taxa de incidência estimada em 15,33/100 mil, sendo a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) causa necessária. O rastreamento com citologia do esfregaço cervical convencional é ação escolhida no Brasil e em outros países para prevenir e controlar o câncer, através da detecção precoce das lesões pré-neoplásicas. Porém, apresenta falhas na cobertura, com desigualdade de acesso, e na qualidade, devido aos problemas nas etapas operacionais, desde a coleta na unidade até a interpretação dos resultados. O rastreamento é oportunístico, e uma alternativa organizada pode ser a utilização de cadastros populacionais, como os disponíveis pela Estratégia Saúde da Família (ESF). A efetividade do rastreamento pode ser aumentada com a incorporação de novas técnicas, destacando-se aquelas de biologia molecular, que testam o HPV nas mulheres, em acréscimo ao rastreamento com citologia ou a substituindo integralmente. O conhecimento acerca dos fatores relacionados à infecção vem sendo ampliado para compreender por que mulheres que se encontram em risco semelhante de transmissão apresentam infecção e outras, não. A inexistência de um sistema de vigilância dos tipos circulantes de HPV prejudica a avaliação do cenário atual, inclusive no que se refere à recente implantação da vacinação contra o HPV no calendário básico de vacinação. Neste estudo, o objetivo foi estimar a prevalência de infecção pelo HPV no grupo de mulheres estudadas, relacionando estes achados aos fatores relacionados à infecção, que podem auxiliar na identificação de mulheres mais vulneráveis à infecção e à presença de lesões pré-neoplásicas. 2062 mulheres da periferia de Juiz de Fora, após serem convocadas para rastreamento, participaram do estudo, desenvolvido em duas unidades com a ESF, tendo respondido a um questionário padronizado, submetidas ao exame citológico cervical convencional e testadas para o HPV com o teste cobas 4800 (Roche). A adesão das mulheres convocadas foi semelhante àquela observada em estudos de outros delineamentos, os quais podem contribuir para o seu entendimento. Foram calculadas estimativas de prevalência de infecção pelo HPV segundo características selecionadas. A prevalência global de infecção pelo HPV foi 12,61%. A análise multivariada por regressão de Poisson com variância robusta mostrou associação estatisticamente significativa para ser solteira, consumir bebida alcoólica e ter três ou mais parceiros sexuais ao longo da vida, com razões de prevalência ajustadas de 1,40, 1,44 e 1,35, respectivamente. A prevalência de lesões precursoras do câncer do colo do útero foi 7,27%. A qualidade do esfregaço, avaliada pela representatividade dos epitélios coletados, mostrou que há variação da prevalência de lesões pré-neoplásicas mediante qualidade do esfregaço, porém, não há variação nos resultados do teste HPV mediante a representatividade celular, achado que consistente com uma sensibilidade maior e possivelmente um melhor valor preditivo positivo. A testagem do HPV mostrou ser útil, especialmente entre mulheres com resultado de citologia normal.

Palavras-chave: Infecção por papilomavírus. Prevalência. Rastreamento. Neoplasias do colo do útero. Saúde da Família.

## ABSTRACT

AYRES, Andréia Rodrigues Gonçalves. *Prevalence and risk factors for HPV infection in cervix uteri of women attended by Family Health Strategy in Juiz de Fora, Minas Gerais*. 2015. 148 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

Cervical cancer is the cause of 7% of the deaths among Brazilian women, with a estimated incidence rate in 15,33/100 thousand for all over the country, and HPV infection is a necessary cause for this disease. The screening with conventional cervical cytology is the strategy chosen in Brazil and other countries to prevent and control cervix cancer, through early detection of precancerous lesions. However, the screening has failures in the coverage, inequality of access, and quality, attributable to operational aspects in the several steps, since the collection of smears in the health facilities until results interpretation. The screening is also opportunistic, and to use population databases of Health Family Strategy can be an organized alternative. The screening effectiveness can be increased by incorporation of new techniques, especially those related to molecular biology, which provide HPV test for women, that can improve the screening or replace it. Knowledge about risk factors for infection is necessary to understand why some women groups who live under similar conditions are more vulnerable to infection than others. There is not a surveillance system for circulating types of HPV, which harms the evaluation of the circumstances, even more now in relation to recent implantation of HPV vaccination in the public basic calendar. In this study, our goal was to estimate the prevalence of HPV infection in women of a certain population, correlating the results to the risk factors for HPV infection, and evaluate the results in a quality assay perspective. 2062 women living in a suburban area in Juiz de Fora, Minas Gerais, participated, responding to a questionnaire, submitted to conventional cervical cytology and cobas 4800 HPV test (Roche) for DNA detection. The entrance of women invited was lower than expected, so studies of other designs can contribute to its understanding. HPV infection prevalence estimates were calculated according to selected features. The overall prevalence of HPV infection was 12,61%. Multivariate analysis using Poisson regression with robust variance showed statistically significant association with being single, consuming alcohol and having three or more sexual partners over a lifetime, with adjusted prevalence ratio 1,40, 1,44 e 1,35, respectively. The prevalence of precursor lesions of cervical cancer was 7,27%. The quality of the smear, evaluated by the representativeness of the collected epithelia showed that there is variation in the prevalence of precancerous lesions by quality of smears; however, there is no variation in HPV test results by cell representation, a finding that is consistent with a higher sensitivity and a better positive predictive value. Testing HPV proved to be useful, especially among women with normal cytology results.

Keywords: Infection by papillomaviruses. Prevalence. Screening. Cervical cancer. Family Health.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Representação simplificada do sistema reprodutor feminino .....	30
Figura 2 –	Representação do genoma do HPV e suas regiões regulatória, precoce e tardia .....	31
Figura 3 –	O ciclo de vida do HPV no epitélio escamoso .....	32
Figura 4 –	Aspectos microscópicos e alterações do colo do útero infectado pelo HPV .....	35
Figura 5 –	Linha de cuidado para o câncer .....	44
Figura 6 –	A: espátula de Ayre e escova endocervical. B e C: disposição do esfregaço biológico nas lâminas de vidro .....	53
Figura 7 –	Percentuais estimados de alterações no exame citopatológico do colo do útero em mulheres de 25 a 59 anos segundo a linha de cuidado para o câncer do colo do útero .....	55

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Prevalência de infecção por tipos de HPV segundo faixa etária, entre mulheres assistidas pela Estratégia Saúde da Família das unidades Progresso e Parque Guarani, Juiz de Fora, MG .....	80
-------------	---	----

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Primeira classificação epidemiológica dos tipos de HPV quanto ao potencial oncogênico.....	33
Quadro 2 –	Correspondência das nomenclaturas dos resultados de exames citológicos e histológicos cervicais.....	55
Quadro 3 –	Fatores relacionados à infecção pelo HPV com significância estatística em revisão literária, dispostos segundo classificação de variáveis em blocos, estudo original e significância estatística da associação testada.....	65

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Prevalência de alteração de citologia cervical segundo representatividade celular das amostras de esfregaço coletadas entre mulheres assistidas pela Estratégia Saúde da Família da unidade Parque Guarani, Juiz de Fora, MG .....	86
Tabela 2 –	Prevalência de infecção pelo HPV segundo resultado de citologia entre mulheres assistidas pela Estratégia Saúde da Família da unidade Parque Guarani, Juiz de Fora, MG .....	86

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAHS	Sulfato hidroxifosfato de alumínio amorfo
ACS	Agente comunitário de saúde
APVP	Anos potenciais de vida perdidos
AS-04	Lipídio A 3-O-desacil-4' monofosforil
ASC	Atipia escamosa
ASCCP	Sociedade Americana para Colposcopia e Patologia Cervical
ASCUS	Atipia escamosa de significado indeterminado
BRATS	Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde
CACON	Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
CTFPHC	Canadian Task Force on Preventive Health Care
CGPNI	Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações
CI-V	Cancer Incidence in Five Continents
CONPREV/INCA	Coordenação de Prevenção e Vigilância/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
DIU	Dispositivo intrauterino
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EAPV	Evento adverso pós-vacinal
ESF	Estratégia Saúde da Família
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
GACVS	Global Advisory Committee on Vaccine Safety
HC <sup>™</sup> , HCII <sup>™</sup>	Captura híbrida, Digene Inc., Gathersburg, Maryland, USA
HPV	Papilomavírus humano
HPV-DNA	Tipo de papilomavírus humano estabelecido através da presença de genes componentes da cadeia de ácido desoxirribonucleico
HPV-HR ou HPV-AR	Papilomavírus humano de alto risco para o câncer do colo do útero
HPV-LR ou HPV-BR	Papilomavírus humano de baixo risco para o câncer do colo do útero
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion

IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IARC	International Agency for Research on Cancer
IBSCC	International Biological Study on Cervical Cancer
IFCPC	International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
IMT	Instituto de Medicina Tropical, Laboratório de Virologia/USP
IPL	Índice de positividade laboratorial
JEC	Junção escamocolunar
LIEAG	Lesão intraepitelial de alto grau
LIEBG	Lesão intraepitelial de baixo grau
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion
MMWR	Morbidity and Mortality Weekly Report
NATES	Núcleo de Assessoria, Treinamento e Estudos em Saúde
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
OR	Odds ratio
PACS	Programa de Agentes Comunitários de Saúde
PAISM	Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher
PCR	Polymerase chain reaction
PNAD	Pesquisa Nacional de Amostra de Domicílios
PNAISM	Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher
PNAO	Programa Nacional de Atenção Oncológica
pRb	Product of the retinoblastoma tumor suppressor gene
ProOnco	Programa de Oncologia
RCBP	Registros de Câncer de Base Populacional
RHC	Registros Hospitalares de Câncer
RP	Razão de prevalência
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais
SIAB	Sistema de Informações da Atenção Básica
SIL	Lesão intraepitelial escamosa
SI-PNI	Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações
SISCOLO	Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero
SUS	Sistema Único de Saúde

UBS	Unidade Básica de Saúde
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
URR	Upstream regulatory region
USA	United States of America
USP	Universidade de São Paulo
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System
VIA	Inspeção visual com ácido acético
VILI	Inspeção visual com utilização de composto iodado Lugol
VLP	Virus-like particles
WHO	World Health Organization

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
™	Marca comercial
®	Marca registrada
=	Igual a
n°	Número
×	Multiplicação
n	Tamanho da amostra
$\chi^2$	Chi-quadrado
<i>P</i>	Valor p
≤	Menor ou igual a
<	Menor que
>	Maior que
HPV+	Resultado positivo para o teste de HPV
IC95%	Intervalo de confiança 95%
≥	Maior ou igual a

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	24
1	<b>INFECÇÃO PELO HPV E CÂNCER DO COLO DO ÚTERO: EPIDEMIOLOGIA, BASES CONCEITUAIS E TECNOLÓGICAS E AÇÕES DE PREVENÇÃO E CONTROLE</b> .....	28
1.1	<b>Causalidade e história natural da doença</b> .....	28
1.2	<b>Câncer do colo do útero no Brasil – histórico das políticas de enfrentamento do câncer do colo do útero na atenção integral à saúde da mulher</b> .....	34
1.3	<b>Linha de cuidado da saúde da mulher: atenção à saúde da mulher numa perspectiva integral</b> .....	42
1.4	<b>Prevenção secundária: rastreamento do câncer do colo do útero - fundamentos e técnicas</b> .....	50
1.5	<b>Infecção pelo HPV: prevalência e fatores relacionados</b> .....	62
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	68
2.1	<b>Geral</b> .....	68
2.2	<b>Específicos</b> .....	68
3	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	69
3.1	<b>Desenho e população de estudo</b> .....	69
3.2	<b>Operacionalização do trabalho de campo e realização dos exames</b> .....	70
3.3	<b>Exames laboratoriais e desfecho</b> .....	71
3.3.1	<u>Exame citológico cervical</u> .....	71
3.3.2	<u>Qualidade das amostras satisfatórias</u> .....	71
3.3.3	<u>Detecção e tipagem do HPV</u> .....	72
3.4	<b>Construção do banco de dados</b> .....	72
3.5	<b>Análise dos dados</b> .....	73
3.6	<b>Aspectos éticos</b> .....	74
4	<b>RESULTADOS</b> .....	75
4.1	<b>Infecção pelo HPV e fatores relacionados entre mulheres atendidas pela Estratégia Saúde da Família em Juiz de Fora, Minas Gerais (artigo científico)</b> .....	75

4.2	<b>Infecção pelo HPV, representatividade dos epitélios do colo do útero e resultados de citologia entre mulheres atendidas pela Estratégia Saúde da Família em Juiz de Fora, Minas Gerais (artigo científico) .....</b>	80
5	<b>DISCUSSÃO .....</b>	87
5.1	<b>Artigo 1 .....</b>	87
5.2	<b>Artigo 2 .....</b>	90
	<b>CONCLUSÕES .....</b>	92
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	96
	<b>APÊNDICE A – Principais características das vacinas contra o HPV comercializadas no Brasil em 2014 .....</b>	105
	<b>APÊNDICE B – Características sociodemográficas, condições de habitação, autoavaliação de saúde, estilo de vida, saúde reprodutiva e comportamento sexual, Juiz de Fora, MG .....</b>	106
	<b>APÊNDICE C – Prevalência e razão de prevalência bruta de infecção pelo HPV segundo variáveis selecionadas entre mulheres assistidas pela Estratégia Saúde da Família das unidades Progresso e Parque Guarani, Juiz de Fora, MG ..</b>	108
	<b>APÊNDICE D – Razões de prevalência de infecção pelo HPV, brutas e ajustadas, para as variáveis selecionadas entre mulheres adscritas às unidades de SF Progresso e Parque Guarani, Juiz de Fora, MG .....</b>	110
	<b>APÊNDICE E – Resultado de citologia segundo características sociodemográficas, autoavaliação de saúde, estilo de vida, saúde reprodutiva e comportamento sexual entre mulheres assistidas pela Estratégia Saúde da Família da unidade Parque Guarani, Juiz de Fora, MG .....</b>	111
	<b>APÊNDICE F – Resultados do teste de HPV e de citologia cervical segundo representatividade do epitélio no esfregaço entre mulheres assistidas pela Estratégia Saúde da Família da unidade Parque Guarani, Juiz de Fora, MG</b>	112
	<b>ANEXO A - Nomenclatura dos laudos de colposcopia, IFCPC 2011 .....</b>	113
	<b>ANEXO B - Instrumento de coleta de dados .....</b>	114

## INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero é o sexto tipo de câncer mais freqüente na população em geral e o segundo mais comum entre mulheres, sendo necessária para sua ocorrência a infecção pelo papilomavírus humano (HPV). (PARKIN, PISANI & FERLAY, 2008; WHO, 2007) As atividades de prevenção e controle do câncer do colo do útero atualmente têm como foco principal o rastreamento de lesões precursoras com base no exame de citologia cervical por esfregaço, sendo que as lesões podem surgir num período, em média, de 5 a 20 anos após a infecção pelo HPV. (SCHIFFMAN *et al.*, 2007) A bem sucedida experiência de países desenvolvidos mostrou que a queda da mortalidade por câncer do colo do útero no período posterior à implantação do exame preventivo na década de 60 pode ser atribuída ao rastreamento instituído nestes países, evitando cerca de 1300 mortes anuais desde 1997 com base neste exame. (PETO *et al.*, 2004) Em alguns países em desenvolvimento, como Chile, Costa Rica e México, já é possível se observar impacto desta modalidade de rastreamento em anos mais recentes. (FERRECCIO *et al.*, 2004; VACCARELLA *et al.*, 2013) Em países em desenvolvimento com populações de baixa ou média renda, onde foram implantados programas de rastreamento com eficácia discutível, os custos operacionais inviabilizam a obtenção de bons resultados e o câncer do colo do útero permanece com altas taxas de incidência e mortalidade. (SANKARANARAYANAN *et al.*, 2001)

No Brasil, o rastreamento do câncer do colo do útero foi implantado em caráter nacional a partir da década de 1970 e tem mostrado impacto principalmente na incidência e mortalidade em mulheres residentes nas regiões Sudeste e Sul. No entanto, este impacto ainda ocorre de forma heterogênea, sendo percebido com mais clareza a partir do aperfeiçoamento do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e da correção da magnitude da mortalidade proporcional realizada pelos serviços e por estudiosos. (GAMARRA, VALENTE & AZEVEDO E SILVA, 2010; AZEVEDO E SILVA *et al.*, 2011) Mesmo com a ampliação de estratégias de saúde baseadas em território e cadastro populacional minucioso, ainda existe um grande contingente de mulheres, principalmente no interior das Regiões Norte e Nordeste, que continuam sem acesso a esta medida preventiva. Além disso, nem todas aquelas mulheres da população-alvo do rastreamento seguem a periodicidade recomendada para a realização do exame.

Medidas de caráter complementar têm sido propostas para a prevenção de novos casos de câncer do colo do útero, considerando o contexto da realização do exame preventivo (cobertura limitada, interpretações subjetivas, dificuldade de seguimento das mulheres). Uma delas é a associação da testagem molecular do HPV, antes ou simultaneamente à realização da citologia cervical. Mulheres infectadas com tipos oncogênicos encontram-se em maior risco de apresentar lesões precursoras do câncer do colo do útero e identificá-las através de testes laboratoriais, aumentando as oportunidades de seguimento, é uma alternativa a considerar.

No âmbito da prevenção primária, destacam-se o desenvolvimento e implantação de vacinas contra os tipos oncogênicos de HPV. A introdução da vacina no calendário básico de vacinação no Brasil se deu acompanhada de discussões acaloradas acerca do seu elevado custo, eficácia pouco ou parcialmente estabelecida e adequação dos tipos de HPV componentes da vacina aos tipos prevalentes no País: enquanto as vacinas contra o HPV são compostas pelos tipos oncogênicos 16 e 18, os estudos brasileiros sobre prevalência de infecção apontam outros tipos como igualmente ou mais importantes em diferentes localidades brasileiras. O receio de estudiosos e profissionais nos serviços em relação à desvalorização do exame preventivo em detrimento à vacinação é um aspecto que merece ser destacado. Ainda longe do fim, o debate aborda a baixa adesão da população-alvo às estratégias de vacinação, a dificuldade dos pais com relação ao tema junto às meninas que se pretende vacinar e, mais recentemente, a ocorrência de eventos adversos pós-vacinais de média a alta intensidade, embora relativamente incomuns.

A importância do exame citológico cervical como meio de prevenir a ocorrência de casos de câncer do colo do útero é indiscutível; no entanto, não dispensa a avaliação e aperfeiçoamento necessários, enquanto ação de política de saúde da mulher, traduzida em atividades desenvolvidas pelos serviços de saúde. Desta forma, o conhecimento acerca da epidemiologia da infecção pelo HPV vem agregar elementos para a proposição de medidas cada vez mais abrangentes para prevenção da transmissão do papilomavírus e para reflexão sobre novos rumos no rastreamento do câncer do colo do útero. Neste estudo, a pesquisa epidemiológica soma-se aos esforços existentes, apresentando informações que podem mostrar-se úteis na elaboração de estratégias que identifiquem vulnerabilidades das mulheres, auxiliem na definição da captação das mulheres em risco aumentado de infecção e evolução para o câncer do colo do útero, garantam seu seguimento e tornem mais efetivo o rastreamento das lesões precursoras, possibilitando seu diagnóstico e tratamento ainda mais precoces. O estudo representa ainda um ideário de consolidação do saber acadêmico numa

perspectiva ampliada e concreta de integração pesquisa-serviço, onde se constroem as ações junto à atenção integral à saúde da mulher a partir do conhecimento teórico e no qual os resultados obtidos junto à população retroalimentam e redefinem repetidamente os objetos de pesquisa.

Este estudo é parte integrante do projeto de pesquisa “Estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero, associando a citologia cervical ao teste de detecção do HPV, em mulheres residentes em área coberta pela estratégia de saúde da família”, desenvolvido em parceria do Instituto de Medicina Social (UERJ) com o Núcleo de Assessoria, Treinamento e Estudos em Saúde (UFJF) e o Laboratório de Virologia, Instituto de Medicina Tropical (USP). Coordenados pela professora Gulnar Azevedo e Silva (IMS/UERJ), os seguintes pesquisadores compuseram a equipe: Maria Teresa Bustamante Teixeira (NATES/UFJF), José Eduardo Levi (IMT/USP), Carmen Justina Gamarra (UNILA), Vania Reis Girianelli (FIOCRUZ), Kristiane de Castro Dias Duque (UFJF), Maria Lúcia Salim Miranda Machado (UFJF), Marcelo Soares (INCA), Esmeralda Augusta Jardim Machado Soares (INCA) e Adriana Braga da Conceição Castelo Branco (INCA).

O projeto recebeu financiamento do INCT Controle do Câncer (coordenado por Hector Seuanez do INCA) e Edital Universal CNPq (coordenado por Gulnar Azevedo e Silva), com o número de processo 478949/2010-3.

O projeto de pesquisa inicial no qual esta tese se insere foi aprovado pela Comissão de Ética do Instituto de Medicina Social (IMS) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), conforme as diretrizes recomendada. Caso se confirmem os planos de continuidade do seguimento das mulheres, o projeto será novamente apreciado por este mesmo Comitê de Ética.

Todas as mulheres convidadas a participar do estudo o fizeram mediante leitura e assinatura do termo de consentimento esclarecido e informado, e então incluídas conforme os critérios apresentados adiante. Os resultados da pesquisa serão utilizados apenas para fins científicos, ficando assegurada a confidencialidade dos dados e a privacidade das mulheres participantes em todas as etapas do estudo.

Esta tese terá seu enfoque na epidemiologia da infecção do colo do útero pelo papilomavírus humanos entre as participantes do estudo. Em conformidade com os pré-requisitos para conclusão da pós-graduação *stricto sensu*, foram elaborados dois artigos: um relacionado aos dois primeiros objetivos específicos mencionados, com enfoque na infecção pelo HPV e fatores associados e um segundo artigo, relacionado ao terceiro objetivo

específico, com enfoque na análise dos achados clínicos relacionados à infecção sob a perspectiva da qualidade.

# 1. INFECÇÃO PELO HPV E CÂNCER DO COLO DO ÚTERO: EPIDEMIOLOGIA, BASES CONCEITUAIS E TECNOLÓGICAS E AÇÕES DE PREVENÇÃO E CONTROLE

## 1.1 Causalidade e história natural da doença

Avanços importantes nas técnicas de biologia molecular levaram ao estabelecimento da associação entre a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e o câncer de colo do útero, inicialmente ao estudarem-se os tumores *in vitro* e posteriormente, em estudo epidemiológico com mulheres. A partir de 2003 foi comprovado que a infecção pelo HPV é causa necessária, embora não suficiente, para ocorrência do câncer do colo do útero. (MUÑOZ *et al.*, 2003)

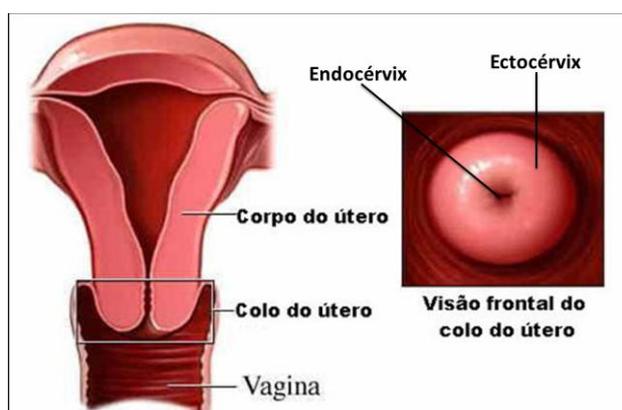
O sistema reprodutor feminino é composto basicamente pelo útero, ovários, trompas de Falópio e vagina com glândulas vestibulares (de Bartholin) bilaterais. A vulva é a parte externa deste sistema, que contém clitóris, pequenos e grandes lábios, um meato urinário (abertura externa da uretra), fossa navicular, um assoalho pélvico externo (fúrcula e períneo) e nas mulheres que não tiveram relações sexuais com penetração, o hímen. Os hormônios, principalmente estrogênio e progesterona, regulam seu desenvolvimento e suas funções. (CONCEIÇÃO & VELOSO, 2005)

O útero é um órgão único, cavitário, piriforme e muscular. Seu tamanho varia, mas em média seu comprimento é de 7,50 cm e suas paredes intersticiais podem ter 1,25 cm de espessura. Sua função é acomodar o produto da concepção até que este produto atinja a maturidade necessária para ser expulso no parto. Ao longo da adolescência, os óvulos que se encontravam desde o nascimento nos ovários iniciam o amadurecimento e são liberados durante a ovulação, na fase lútea. Caso o óvulo não seja fecundado, ele se decompõe e o endométrio, mucosa uterina que se encontrara espessa e congestionada, desfaz-se acompanhado de uma perda sanguínea transvaginal, a menstruação. Durante esta etapa da vida da mulher, que vai da puberdade (entre 12 e 16 anos) ao climatério (com início entre 45 e 55 anos), os ciclos menstruais regulares podem durar aproximadamente 28 dias, com fluxo sanguíneo durando cerca de quatro dias. (CONCEIÇÃO & VELOSO, 2005)

O útero divide-se em duas partes: o corpo ou fundo, cuja porção interna é triangular, cercado de ligamentos e dotado de capacidade de expansão durante a gravidez; e o colo do útero, um pequeno canal constrito que separa o corpo do útero da vagina, uma barreira física. O colo do útero, por sua vez, divide-se em duas partes: endocérvice e ectocérvice. A

endocérvice é propriamente dito o canal cervical, revestido de células epiteliais glandulares, com disposição colunar, de formato cúbico ou cilíndrico, mucíparo e poucas vezes ciliado. A endocérvice é contígua ao endométrio e voltada para o útero, ou seja, na ponta interna do canal cervical. A ectocérvice inicia-se bruscamente após a endocérvice, sendo revestida de células epiteliais escamosas estratificadas não queratinizadas, sem glândulas. O ponto de contato entre endocérvice e ectocérvice origina a junção escamocolunar (JEC), que deve coincidir com o orifício anatômico externo do colo do útero. Quando a JEC é deslocada, o que é comum e esperado ao longo dos ciclos vitais femininos, fala-se em ectopia ou entropia; o epitélio escamoso pode então sofrer um processo de transformação, convertendo-se em metaplasia escamosa, observada como uma terceira mucosa, ou ainda o epitélio escamoso estratificado pode substituir o epitélio glandular produtor de muco. A obtenção de células metaplásicas é, portanto, representativa da JEC e fala em favor da boa qualidade do exame citológico cervical. (BRASIL, 2013)

Figura 1 – Representação simplificada do sistema reprodutor feminino



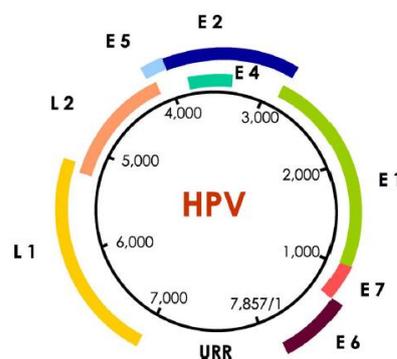
Fonte: [http://www.lookfordiagnosis.com/mesh\\_info.php?term=colo+do+C3%BAtero&lang=3](http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=colo+do+C3%BAtero&lang=3).  
Acessado em 14/12/2014.

O HPV, sigla para papilomavírus humano, é um vírus da família *Papillomaviridae*, do gênero alfa-papilomavírus (o qual se subdivide em 15 espécies), responsável por infecções exclusivamente em humanos, em epitélios de transição e com tropismo por pele ou mucosas, onde há abundância de células de tecidos em diferenciação. Possui cerca de 200 tipos identificados, porém apenas cerca de quinze tipos identificados apresentam potencial para causar lesões pré-invasoras do câncer do colo do útero, e outros poucos tipos são responsáveis pela ocorrência de verrugas genitais (HPV6 e HPV11, principalmente), epidermodisplasia verruciforme, papilomatose respiratória e alguns tipos de câncer cuja associação ainda está

sendo mais bem estabelecida, como orofaringe, laringe, pênis, vulva, vagina, ânus e reto. Os principais tipos causadores de lesões precursoras do câncer do colo do útero são os HPV 16, 18, 31, 33, 35, 51, 52, 56, 58, 59, 73 e as coinfeções entre estes tipos. Em geral, após a infecção, a expressão do HPV no epitélio se dá em torno de seis meses, regredindo para um colo sem anormalidades, com alterações celulares benignas ou ainda com flora bacteriana exacerbada. (MUÑOZ *et al.*, 2003) A evolução da infecção para lesões precursoras do câncer do colo do útero depende de outros fatores que vem sendo reconhecidos progressivamente, à medida que estudos vêm sendo desenvolvidos com este objetivo. (TROTIER & FRANCO, 2006)

O HPV é um vírus não envelopado, formado por uma fita dupla de DNA circular, parasita obrigatório (todas as cópias de HPV são replicadas no núcleo celular), altamente específico para suas células hospedeiras, multiplicando-se em células epiteliais, mucíparas ou escamosas humanas. O DNA do HPV contém 7900 pares de bases, codificando apenas nove genes. Ele possui três zonas de expressão: tardia (L1 e L2, em inglês, *late*), precoce (E1, E2, E4 a E7, em inglês, *early*) e regulatória (URR, sigla em inglês para *upstream regulatory region*). Os genes da região L codificam as moléculas (principal e secundária) do capsídeo viral, responsáveis pelas etapas finais de replicação viral. Os tipos de HPV diferenciam-se uns dos outros pela sequência genética da proteína L1 do capsídeo externo, que protege a dupla fita de DNA circular e é capaz de se conformar em estrutura icosaédrica semelhante ao capsídeo viral, porém sem DNA viral (*virus-like particles*, VLP), característica esta que possibilitou o desenvolvimento das vacinas contra infecção pelo HPV. (MUÑOZ *et al.*, 2006)

Figura 2 – Representação do genoma do HPV e suas regiões regulatória, precoce e tardia.



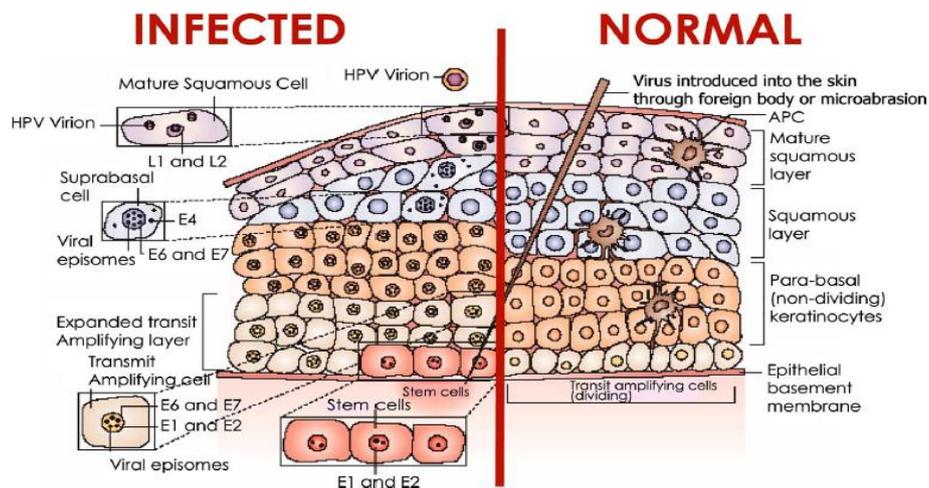
Fonte: MUÑOZ *et al.*, 2006.

Os genes da região precoce são responsáveis pelo estímulo da proliferação celular, alteração da matriz intracelular e ligação das partículas virais recém-produzidas entre as células infectadas. Os genes E6 e E7 possuem papel fundamental na inibição de genes

humanos supressores de tumor, especialmente os genes p53 e pRb, e ainda p21, que controlam e regulam o ciclo celular. Quando a atividade supressora tumoral destes genes humanos é perdida ao ligarem-se às oncoproteínas, o resultado é a proliferação celular das células basais, promovendo a expansão das células epiteliais para a maior replicação de partículas virais. Na URR, não há codificação de proteínas, mas encontram-se elementos necessários às funções reguladoras da atividade celular, como a replicação e a transcrição das cópias virais. (PASSOS *et al.*, 2008)

A transmissão do HPV ocorre a partir do contato direto entre pele e/ou mucosas, principalmente contato sexual, infectando inicialmente as células da membrana basal, expostas por microabrasão no intercuro sexual. Não há risco de transmissão através do sangue ou sêmen, exceto se houver condiloma uretral. Ao alcançar a camada basal, o HPV liga-se e invade as células, replicando-se na fase germinativa, acompanhando o processo de diferenciação celular, e a seguir, as células basais são forçadas a migrar para acima da camada basal. A partir de então, dois diferentes cursos poderão ser estabelecidos: a) infecção produtiva – genes virais estimularão a mitose, produzindo lesões sem potencial oncogênico; ou b) infecção não produtiva – não haverá a produção de vírus, mas ocorrerá a integração do genoma viral com o genoma humano na camada germinativa, possibilitando a transmissão. (BURCHELL *et al.*, 2006) Este processo está ilustrado na figura 3.

Figura 3 – O ciclo de vida do HPV no epitélio escamoso.



Fonte: MUÑOZ *et al.*, 2006 *apud* MacMillan, 2004.

Os primeiros estudos sobre a relação causal entre a infecção pelo HPV e o câncer do colo do útero datam dos anos 70 (século XX), quando os pesquisadores canadenses Alexander Meisels e Roger Fortin (1976) observaram e descreveram a semelhança entre amostras de tecido vulvar acometido por verrugas genitais (condiloma) e esfregaços cervicais. (ALEIXO

NETO, 1991; MEISELS, 1991) Nos anos 80, a equipe de pesquisadores especialistas em virologia coordenada por Harald zür Hausen conseguiu demonstrar *in vitro* que células extraídas de tumores continham o HPV. Tais pesquisas sucederam estudos que investigavam a associação entre o HPV e verrugas em mulheres cujas lesões foram inicialmente atribuídas ao herpes vírus, por sua vez antecedidas pela identificação do HPV em verrugas comuns. A descoberta culminou com o pesquisador zür Hausen recebendo o Prêmio Nobel de Saúde em 2008. (ZÜR HAUSEN, 2009)

Estudos epidemiológicos com mulheres permitiram esclarecer melhor o papel do HPV na causalidade do câncer do colo do útero. Em 1999, Walboomers *et al.* publicaram a revisão de um estudo previamente realizado, o IBSCC (*International Biological Study on Cervical Cancer*). Nesta revisão, a prevalência de HPV nas amostras foi reavaliada, revelando que casos originalmente classificados como HPV-negativos na verdade haviam sido falsos-negativos, devido a efeitos relacionados à técnica de biologia molecular utilizada, apontando o HPV como o maior risco atribuível a um câncer. Portanto, o HPV foi considerado causa necessária à ocorrência do câncer do colo do útero. (WALBOOMERS *et al.*, 1999) Estudos criteriosamente desenvolvidos, avaliando a relação causal entre infecção pelo HPV e câncer do colo do útero segundo os critérios de causalidade de Doll e Hill, ratificaram a associação existente com veemência. (BOSCH *et al.*, 2002) A classificação epidemiológica dos tipos de HPV associados ao câncer do colo do útero veio a seguir, determinando quais tipos seriam de maior risco oncogênico, conforme análise combinada de vários estudos. (MUÑOZ *et al.*, 2003) A primeira classificação proposta por Muñoz *et al.* em 2003 pode ser vista no quadro 4.

Quadro 1 – Primeira classificação epidemiológica dos tipos de HPV quanto ao potencial oncogênico.

Alto risco	Baixo risco
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82, 26, 53, 66, 73	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108

Fonte: MUÑOZ *et al.*, 2003

Cabe ressaltar que o estabelecimento da associação entra a infecção pelo HPV e o câncer foi favorecido pelos avanços tecnológicos obtidos no campo da biologia molecular, que permitiu a identificação da infecção pelo HPV, a tipificação do vírus e a classificação epidemiológica dos tipos identificados como sendo de baixo potencial oncogênico (HPV *low risk*, HPV LR) ou alto potencial oncogênico (HPV *high risk*, HPV HR). (MUÑOZ *et al.*, 2006)

À medida que surgem novos achados, esta classificação vem sendo revista e atualizada, e a coinfeção com dois ou mais tipos, frequente em cerca de 30% das mulheres, tem sido estudada com maior destaque. No entanto, já se sabe com certeza que o HPV16 é o tipo de alto risco oncogênico mais comumente associado ao câncer em mulheres de qualquer idade, residentes em todos os lugares estudados. Os tipos que o sucedem em importância variam conforme o local de pesquisa, mas globalmente se aceita que o HPV18 é o segundo tipo de alto risco oncogênico mais frequente. (CASTELLSAGUÉ *et al.*, 2007)

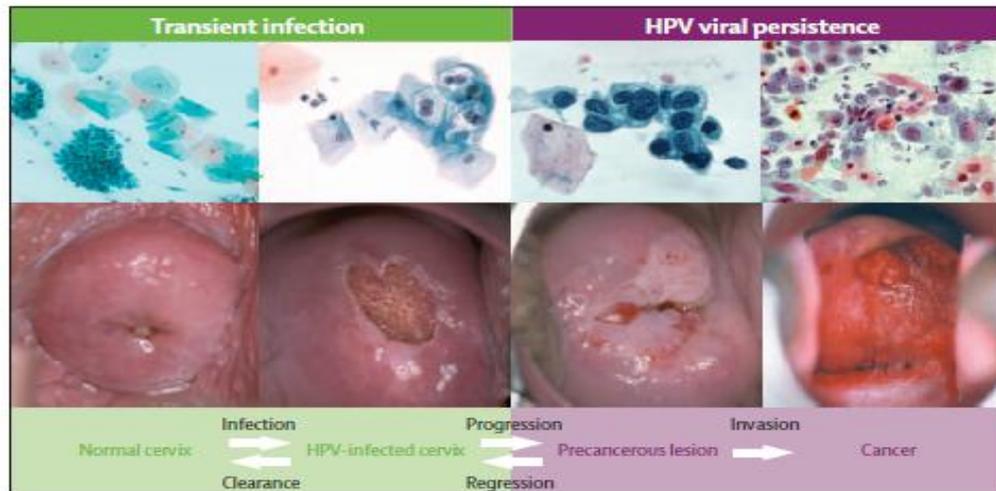
Cerca de 90% das lesões no colo do útero causadas pelo HPV localizam-se na junção escamocolunar, por ser uma zona de transformação onde as células proliferativas estão mais expostas, permitindo contato permanente. Após a infecção pode haver diferentes evoluções, determinadas pela resposta imunológica: infecção latente, sem crescimento ou evidência microscópica da presença do vírus; uma infecção subclínica, com manifestação clínica discreta que requer equipamento para visualização; ou lesão clínica.

O HPV induz proliferações celulares por alteração no controle de ciclo celular, as quais podem ter crescimento limitado e até regressão espontânea. A alteração produzida depende de vários fatores, biologicamente destacando-se fatores relacionados à capacidade do sistema imunológico da mulher infectada e também o potencial oncogênico do tipo ou tipos de vírus causadores da infecção. O período de latência do HPV ainda não foi claramente estabelecido. Após a infecção pelo HPV, descrita anteriormente, pode haver *clearance*, ou seja, a infecção não produz alteração citológica, apenas mudanças transitórias inespecíficas, e o colo do útero voltará à normalidade em pelo menos 70% das mulheres infectadas, em 6 a 18 meses. Do contrário, a infecção pode tornar-se persistente, e pode haver progressão para lesão pré-maligna. Ainda assim, as lesões pré-malignas apresentam potencial para regressão, sendo curáveis em até 100% dos casos. (DUARTE-FRANCO & FRANCO, 2004)

Caso a infecção persista e a lesão progrida, ocorrerá a lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG ou *LSIL*), correspondente à classificação histológica NIC I (neoplasia intracervical I). A *LSIL* é caracterizada pela presença de células basais pré-neoplásicas ocupando o terço inferior do epitélio. As alterações microscópicas mais frequentes estão relacionadas aos núcleos celulares: as células se mostram multinucleares, com irregularidades e presença de halos na carioteca, e hiper cromasia. Alterações inespecíficas podem confundir um citologista menos experiente, resultando em percentuais moderados de falso-positivos em cerca de 45% dos casos. A *LSIL* pode regredir espontaneamente em até 60% dos casos, em média, com potencial de apenas 1 a 2% para carcinoma para as infecções persistentes, com evolução num

intervalo que pode variar entre o primeiro ano após a infecção até menos de 5 anos (SCHIFFMAN ET AL., 2007; ROSA *et al.*, 2009; CDC, 2009)

Figura 4 – Aspectos microscópicos e alterações do colo do útero infectado pelo HPV.



Fonte: SCHIFFMAN *et al.*, 2007

Persistindo a progressão, ocorrerá a lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG ou *HSIL*), correspondente à classificação histológica NIC II e NIC III. Na *HSIL*, o epitélio escamoso apresenta lesões mais facilmente notadas que na *LSIL*, encontrando-se acometido em seus dois terços superiores onde, à microscopia, observam-se muitas células em mitose. A *HSIL* pode, em 5 a 12% dos casos, evoluir para carcinoma invasor, num intervalo que pode se estender de 5 anos até décadas após a infecção pelo HPV (ROSA *et al.*, 2009; CDC, 2009) No carcinoma *in situ*, as células neoplásicas ocupam toda a espessura do epitélio escamoso, porém, não atingem a membrana basal. Há moderado polimorfismo nuclear, hiper cromasia acentuada e múltiplas mitoses à observação microscópica. Apenas 2% dos casos de infecção pelo HPV evoluem para carcinoma *in situ*, geralmente entre 5 a 20 anos após a transmissão do vírus para a mulher. (SCHIFFMAN *et al.*, 2007) Já no carcinoma epidermóide invasor, a camada basal é alcançada pela lesão e há diferenciação do tumor em diferentes graus, podendo haver evidências de invasão do espaço linfovascular. Em síntese, as características micro e macroscópicas do colo do útero após infecção pelo HPV que evolui com lesão precursora e câncer do colo do útero encontram-se ilustradas na figura 5.

## 1.2. Câncer do colo do útero no Brasil – histórico das políticas de enfrentamento do câncer do colo do útero na atenção integral à saúde da mulher

As mulheres são maioria na população brasileira (50,77%) e as usuárias mais frequentes dos serviços de saúde, públicos e privados. Em geral, vivem mais que os homens, mas também adoecem mais que eles, acompanhando a tendência de transição demográfica, com envelhecimento da população geral e diminuição do número de jovens. Esta situação demográfica pode ser explicada pelo decréscimo da taxa de fecundidade em 39,65%, passando de 5,8 filhos por mulher (1970) a 2,3 filhos por mulher (2000). As três maiores causas de morte entre as mulheres são, em ordem crescente, doenças cardiovasculares, neoplasias e doenças do aparelho respiratório. O padrão de morbimortalidade feminino reflete uma polarização e a convivência entre doenças dos países desenvolvidos e daqueles em desenvolvimento. Por conseguinte, o perfil epidemiológico segue as diferenças regionais e sociodemográficas. As políticas de atenção à saúde da mulher têm por diretriz fundamental acompanhar toda a população feminina acima de 10 anos de idade, em suas diversas vulnerabilidades, nos vários ciclos vitais que se sucedem. (BRASIL, 2011b)

As neoplasias são um grupo de doenças com uma elevada taxa de mortalidade proporcional no Brasil. O câncer é um problema de saúde pública tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento, variando na sua tipologia conforme idade, sexo e prevalência de fatores relacionados aos quais a população está exposta, dentre outras características. Excluídos os casos de câncer de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o sexto mais frequente na população em geral e o terceiro tipo de câncer mais frequente entre mulheres no País. Em nosso país, estimam-se 15,590 casos novos de câncer de colo de útero para os anos de 2014 e 2015, resultando numa incidência estimada em 15,33/100 mil por ano. (INCA, 2014) Estudo que considerou os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) de quatro capitais brasileiras em diferentes períodos de seguimento, compreendidos entre 1990 e 2004, demonstrou decréscimo na incidência do câncer do colo do útero em sua forma invasiva e aumento na forma *in situ*, com dados consistentes que podem indicar resultados positivos nas ações de prevenção do câncer, além de uma melhora no diagnóstico e da determinação da localização da neoplasia. (AYRES, AZEVEDO E SILVA & GUIMARÃES, 2013)

Em relação aos óbitos por câncer do colo do útero, as taxas de mortalidade vêm mostrando tendência de queda no País numa perspectiva global, decréscimo nas capitais dos estados da Federação e estabilidade nos demais municípios. A correção da magnitude dos óbitos por câncer, realizada por Azevedo e Silva *et al.*, em 2011, indica que a redistribuição

dos óbitos aumentou as taxas de mortalidade em cerca de 5 a 10%, dependendo do tipo de câncer estudado. Mesmo após a introdução da correção, ainda com as diferenças regionais acentuadas, nota-se um padrão consistente de declínio, com redução estatisticamente significativa nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste. No interior das regiões Norte e Nordeste ainda ocorre aumento dos óbitos entre mulheres residentes em municípios fora das capitais. É razoável assumir que a desigualdade de acesso aos serviços de saúde possa interferir nestas condições observadas. (AZEVEDO E SILVA *et al*, 2011; GAMARRA, VALENTE & AZEVEDO E SILVA, 2010; MEIRA *et al.*, 2013)

O enfrentamento inicial a este agravo se deu oficialmente com a implantação do Programa de Atenção integral à Saúde da Mulher (PAISM) em 1984, através da institucionalização das ações voltadas à saúde da mulher, já abarcando ações de prevenção e controle voltadas ao câncer de mama e do colo do útero. Para tanto, adotou-se a realização do exame por esfregaço/citologia do colo do útero, medida de fácil execução e baixo custo que permite detectar precocemente lesões pré-malignas e malignas. (BRASIL, 2013a)

A partir de iniciativas internacionais para incentivar a prevenção e o controle do câncer, reconhecendo sua magnitude mundialmente, iniciou-se o planejamento para implementação de políticas com tal finalidade, ainda de modo incipiente com o Programa de Oncologia (ProOnco), substitutivo das ações da Campanha Nacional de Combate ao Câncer. Neste contexto, o câncer do colo do útero foi considerado um dos quatro tipos de câncer prioritários e o aumento da oferta do exame citológico cervical nas unidades de saúde, embora não tenha sido de grande impacto, resultou em um estímulo para o rastreamento do câncer do colo do útero.

Em caráter de reforço, onze anos após a criação de um programa de oncologia pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), foi desenvolvido o Programa Viva Mulher, em 1997, desdobramento do Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero. Naquele momento, a população-alvo para realização do rastreamento era o grupo de 35 a 49 anos e o projeto era piloto para algumas capitais. À medida que o projeto foi avaliado e aperfeiçoado, foram realizadas duas campanhas de intensificação de captação de mulheres na população alvo. A primeira ocorreu em 1998, teve caráter mais estrutural e operacional, logo após a criação do Programa Nacional de Combate ao Câncer de Colo do Útero; sucedida pela transferência da coordenação do mesmo programa ao Instituto Nacional de Câncer. Na segunda etapa, desenvolvida em 2002, foram contempladas principalmente mulheres de baixa adesão ao exame.

Atualmente, tais iniciativas encontram-se regulamentadas através da Política Nacional de Atenção Oncológica (PNAO) e do Pacto pela Saúde, sendo monitoradas as ações com vistas a um desempenho minimamente satisfatório, e visando integrar os programas de controle do câncer e de atenção integral à saúde da mulher, de tal modo que se amplie a oferta de exames ao máximo já nas unidades básicas de saúde. (BRASIL, 2013; BRASIL 2011b)

Mais recentemente, foi adotada a estratégia conhecida como Outubro Rosa, criada nos anos 90 (século XX) nos Estados Unidos, que associou a imagem de um laço rosa às ações voltadas para a saúde da mulher, contemplando a prevenção e controle dos cânceres de mama e do colo do útero. Desde 2010, ano de adesão do INCA ao movimento, as orientações são reforçadas pelo Instituto. Durante o mês de outubro as unidades de atenção primária promovem a realização de exames preventivos ginecológicos, aumentando a captação de mulheres principalmente nas unidades que fazem parte da Estratégia Saúde da Família. Durante o mês de março, quando se comemora o Dia Internacional da Mulher, também são realizadas atividades em unidades básicas com ênfase no exame citológico cervical e na detecção precoce do câncer de mama (INCA, 2014).

A operacionalização da citologia cervical nos serviços de saúde é um processo relativamente simples, mas é passível de falhas, nem sempre de fácil identificação e correção. Suas várias etapas estão sujeitas a limitações: sua logística é complexa e apesar dos baixos custos dos insumos necessários, o processamento das amostras resulta em elevadas despesas, onerando países/regiões com recursos restritos, de toda ordem, e a interpretação dos resultados feita pelos citologistas tem caráter subjetivo, apesar dos critérios de padronização dos laudos existentes.

Historicamente, gestores, serviços de saúde e profissionais têm se mobilizado para tentar a ampliação da cobertura do rastreamento do câncer do colo do útero. Na verdade, a cobertura estimada é uma aproximação, pois não se trata de uma proporção, e sim de uma razão estimada de número de exames preventivos realizados dividido pelo número de mulheres na faixa etária que compõe a população-alvo. (BRASIL, 2006) Em revisão publicada em 2005, a mais recente a incluir e analisar dados de todo o país, estudos de abrangência nacional estimaram em menos de 70% a cobertura do exame preventivo realizado nos três anos que antecederam a coleta de dados. (MARTINS, THULER & VALENTE, 2005) Isto demonstra a necessidade de estudos adicionais que avaliem a cobertura como um todo para o país e para as regiões, capitais e demais municípios.

Em inquérito por telefone realizado em capitais brasileiras e no Distrito Federal em 2011, para as mulheres usuárias de planos de saúde privados, a proporção de mulheres que relataram ter realizado exame preventivo em algum momento na vida variou de 71,6% a 98,9% (em capitais das regiões Nordeste e Sul respectivamente). Ao analisar o tempo decorrido do último exame, a estimativa variou de 68,1% a 94,0% para realização nos últimos três anos, em capitais das regiões Nordeste e Sul respectivamente. (BRASIL, 2012). Segundo a Pesquisa Nacional de Amostra de Domicílios, houve um aumento de 82,6% para 87,1% entre 2003 e 2008 no número de mulheres que relataram a realização do exame ao menos uma vez. (BRASIL, 2004) No “Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis no Brasil 2011-2022”, projetou-se a cobertura do exame preventivo em mulheres de 25 a 64 anos de idade, partindo-se de 73%, acompanhando o crescimento da cobertura com o exame em 1,4% ao ano entre 2003 e 2008, e chegando a 85% até 2022, se a meta do Plano (aumento médio de 0,4% ao ano) for alcançada. No mesmo Plano, estimaram-se 73,686 anos potenciais de vida perdidos (APVP) para o câncer do colo do útero em mulheres com menos de 70 anos. Ainda no Plano, disposto em eixos, destacam-se no Eixo III as ações de cuidado integral relacionadas ao câncer do colo do útero e mama, ampliando e aperfeiçoando as ações locais de prevenção e detecção precoce até a consolidação dos registros de informação em bases de abrangência nacional. (BRASIL, 2011c)

Os problemas relacionados ao alcance da cobertura, além do acesso aos serviços, são a baixa adesão da mulher à realização do exame de rastreamento em determinadas áreas e a impossibilidade de garantia do seguimento efetivo das mulheres diagnosticadas com lesões. Faz-se necessário que, a exemplo dos países desenvolvidos, o rastreamento no Brasil deixe de ser oportunístico (por conveniência e demanda espontânea da mulher) e se torne organizado (controlando as mulheres em falta). Segundo o Ministério da Saúde (PNAISM), o maior número de mulheres que realizam o preventivo tem menos de 35 anos, idade em que o risco para o câncer do colo do útero costuma aumentar. Ampliar o acesso aos serviços não basta; é necessário que estes alcancem as mulheres mais vulneráveis e as que menos realizam os exames.

A adesão das mulheres ao rastreamento do câncer do colo do útero é objeto de muitos estudos que buscam compreender os motivos pelos quais há diferenças regionais e locais na realização do preventivo, a maior parte destes com enfoque em variáveis sociodemográficas, como nível de escolaridade. Para a falta de adesão são apontados alguns motivos relacionados

à mulher (perda de dia de trabalho, falta de dinheiro para transporte) e aos profissionais (paralisações, dificuldade para remarcar). Sobretudo é apontada a falta de conhecimento acerca da importância do exame, demonstrando falha ou inexistência de trabalhos de educação em saúde. (DUQUE, 2013)

A garantia do seguimento efetivo esbarra ainda na identificação parcial das mulheres rastreadas, muitas vezes realizada pelas equipes de saúde através de registros locais, em livros e cadernos de preenchimento manual. Este problema persiste, apesar de haver instrumentos de registro eletrônico desenvolvidos com finalidades diversas, todas voltadas para o gerenciamento do controle do câncer. Criado em 1999, o Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO) se propõe a monitorar as ações de rastreamento e tratamento desenvolvidas e, a partir destas informações, fornecer elementos para a gestão destas mesmas ações. Sua abrangência para inserção dos dados originais é municipal e estadual. O SISCOLO vem sendo aperfeiçoado ao longo do tempo pelo Ministério da Saúde em conformidade com sugestões dos seus usuários e gestores, encontrando-se disponível para consulta através do sítio eletrônico do Ministério da Saúde. No entanto, alguns estudiosos consideram seus registros eletrônicos como sendo de interface pouco amigável e colaboração limitada no que se refere à localização das mulheres e sua conseqüente captação para seguimento. Enquanto o sucesso do rastreamento em outros países relaciona-se a um sistema de informações longitudinal, o SISCOLO é considerado um sistema de informações transversal, persistindo a inexistência de um cadastro de base populacional consistente; portanto, o SISCOLO é considerado um sistema que segue os exames, e não as mulheres. Estudo publicado em 2012 que avaliou o SISCOLO quanto a determinados atributos de qualidade apontou que o sistema tem acessibilidade limitada, oportunidade adequada e completude que varia de excelente (para o registro de realização de exame anterior) a ruim (para os campos relacionados a informações sociodemográficas). Programas de relacionamento de dados têm sido utilizados na tentativa de superar o problema e alguns pesquisadores têm sido bem sucedidos neste sentido, apontando para soluções promissoras em um período próximo. (ALMEIDA *et al.*, 2012; BRASIL, 2011a) Em compensação, tem se mostrado uma ferramenta potencial para avaliar a qualidade dos laboratórios de citopatologia do País. (THULER, ZARDO & ZEFERINO, 2007) Uma proposta de solução para o seguimento das mulheres, ainda mais rápida e acessível, seria a utilização dos cadastros das equipes da Estratégia Saúde da Família, que avaliam individualmente os usuários adscritos e acompanham a regularidade do comparecimento das mulheres para realização do exame preventivo.

O rastreamento do câncer do colo do útero apresenta como relevante lacuna a captação oportunística das mulheres, realizado por demanda espontânea, exceto nas unidades de saúde da família, onde cresce o rastreamento organizado, com base na população adscrita cadastrada e mapeada. Assim, dois problemas estão bem caracterizados: a) há um grupo de mulheres que fazem parte da população-alvo, mas que por diversos motivos, não são captadas pelos serviços, e b) há um grupo de mulheres “super-rastreadas”, que se submetem desnecessariamente ao exame preventivo, além das recomendações do INCA. A alternativa ao rastreamento oportunístico das lesões precursoras do câncer do colo do útero é o rastreamento organizado, realizado utilizando-se sistemas de informação de base populacional.

Pela sua caracterização, a Estratégia Saúde da Família (ESF) desempenha papel de grande importância na atenção básica junto à saúde da mulher. Considerada um aprimoramento do Programa de Agentes Comunitários de Saúde (PACS), criado em 1991, já nos seus primórdios foi enfatizado que a ESF não seria apenas uma modificação na porta de entrada para o SUS, e sim uma estratégia de reorientação do modelo assistencial e de transformação para equidade do acesso aos serviços de saúde, visto como a capacidade de produzir serviços, bem como uma resposta à necessidade de incluir sujeitos excluídos na comunidade. A estratégia surgiu dos desdobramentos da “crise da saúde”, definida nos anos 90 (século XX), como meio para a reforma incremental da organização dos serviços, financiamento e alocação de recursos e modelo assistencial. A ESF prevê intervenções na atenção básica, promoção da saúde e prevenção primária e até secundária de doenças e agravos. Componente do Sistema Único de Saúde, a ESF reflete as desigualdades sociais e de saúde existentes, mas atua nos espaços comunitários com a finalidade de empoderar a população e aumentar a sua participação, através de atividades de educação em saúde e identificação local dos determinantes sociais da saúde. A base de atuação da ESF são as ações programáticas voltadas para a família em seu território onde reside a população adscrita cadastrada, acompanhada ambulatorialmente e com visitas domiciliares pelas equipes de Saúde da Família, compostas por médicos, enfermeiros e agentes comunitários de saúde, além de outros profissionais que atuam direta ou indiretamente como apoiadores às equipes. A cobertura com a ESF vem aumentando de forma variada no País desde a sua implantação, em 1994, com diferenças na adesão nas regiões e nas capitais, mostrando-se proporcionalmente menor em cidades de grande porte, onde reside quase metade dos brasileiros, e onde as desigualdades sociais são mais intensas e percebidas. (ÁVILA & DAL POZ, 1998; BRASIL, 2008a; MARÇAL & GOMES, 2013)

Em razão das circunstâncias e prioridades que se apresentavam à época de sua implantação, as ações propostas para a ESF eram focadas na saúde da mulher no ciclo gravídico-puerperal como meio de reduzir as taxas de mortalidade materna e infantil. Numa perspectiva que veio sendo gradualmente ampliada e reconstruída, a ESF atualmente desenvolve ações de busca ativa das mulheres que se encontram na faixa etária recomendada para o rastreamento e atividades educativas em grupos de mulheres, espaços comunitários e junto aos profissionais de saúde, abordando várias fases e aspectos da saúde da mulher, suas vulnerabilidades e questões de gênero. À medida que a Estratégia é ampliada e consolidada, os resultados obtidos com a implantação de equipes de SF têm influenciado a análise de situação de saúde dos territórios e sua população adstrita, melhorando indicadores de saúde pactuados, como a cobertura do exame citológico cervical, cuja realização vem apresentando aumento através de intensificação de busca ativa da população alvo, busca de faltosas, estabelecimento de vínculos e sensibilização da comunidade, chegando a apresentar aumento de 98,1% para a realização de exame preventivo na faixa etária de 25 a 59 anos. (MARÇAL & GOMES, 2013) No entanto, a plena contribuição precisa superar alguns obstáculos, relacionados ao desempenho técnico, educação continuada dos profissionais, problemas relacionados à infraestrutura, logística e operacionalização dos processos de trabalho, além de disponibilidade de recursos nas unidades básicas. Espera-se que a ampliação territorial da cobertura estratégia de Saúde da Família aumente a identificação das demandas prioritárias e predeterminadas, como a referência para as mulheres entre serviços de diferentes complexidades. O monitoramento dos indicadores atende à pactuação da atenção básica e se dá principalmente através do Sistema de Informações da Atenção Básica (SIAB), incluindo outros sistemas, como o SIA (Sistema de Informações Ambulatoriais) e o SISCOLO. (SOUSA & MERCHÁN-HAMMAN, 2009; BRASIL, 2013)

Ainda acerca dos registros eletrônicos como importantes fontes de consulta, destacam-se os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) e os Registros Hospitalares de Câncer (RHC), componentes da vigilância epidemiológica dos principais tipos de câncer que incidem na população brasileira. Os primórdios dos registros de dados de câncer datam do século XVIII, na Inglaterra, tendo se aprimorado e estabelecido de fato nos Estados Unidos, na segunda metade do século XX.

Os RCBP são 23 centros de coleta de dados, operantes em capitais e cidades do interior brasileiro, estabelecidos desde a década de 60, e que foram mantidos por diferentes períodos, permitindo consulta aos dados e obtenção de estimativas. Os dados dos RCBP

brasileiros são periodicamente classificados após submeter-se a apreciação, compondo então as informações presentes na publicação *Cancer Incidence in Five Continents*, mantida pela Associação Internacional de Pesquisa do Câncer, a IARC. (FORMAN *et al.*, 2013). As possibilidades de uso dos dados dos RCBP são amplas, pois estes são uma ferramenta de consulta rápida para gestores e pesquisadores, sem custo algum, necessitando o usuário apenas de acesso à rede mundial de computadores (*internet*). Uma grande vantagem dos dados dos RCBP é que são uniformes, permitindo a padronização e atualização dos dados em diferentes localidades brasileiras.

Os RHC reúnem informações de pacientes com câncer atendidos em unidades hospitalares, auxiliando também na avaliação da assistência prestada aos doentes. Para compreensão da origem dos registros, tais unidades hospitalares podem ser classificadas como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) ou demais hospitais de nível terciário (não-CACON), nomenclatura adotada em 2005. 282 hospitais brasileiros CACON e não-CACON compõem os RHC. Tais fontes de dados possibilitam a realização de estudos que identificam o perfil epidemiológico para em seguida estabelecer diretrizes, planejar as ações e adotar estratégias de intervenção e avaliação, bem como para realização de estudos longitudinais, estudos de tendência e de sobrevida. Lamentavelmente, os RCBP e RHC não têm sido tratados como prioridade pelos gestores, o que dificulta sua manutenção e pode refletir-se na qualidade dos dados e na pouca visibilidade por técnicos e pesquisadores. (FACINA, 2014) Espera-se que este cenário se modifique radicalmente com a implantação do “Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis no Brasil 2011-2022”, que enfatiza de modo veemente a consolidação dos RCBP e RHC, pretendendo com isto que os dados dos registros integrem as bases do SUS para consulta e planejamento das ações voltadas para o câncer do colo do útero e demais tipos de câncer. (BRASIL, 2011c)

### **1.3. Linha de cuidado da saúde da mulher: atenção à saúde da mulher numa perspectiva integral**

Inicialmente, é necessário insistir que saúde da mulher é tema muito mais amplo que o conteúdo das ações programáticas voltadas para suas principais vulnerabilidades. Portanto, não se restringe à saúde reprodutiva e ciclo gravídico-puerperal, mas aos vários ciclos de vida característicos pelos quais a mulher passa. Ao observar-se a construção histórica do campo da

saúde da mulher, nota-se que o corpo da mulher foi e ainda é escrutínio disposto à intervenção médica, fragmentado desde as circunstâncias do parto até a responsabilização pela adoção da maior parte de medidas de contracepção. (MARTIN, 2006)

A organização da linha de cuidado para o controle do câncer do colo do útero fundamenta-se nos princípios da integralidade que regem a atenção à saúde, indo além da dimensão física, pautando-se numa abordagem humanizada e com uma proposta de acolhida. A linha de cuidado para o câncer do colo do útero está disposta em diferentes níveis de atenção, a partir de uma perspectiva ampliada, não necessariamente desencadeada por uma demanda, mas que mediante tal demanda, a organização articulada dos recursos e da rede de serviços favorecerá a assistência prestada à mulher que procura as unidades de saúde. Prevê ações de promoção da saúde e prevenção da transmissão do HPV, diagnóstico precoce das lesões precursoras e do câncer através do rastreamento com citologia cervical, tratamento oportuno das lesões quando necessário, reabilitação da mulher com autonomia e dignidade, e cuidados paliativos, com controle dos sintomas e alívio da dor. (BRASIL, 2013) Em consenso, tem-se que as mulheres devem receber atenção considerando o seu contexto de vida, da atenção básica até a atenção de alta complexidade, e que as mesmas devem ser incentivadas a agregarem-se às equipes de forma participativa e criativa, contribuindo para a avaliação das estratégias escolhidas e seu conseqüente aperfeiçoamento.

Figura 5 – Linha de cuidado para o câncer.



Fonte: BRASIL, 2013.

O objetivo da prevenção primária do câncer do colo do útero é reduzir o risco de transmissão do HPV. O primeiro passo neste sentido deve contemplar ações educativas para promover a divulgação de conhecimento acerca da saúde feminina, incluindo a prevenção do câncer de colo de útero devido à sua clara importância epidemiológica. A mulher deve ter escuta qualificada para que a partir dos seus conceitos e ideias formadas possa haver intervenções e redirecionamento, dissipando dúvidas e preenchendo lacunas relacionadas a este e outros problemas. No caso em questão, de fato o modo mais efetivo disponível

universalmente no País é a utilização de preservativos de látex ou silicone, masculinos e femininos, que impedem o contato direto com o colo do útero durante o intercuro sexual. Tais métodos de barreira podem ser indicados às mulheres sexualmente ativas e seus parceiros, mas é necessário que fique claro que o risco de transmissão não é eliminado por completo, uma vez que outras áreas das genitálias feminina e masculina ficam expostas ao contato, não sendo recobertas pelos preservativos, e vulva, períneo e bolsa escrotal continuam suscetíveis à transmissão de tipos de HPV causadores de verrugas genitais. Há controvérsias quanto à participação do parceiro sexual nesta etapa de aconselhamento (DUARTE-FRANCO & FRANCO, 2004). É importante que o acesso às informações e ao recebimento de preservativos esteja desatrelado aos programas de planejamento familiar, para contemplação de mulheres solteiras, prostitutas, mulheres em situação de prisão e demais mulheres vivendo em condições peculiares. As atividades de educação podem não fazer parte do programa de rastreamento. Já ações de captação precoce e busca ativa de usuárias, principalmente com mobilização das mulheres mais vulneráveis através de um acolhimento humanizado, precisam estar previstas no planejamento do rastreamento.

As ações de educação e comunicação em saúde devem levar em conta a realidade socioeconômica e cultural das mulheres abordadas. As informações devem estar claras tanto para as mulheres, quanto para os profissionais de saúde, que devem ser capacitados para as ações de educação apropriadamente. A população feminina precisa ser mobilizada e sensibilizada quanto à necessidade de realização do exame preventivo, risco de transmissão do HPV e da associação entre a infecção e o risco para câncer do colo do útero. Em estudo publicado em 2006, observou-se que muitas mulheres desconheciam o real objetivo da realização do preventivo, encarando-o como um exame inespecífico. Os resultados apontaram ainda que quanto maior a escolaridade, maior foi o conhecimento demonstrado acerca da transmissão do HPV. Modificações no comportamento sexual podem igualmente gerar benefícios para a mulher. (MOREIRA *et al.*, 2006)

Em síntese, com vistas à prevenção da infecção pelo HPV, um conjunto de ações precisa ser executado para que o máximo de informações a respeito do vírus e o aumento do risco para câncer do colo do útero chegue à população que se tornará ou já se tornou sexualmente ativa.

A descoberta da infecção pelo HPV como causa necessária ao câncer do colo do útero e o aperfeiçoamento da tecnologia de biologia molecular levaram pesquisadores a caminhos diversos, entre os quais a corrida para desenvolver a vacina contra o vírus. Em 2006, a

primeira vacina contra o HPV, quadrivalente, foi licenciada para uso. No ano seguinte, foi licenciada uma vacina bivalente contra o vírus. Ambas as vacinas foram lançadas com finalidade profilática, sendo divulgadas amplamente e comercializadas mundialmente, tendo sido adotada nacionalmente por Países como Austrália e Estados Unidos. As vacinas não contêm DNA viral, não havendo risco de infecção após sua a vacinação. A vacina quadrivalente se propõe, em caráter adicional, prevenir contra infecção por tipos de HPV mais frequentemente associados à ocorrência de verrugas genitais, também conhecidas como condiloma acuminado. Pelo menos à época do seu lançamento, não havia propósito de usar a vacina com fins terapêuticos.

Num esforço justificado pela tentativa de reduzir a incidência de infecção pelo HPV e conseqüentemente do câncer do colo do útero, o Ministério da Saúde adotou a vacinação contra o HPV. No Brasil, a vacina foi incorporada no calendário básico da vacinação de adolescentes do sexo feminino entre 10 e 13 anos, ampliando o PNI. (SES-SP, 2014) Diferentemente de outros Países como México e Costa Rica e de iniciativas isoladas dentro do Brasil, os meninos não foram incluídos nesta etapa inicial de implantação. Foi estabelecida uma parceria entre as unidades de saúde e as escolas para captar um número maior de meninas a vacinar, não sem certa resistência de profissionais de ambas as áreas, educação e saúde. Peças publicitárias foram divulgadas amplamente, através de várias mídias, somadas a atividades de educação em saúde promovidas nas escolas e nas próprias unidades de saúde.

No Brasil, os primeiros informes técnicos do Ministério da Saúde, emitidos pela Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações e pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar, posicionavam-se contrários à aprovação da implantação da vacina, porque avaliações preliminares declararam ser o rastreamento mais custo efetivo que a vacina (BRASIL, 2008c; BRASIL, 2011d). A proposta inicial de incorporação da vacina ao Programa Nacional de Imunizações (PNI) foi criticada por ser altamente dispendiosa. Com o custo inicial estimado, um ano de vacinação contra o HPV para a população-alvo equivaleria ao custo total de imunobiológicos e insumos necessários a quatro anos do funcionamento do PNI, por volta do ano de 2007. (ARAÚJO, 2010) Além disto, à época os laboratórios produtores nacionais não teriam capacidade para produzir a vacina, tampouco para incorporar a tecnologia de produção, condição essencial para a introdução da vacina no calendário nacional. Revisão sistemática das avaliações econômicas do uso das vacinas contra o HPV verificou um “conjunto de elementos de incerteza” influenciando a análise da relação custo-efetividade. (ANDRADE, 2010) Em outro estudo, de modelagem de transmissão dinâmica,

afirmou-se que os custos para tratar um caso de câncer do colo do útero poderiam arcar com a vacinação completa de pelo menos 50 mulheres com a vacina quadrivalente. (AXIABIO & MSD, 2010) A sua incorporação, a ser analisada em todo local em que se queira implantá-la, deve considerar os custos não contemplados nos cálculos das avaliações de custo-efetividade (capacitação de recursos humanos, logística de distribuição, armazenamento e transporte, custo dos insumos). O relatório brasileiro da avaliação custo-efetividade de modelagem tipo Markov publicado em 2012 apontou que a implantação da vacina contra o HPV no calendário básico de vacinação das meninas seria custo-efetivo apenas mediante redução do preço por dose e atendimento às condições necessárias para transferência de tecnologia e garantia de vacinação enquanto necessária e recomendou introduzi-la no calendário com cautela e atendendo a certas recomendações, tendo sido os custos estimados até 2012. (NOVAES *et al.*, 2012) No entanto, a discussão gerada na academia e nos serviços de saúde e o debate de especialistas em torno do tema contribuíram, entre outros motivos, para que os laboratórios produtores da vacina reduzissem o preço da dose, culminando com a sua incorporação. Com a redução do preço e o acordo de transferência de tecnologia, a introdução da vacina contra o HPV se deu no início de 2014.

A comercialização da vacina contra o HPV foi precedida de etapas comuns ao desenvolvimento de vacinas: foram realizados ensaios clínicos randomizados que envolveram 40 mil meninas e mulheres jovens de 16 países, conforme revisão sistemática de Rambout *et al.* (2007). Nas fases 2 e 3 destes estudos, foram testadas a segurança e eficácia da vacina, donde se concluiu que entre mulheres de 15 a 25 anos de idade não previamente infectadas com o HPV, a vacinação demonstrou ser altamente eficaz na prevenção da infecção e de lesões precursoras do câncer do colo do útero, mas não foram produzidas evidências que falassem em favor do impacto da vacinação sobre as estimativas de incidência ou mortalidade pelo câncer, que é o real impacto esperado. Isto pode ser explicado pela necessidade de um seguimento em longo prazo na fase IV, pois não há como avaliar a eficácia da vacina para desfechos que só ocorreriam em uma ou duas décadas, considerando a história natural da infecção pelo HPV. A duração da proteção conferida pela vacinação também não foi estabelecida pelos mesmos motivos, e não se sabe se especificamente se haverá necessidade de futuras doses de reforço, mas estudos em andamento têm obtido bons resultados. Embora a população-alvo da vacinação seja feminina, alguns países adotaram a vacinação em meninos; onde tal prática não foi adotada, espera-se o efeito de imunidade de rebanho, no qual os meninos seriam beneficiados indiretamente pela diminuição da circulação do HPV

oncogênico; ainda que a associação do HPV com câncer de pênis e outros sítios não esteja bem estabelecida, espera-se com isto que menos homens possam ser portadores/transmissores do HPV. No entanto, evidências de baixa qualidade não sustentam que a vacinação de meninos reduza os casos de câncer do colo do útero em mulheres. (WHO, 2009). Há ainda uma coorte de mulheres não contempladas pelo calendário de vacinação público brasileiro que não terá acesso à vacinação na rede privada, devido à sua população-alvo, embora estando em idade de maior risco para desenvolver câncer do colo do útero ou simplesmente já sexualmente ativas. Estudos demonstraram que a vacinação contra o HPV deve ser considerada mesmo em mulheres com mais de 25 anos de idade, porque estas encontram-se continuamente expostas ao risco de infecção, mas ressaltam que esta avaliação é clínica, de base individual. (BRATS, 2011)

As vacinas incluem os principais tipos de HPV associados à ocorrência do câncer: o HPV16 e o HPV18. Juntos, estes dois tipos seriam responsáveis por 70% de todos os casos de câncer ocorridos. Não há dúvidas quanto à importância epidemiológica do HPV16 em qualquer população feminina, mas o segundo tipo mais frequente nas mulheres com tumores varia, pode ou não ser o HPV18. Enquanto evidências apontam que a vacina bivalente oferece proteção cruzada contra os tipos de alto risco oncogênico HPV31 e HPV45 (por semelhança genética com os tipos vacinais), a vacina quadrivalente oferece proteção adicional contra os tipos HPV6 e HPV11, de baixo risco oncogênico, altamente associadas com a ocorrência de lesões vegetantes (verrugas genitais). (GOLDIE *et al.*, 2007)

O modo pelo qual a vacina induz proteção contra a infecção pelo HPV não está totalmente esclarecido; ao que parecem, os mecanismos imunológicos envolvem expressão de anticorpos neutralizadores em nível celular. Ambas as vacinas contêm partículas similares (VLP, *virus-like particles*) ao gene/proteína L1, presente na zona de expressão tardia do vírus, e responsável pela formação do capsídeo viral. Tais partículas são obtidas por rearranjo *in vitro*, onde os tipos virais contidos na vacina são cultivados e têm o seu gene L1 clonado. A partir daí, a produção se dá por meios similares: na vacina quadrivalente, o gene L1 é expresso através de levedura *Saccharomyces cerevisiae*, a proteína é extraída e acrescenta-se o adjuvante sulfato hidroxifosfato de alumínio amorfo (AAHS); na produção da vacina bivalente, a expressão da proteína L1 se dá através de células do inseto *Trichoplusia ni* (uma espécie de mariposa) e os adjuvantes acrescentados são o hidróxido de alumínio e o lipídio A 3-O-desacil-4' monofosforil (AS-04). Os adjuvantes são acrescentados para provocar aumento na intensidade e na duração da imunogenicidade da vacina contra o HPV e no processo de

produção de praticamente todos os imunobiológicos para imunização ativa artificial. A vacina confere imunidade a partir do esquema de três doses recomendado, com intervalos diferentes, porém todos compreendidos entre seis meses. (STERN & KITCHENER, 2010) Apesar das similaridades, não há estudos que sustentem a possibilidade de intercambialidade das vacinas contra o HPV entre si, e aguarda-se a ampliação do número de doses aplicadas para avaliação da simultaneidade com outras vacinas. Um quadro comparativo das principais características das vacinas contra o HPV encontra-se no apêndice A.

Os resultados de doses aplicadas após cerca de um ano de implantação da vacina no Brasil comportam-se à semelhança dos resultados norte-americanos, em que a cobertura foi 75% maior para a primeira dose que para o esquema completo com três doses, mostrando menor adesão e aceitabilidade que o esperado pela CGPNI. Indicadores primordiais à avaliação da introdução da vacina, as coberturas vacinais obtidas nos países onde esta foi implantada são diversas. A adesão por parte dos familiares, que *a priori* autorizam ou não a vacinação de crianças e adolescentes, perpassa aspectos éticos e religiosos, levando à necessidade de esclarecimento sobre os objetivos da vacinação junto às adolescentes. Isto explica parcialmente porque as coberturas vacinais foram mais baixas onde os responsáveis adotaram uma postura mais conservadora, evitando abordar o tema junto aos jovens. Análises preliminares apontam que a vacinação teve melhor impacto onde o rastreamento apresenta pior desempenho.

Quanto à segurança das vacinas, à medida que as mesmas foram implantadas nos calendários vacinais e houve aumento no número de doses aplicadas, notou-se a notificação crescente de eventos adversos pós-vacinais (EAPV), tanto na frequência quanto na intensidade dos eventos. Sistemas específicos para o registro dos EAPV, como o *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS, Estados Unidos) são observados regularmente com vistas à incessante avaliação da segurança das vacinas. Nos Estados Unidos, menos de 7% de todos os EAPV notificados desde o licenciamento da vacina foram classificados como graves. A experiência na Austrália, um dos primeiros países a adotar a vacinação como ação de política de prevenção primária do câncer do colo do útero, a incidência de eventos graves, como anafilaxia, foi rara, resultando em uma taxa estimada em 2,6/100,000. (DOUGLAS, 2009) A ocorrência dos EAPV é acompanhada mundialmente pelo *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS), o qual reafirmou monitorar criteriosamente a segurança das vacinas e que as notificações existentes desde a implantação da vacina até a atualidade não contraindicam a utilização das vacinas, bem como continuam a caracterizá-la

como segura. (WHO-GACVS, 2014) No Brasil, encontra-se implantado em todos os municípios o SI-EAPV (componente de vigilância de EAPV do Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunização). O monitoramento dos EAPV é essencial para a manutenção da recomendação de todas as vacinas, mas há que se ter cuidado com boatos e relatos de eventos aos leigos, pois ganham força e divulgam-se rapidamente através da mídia, sem muitas vezes terem base alguma de plausibilidade biológica ou sustentação epidemiológica.

Por um lado, o monitoramento dos EAPV resulta no aprimoramento de vacinas, como foi com a vacina contra o rotavírus, que teve sua utilização suspensa em na década de 90 (século XX) após estudo revelar que a vacinação aumentava a chance de intussuscepção intestinal em bebês vacinados, o que culminou com o desenvolvimento de vacinas mais seguras e por fim, implantadas. Por outro lado, a observância aos EAPV realizada de maneira irresponsável e com metodologia inapropriada ocasionou surtos de doenças imunopreveníveis entre populações de indivíduos suscetíveis, reunidos em bolsões que precisaram de poucos casos importados ou autóctones para desencadear aglomerados de casos no Japão (coqueluche em adultos jovens e recém-natos por eles cuidados após divulgação de eventos adversos raros e intensos) e Europa (surto de sarampo entre adultos após publicação de artigo que associou vacinação contra doenças exantemáticas na infância a casos de autismo). No País, há relatos de eventos mais comuns e menos intensos, como dor local, bem como de eventos mais raros e muito intensos, como paralisia de membros inferiores. A partir da divulgação dos EAPV através de publicações científicas ou leigas, responsáveis, educadores e mesmo profissionais de saúde mostraram-se preocupados, e esta preocupação manifestou-se através de recusa de participação na vacinação, resultando em coberturas vacinais abaixo do esperado, não só no Brasil, bem como em outros Países.

Não faltam argumentos para um compreensível receio de uma redução dos investimentos em rastreamento e de mudança no comportamento sexual das mulheres, por uma percepção coletiva de segurança que dispensa as estratégias de promoção da saúde e de prevenção secundária. A eficácia da vacina, além de ser virtualmente menor que 100% para os tipos nela contidos, não foi comprovadamente associada à prevenção dos tipos de HPV oncogênicos restantes em circulação, responsáveis por cerca de 30% dos casos de câncer. Apesar de ser apresentada como altamente promissora, a vacinação contra o HPV obteve resultados preliminares diversos enquanto política de enfrentamento. A dificuldade/impossibilidade de associar precisamente a diminuição da incidência de câncer do

colo do útero à vacina é um dos principais aspectos a destacar. Sem um sistema de vigilância dos tipos circulantes na população feminina em geral e dos tipos presentes nos tumores/lesões das mulheres atendidas e tratadas, qualquer afirmação acerca do sucesso da vacina é limitada, pois não se saberia em médio ou em longo prazo se a redução da incidência de lesões pré-malignas e câncer estaria associada ao decréscimo da infecção ou ao crescente esforço para ampliação do alcance dos programas de rastreamento. (TOMLJENOVIC & SHAM, 2012)

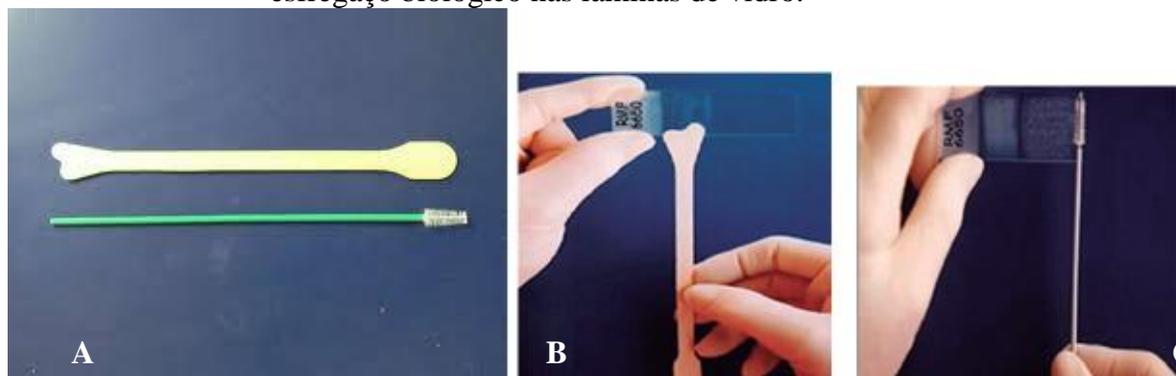
Há ainda a discordância entre os tipos de HPV contidos nas vacinas e os tipos circulantes no Brasil. Poucos estudos sobre a infecção em mulheres brasileiras publicados abarcam a população em geral, e não somente as mulheres infectadas ou portadoras de lesões pré-malignas ou malignas. Segundo revisão sistemática publicada em 2010, o HPV18 não seria o segundo tipo de HPV mais frequente nas mulheres estudadas, sucedendo a outros tipos quanto à importância epidemiológica. A inexistência de um sistema de vigilância dos tipos circulantes com rede de laboratórios impede estimar quais mulheres seriam as mais beneficiadas com a introdução da vacina. As múltiplas características e fatores relacionados à infecção pelo HPV em mulheres brasileiras conforme região de moradia e inter-regionais parecem influenciar na prevalência de infecção e na incidência do câncer do colo do útero e das lesões pré-malignas. (INCA, 2010b). Como resposta a este questionamento, os laboratórios produtores investem em pesquisas para o desenvolvimento de vacinas que incluam outros tipos de HPV de alto risco oncogênico. Em dezembro de 2014, o *Food and Drug Administration* (FDA, órgão estadunidense responsável pelo controle de medicamentos, alimentos, suplementos alimentares, entre outros produtos) aprovou a vacina 9-valente (Gardasil 9<sup>®</sup>, MerckSharpDhome, New Jersey, United States of America), que oferece proteção contra o tipos de alto risco 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58, além dos tipos 6 e 11, causadores de verrugas genitais. (FDA, 2014) Cabe insistir que a vacinação não deve ser entendida como uma alternativa ao rastreamento. Em suma, medir o impacto da vacinação através da incidência dos eventos precursores do câncer do colo do útero exigirá acompanhamento por tempo indeterminado. O rastreamento é necessário porque, mais que um exame, é uma oportunidade de oferecer atenção em saúde à mulher atendida.

#### **1.4 Prevenção secundária: rastreamento do câncer do colo do útero – fundamentos e técnicas**

A técnica de escolha para o rastreamento do câncer do colo do útero em mulheres brasileiras e em muitos países é o exame citológico esfoliativo convencional, criado em 1928

e aperfeiçoado pelo médico grego Georgios Nicholas Papanicolaou, cujo sobrenome consagrou-se na terminologia em saúde tornando-se sinônimo para designar o próprio exame. Através da citologia cervical convencional são obtidas amostras de células da endocérvice e da ectocérvice por esfregaço, as quais após fixação são submetidas a exame microscópico, classificando-se os achados dentro da normalidade e também as alterações pré-malignas. Com o passar dos anos, o exame e a nomenclatura de seus laudos foram modificados, buscando aperfeiçoamento e reprodutibilidade e auxiliando na elaboração de condutas. Para realização do exame, a mulher deve ser acolhida de modo a sentir-se confortável e segura, dentro dos princípios da humanização do atendimento. O ambiente deve ser adequado, dentro das normas técnicas para salas de exame ginecológico, proporcionando privacidade no momento do exame. A coleta das amostras cervicais deve ser precedida de anamnese, conforme os princípios de semiologia e as boas práticas em saúde. No Brasil, de acordo com as leis do exercício profissional, o exame pode ser realizado por médico ou enfermeiro capacitado para tanto. O ideal é que se colem amostras dos epitélios escamoso, glandular e metaplásico, com espátulas de Ayre para a coleta da amostra da ectocérvice e escova cônica para coleta de material da endocérvice, ou ainda com a utilização de escovas de coleta simultânea. O colo do útero deve ser visualizado com auxílio de um espéculo introduzido no canal vaginal. A espátula de Ayre toca o contorno do orifício cervical, sendo rodada em 360 graus e reservada. A escova endocervical é introduzida parcialmente no orifício cervical e igualmente rodada. O material coletado deve ser disposto sobre uma lâmina de vidro identificada previamente, sendo o material da espátula disposto transversalmente e o material da escova disposto longitudinalmente e fixado com álcool a 96% ou *spray* de polietilenoglicol para que seja armazenado e transportado em segurança e somente então submetido à análise microscópica em laboratório de patologia clínica habilitado para realização do exame, interpretação e emissão do laudo com nomenclatura padronizada pelo INCA (2006). (BRASIL, 2013)

Figura 6 – A: espátula de Ayre e escova endocervical. B e C: disposição do esfregaço biológico nas lâminas de vidro.



Fonte: A - <http://dracarlarribas.blogspot.com.br/2013/03/colpocitologia-oncotica-papanicolau.html>. Acesso em 07/01/2015. B e C - BRASIL, 2013.

A sensibilidade e a especificidade do exame preventivo convencional têm sido questionados com frequência, e conseqüentemente a sua efetividade. Em que pese o seu baixo custo, o processo de trabalho é, pelo menos, avaliado como sendo de média complexidade, desde a execução da coleta pelos profissionais de saúde a partir de treinamento relativamente simples, até a leitura das células epiteliais representadas nas lâminas, realizada por citologistas capacitados. A partir das observações acerca de tais propriedades, entre clínicos e pesquisadores têm surgido propostas de novas abordagens para prevenção e controle do câncer do colo do útero. No sentido de alcançar o aperfeiçoamento da técnica de citologia cervical, avalia-se rotineiramente a qualidade das técnicas de leitura de citologia, porém de forma heterogênea no País, produzindo resultados contestáveis, especialmente no que se refere à celularidade, desde a quantidade de amostras insatisfatórias até a representatividade dos epitélios das amostras coletadas. (INCA, 2012; INCA, 2010a)

A nomenclatura vigente para os laudos/resultados de exame citológico cervical atende às diretrizes e recomendações do INCA, e foram publicadas pela recentemente, há pouco mais de dois anos. Esta nomenclatura é a segunda revisão que se baseia na nomenclatura de Bethesda, proposta em 2001. (SOLOMON, DAVEY & KURMAN, 2002) Assim como o progresso obtido nas citotécnicas avançou com o tempo, a nomenclatura utilizada também evoluiu. Os primeiros achados citológicos cervicais eram dispostos em classes ordinais, crescentes em complexidade, partindo da normalidade até as alterações neoplásicas propriamente ditas. (PEDROSA, MATTOS & KOIFMAN, 2008). Cerca de 10 anos depois, Reagan (1953) descreveu os achados histológicos, e a classificação por ele elaborada foi adotada pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Em 1968, Richart desenvolveu uma

classificação que buscava integrar ambas as classificações citológica e histológica, reduzindo a discordância entre as mesmas e trazendo novos termos propostos com os avanços sobre o conhecimento da fisiopatologia do câncer do colo do útero e suas lesões precursoras. (IARC, 2005a) A classificação de Richart é aceita e utilizada universalmente em achados histológicos e ainda em alguns laudos de citologia oncológica. A crescente demanda mundial por padronização e reprodutibilidade dos resultados dos exames culminou com a elaboração, em 1988, de um sistema de classificação que ficou conhecido como Bethesda, por ter sido proposto naquela cidade estadunidense. A nova nomenclatura foi bem aceita entre clínicos e pesquisadores por classificar as alterações citológicas de modo ordinal e compatível com os achados histológicos, considerando a história natural da doença, e também pelo uso de termos que de fato distinguem alterações benignas das pré-malignas. A adoção do Sistema Bethesda foi seguida de revisões entre 1991 e 2001, mas sustenta-se com uniformidade no rastreamento do câncer cervical. (BRODER, 1992)

A padronização dos laudos emitidos foi de suma importância para a interpretação dos achados pelos técnicos, e de grande contribuição para o estabelecimento das condutas frente as alterações identificadas. No Brasil, a maior parte das medidas terapêuticas aplicadas em ambiente ambulatorial baseia-se na nomenclatura publicada pelo INCA, por isso a necessidade de que todos os profissionais a conheçam. Tal nomenclatura foi uma adaptação expandida da classificação de Bethesda (2001), traduzida para a língua portuguesa, publicada em 2006 e revisada e republicada mais recentemente, em 2012. A descrição completa da nomenclatura abrange desde a citologia normal, as alterações celulares benignas, até as alterações celulares pré-malignas e o carcinoma propriamente dito. O quadro 2 resume a correspondências das classificações e sua evolução ao longo do tempo, desde Papanicolaou até Bethesda e a adaptação recente pelo INCA, revisada recentemente. (SOLOMON et al., 2002; BRASIL, 2006; BRASIL, 2011)

Alternativamente, desenvolveram-se técnicas de citologia que visam, sobretudo, aumentar a quantidade de células obtidas na amostra e reduzir os achados falso-positivos ou falso-negativos, limitação esta relacionada à subjetividade da interpretação da imagem pelo citotécnico. Na citologia em meio líquido, as amostras obtidas são imersas em uma solução líquida conservante, submetidas à agitação e então filtradas através de uma membrana cuja porosidade retém as células coletadas para aí serem fixadas em uma lâmina de vidro. Como resultado de uma obtenção de maior quantidade de células, há a redução de amostras insatisfatórias (quando o material encontra-se em quantidade menor que 10% do esfregaço ou a leitura é prejudicada em mais de 75% do esfregaço devido à presença de outros materiais

biológicos ou substâncias) e disponibilidade de material celular residual para testes com métodos laboratoriais de biologia molecular.

Quadro 2 – Correspondência das nomenclaturas dos resultados de exames citológicos e histológicos cervicais

Classificação citológica de Papanicolaou (1941)	Classificação de Reagan (1952)	Classificação histológica de Richart (1967)	Classificação Bethesda (2001)	Nomenclatura brasileira (2011)
Classe I	-	-	-	-
Classe II	-	-		Alterações celulares benignas reativas ou reparativas
-	-	-	Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US)	Atípias de significado indeterminado em células escamosas (ASC-US)
Classe III	Displasia leve	NIC I	Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL)
	Displasia moderada e acentuada	NIC II NIC III	High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)	Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL)
Classe IV	Carcinoma <i>in situ</i>	NIC III	HSIL	HSIL
Classe V	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Squamous cervical câncer (SCC)	Carcinoma epidermóide invasivo

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2011a

No entanto, o método é mais dispendioso e muitos estudos afirmam que não é mais sensível, tampouco mais específico que a citologia fixa em lâminas. Na citologia automatizada assistida por computador, as amostras também são imersas em meio líquido, mas o sobrenadante é aspirado com auxílio de seringa. A suspensão aspirada é separada por gradientes de concentração num processo de centrifugação. A película resultante é inserida num equipamento robótico e então transferida para uma lâmina para microscopia, a qual pode ser exibida em telas de grande resolução, permitindo inclusive ser apreciada à distância por especialistas caso haja dúvidas em relação à interpretação do resultado. Com a citologia automatizada, não é necessário um grande número de citotécnicos treinados para a leitura das lâminas, o que pode ser especialmente útil em áreas onde tais recursos humanos são escassos. (IARC, 2005b; SARIAN, DERCHAIN & BASTOS, 2010; INCA, 2010b; BRASIL 2011a)

Os métodos visuais para detecção precoce do câncer do colo do útero continuam a ser empregados amplamente no mundo, principalmente em regiões onde o acesso à tecnologia de microscopia é pouco ou nenhum. As limitações dos métodos de inspeção visual referem-se à subjetividade da interpretação, com baixa a média concordância entre examinadores, e às diferenças na definição de positividade. (SARIAN, DERCHAIN & BASTOS, 2010) O pioneiro na utilização da inspeção visual a olho nu para identificar lesões no colo do útero foi

o pesquisador estadunidense Walter Schiller, na década de 30 (século XX), que precedeu os demais métodos visuais. Atualmente, a inspeção visual encontra-se em desuso em países desenvolvidos. Há dois principais métodos de inspeção visual para prevenção do câncer do colo do útero: a inspeção visual com ácido acético (VIA) e a inspeção visual com utilização de composto iodado Lugol (VILI). A inspeção visual com ácido acético (VIA) consiste na aplicação de uma solução de ácido acético na concentração de 3 a 5% sobre a ectocérvice e até a porção externa do orifício cervical. A aplicação pode ser feita com uma haste com ponta de algodão ou com um aplicador de *spray* diretamente sobre a região examinada, exposta com uso de espéculo vaginal. O colo do útero é iluminado por um foco ou lâmpada halogenada e o teste é positivo se houver áreas acetobranças, ou seja, que reagiram à presença da solução, caracterizando lesões definidas ou suspeitas de câncer. Essa reação se dá pela coagulação transitória de proteínas intracelulares mediante a aplicação da solução, e não é específica para câncer do colo do útero, podendo manifestar-se em tecidos metaplásicos ou reações inflamatórias. Na inspeção visual com Lugol (VILI), um composto à base de iodo, aplica-se a solução sobre o colo do útero exposto pelo espéculo vaginal e, iluminando-o, se avalia se o tecido foi corado com a tintura de coloração marrom. Células saudáveis coram rapidamente e uniformemente devido à capacidade de ligação do composto com o glicogênio presente em maior quantidade em tais células. A positividade do teste se define pela presença de áreas que coram pouco, com variação de tons do amarelo ao mostarda, ou não coram, devido a alterações no seu metabolismo que reduzem a quantidade de glicogênio presente, caracterizando lesões pré-malignas e até carcinoma invasivo. A concordância e reprodutibilidade dos resultados dos testes foram maiores quando utilizada VILI do que quando empregada VIA. (IARC, 2005b)

A colposcopia é o exame considerado padrão-ouro para o diagnóstico da neoplasia do colo uterino ou seu descarte, frente às dúvidas em achados citológicos e mediante diagnósticos citológicos de lesões pré-malignas para definição das condutas terapêuticas. Teria sido desenvolvida por volta de 1925, mas só voltou a ser considerada clinicamente importante em meados do século XX, já muito aperfeiçoada. Foram propostas desde então várias classificações e nomenclaturas para seus laudos, de acordo com o contexto em que fosse emitido (se para fins científicos ou de diagnóstico e conduta). (HAMMES, 2004) A classificação mais recente dos laudos colposcópicos foi apresentada em evento internacional ocorrido em 2011, no Rio de Janeiro, promovido pela IFCCP (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy – Federação internacional para Patologia Cervical e

Colposcopia). A realização da colposcopia requer equipamento e recursos compatíveis com unidades de atenção secundária, ainda que em ambiente ambulatorial. A mulher submetida à colposcopia tem seu colo do útero examinado pelo colposcópio, um microscópio binocular que fornece uma visualização estereoscópica do colo do útero. A seguir, é realizada a biópsia, onde é coletada uma amostra de áreas que apresentam modificações mais severas, geralmente da junção escamocolumnar ou do canal cervical, caso a JEC não possa ser examinada. Então, a amostra segue para ser depois analisada em laboratório com serviço de histologia. O laudo do resultado deve atender às normas técnicas vigentes. (ANEXO A)

O rastreamento do câncer do colo do útero foi implantado no Brasil há cerca de 50 anos, sendo prioridade nos pactos de gestão da saúde pública que contemplam a saúde da mulher, mas apenas no fim do século XX o impacto das ações no perfil epidemiológico foi mais claramente percebido. A longa história natural da doença explica parcialmente a mudança gradual percebida, juntamente com a crescente consolidação dos registros de câncer, mortalidade e do SISCOLO e a melhoria no diagnóstico e classificação das neoplasias diagnosticadas.

A população-alvo para o rastreamento do câncer do colo do útero em nosso país acompanhou o avanço dos estudos relacionados à prevalência de lesões pré-invasivas e incidência e mortalidade por câncer, em concordância com as recomendações da Organização Mundial de Saúde, assim como outros países o fizeram. Em 1988, a recomendação era que todas as mulheres de 25 a 60 anos deveriam realizar o exame citológico cervical. As ações de intensificação do projeto “Viva Mulher”, de 1996, eram voltadas para mulheres entre 35 e 49 anos. Em 2002, o INCA publicou a recomendação para realização do exame por mulheres de 25 a 59 anos de idade, norma vigente quando este projeto de pesquisa foi elaborado, em 2010. Atualmente a população-alvo encontra-se entre 25 e 64 anos, conforme as diretrizes do INCA publicadas em 2012. (BRASIL, 2011) Análises da tendência de incidência das lesões precursoras do câncer do colo do útero mostram baixa incidência de lesões pré-invasivas em mulheres de 20 a 24 anos, entre as quais a prevalência de infecção pelo HPV se mostra elevada. Não há dados consistentes que evidenciem que as mulheres de mais de 60 anos apresentam incidência elevada de carcinoma invasivo ou lesões pré-invasivas. (AYRES, AZEVEDO E SILVA & GUIMARÃES, 2013)

A recomendação quanto à periodicidade em que as mulheres devem realizar o exame varia de acordo com o resultado do exame anterior. Em caso de resultado normal em dois exames citopatológicos negativos com intervalo de um ano, o exame deverá ser repetido com

periodicidade trienal. Para cada um dos possíveis resultados de alteração do exame citopatológico, o INCA estabeleceu fluxogramas de recomendações de conduta e seguimento com diferentes intervalos. (INCA, 2002; BRASIL, 2011a) Estas recomendações foram atualizadas pelo INCA em 2012 após um longo processo que as definiu a partir do grau de força da recomendação e nível de certeza, a exemplo da Sociedade Americana para Colposcopia e Patologia Cervical (ASCCP), que em 2001 adotou esta metodologia para elaborar o consenso de diretrizes que foi adotado amplamente no mundo, seja em países desenvolvidos ou em desenvolvimento (WRIGHT *et al.*, 2002; BRASIL, 2011a; CTFPHC, 2013)

A operacionalização do rastreamento esbarra na desigualdade do financiamento do setor saúde, principalmente da atenção básica, e se reflete na disponibilidade de recursos necessários à operacionalização das ações de controle do câncer, sejam estes humanos, físicos, materiais, o que afeta a quantidade e qualidade dos insumos nas unidades onde o exame é realizado e também nos laboratórios de citologia. Estudos fazem saber que problemas operacionais como armazenamento e transporte inadequados das amostras comprometem a qualidade destas. Falhas no treinamento dos profissionais que realizam os exames também podem influenciar na má qualidade das amostras, com percentuais aumentados de amostras insatisfatórias. Poucos são os laboratórios de referência que passam por auditoria e controle de qualidade externo, comprometendo a avaliação e aperfeiçoamento das instituições e seus profissionais. (THULER, ZARDO & ZEFERINO, 2007; UCHIMURA *et al.*, 2009)

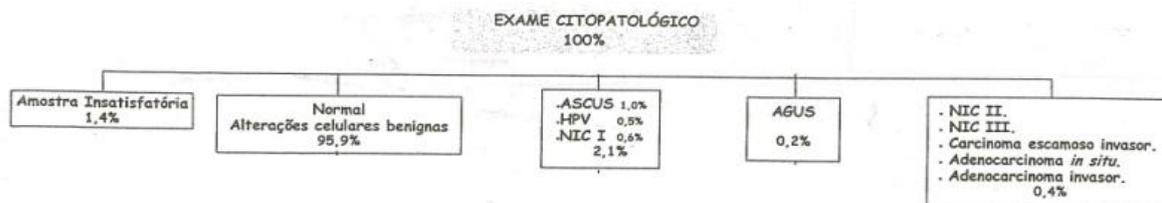
Indicadores de monitoramento da qualidade laboratorial são utilizados como *proxi* da análise da qualidade da citologia, na ausência de metodologia que avalie, por exemplo, a representatividade celular nas amostras. O índice de positividade laboratorial (IPL) esperado é de 3 a 10%. A prevalência de lesões não pode ser determinada a partir do referido índice, pois ele é estimado para uma população selecionada de mulheres examinadas. Em países desenvolvidos, o índice de positividade varia de 4,9% na Noruega a 6,8% nos Estados Unidos. No Brasil, no período de 2006 a 2011 a positividade variou de 5,4 a 7,6%; em média, 28,6% dos laboratórios brasileiros apresentaram positividade maior ou igual a 3,0%, segundo dados do SISCOLO. (FARIAS, 2012) A proporção de amostras insatisfatórias, com baixa celularidade ou presença de elementos anormais, não deve exceder 5,0% do total, sendo 1,0% a média observada no País. Em estudo que descreveu o perfil dos laboratórios de citopatologia do Brasil, realizado com dados do SISCOLO, Thuler, Zardo e Zeferino (2007) observaram

que no período estudado, 1,66% das amostras foram classificadas como insatisfatórias. (THULER, ZARDO & ZEFERINO, 2007) Espera-se que o percentual de exames compatíveis com HSIL represente 0,04% dos resultados. Outro indicador observado na avaliação da qualidade da citologia é a razão ASC/SIL, a qual se recomenda ser menor que três, pois um excesso representar para um desempenho insatisfatório do profissional que coletou o exame ou daquele que realizou a sua leitura.

Para avaliar a variedade celular nas amostras não há propriamente um parâmetro, mas o Programa Nacional de Qualidade da Citologia estabelece que se devam garantir citologias de alto padrão. (BRASIL, 2013) Para que a amostra seja considerada representativa da zona de transformação, é necessário minimamente que células do epitélio escamoso e metaplásico sejam coletadas no esfregaço cervical, além do epitélio glandular (desejável). Mais comuns, os problemas com a coleta são percebidos quando a celularidade restringe-se às células do epitélio escamoso, o que restringe a análise citológica e pode levar a um grande número de citologias com resultado falso-negativo. (INCA, 2012; BRASIL, 2011a, BRASIL, 2010a)

Quanto à prevalência esperada de alterações citológicas do colo do útero, as estimativas variam bastante, pois se baseiam, sobretudo, em estudos acadêmicos, os quais não raro incluem dados de exames histológicos; a linha de cuidado para o câncer do colo do útero propunha, em 2005 que, entre as mulheres de 25 a 59 anos que se submetem ao exame, a prevalência de lesões seja de até 4,1%, ressaltando que estas estimativas devem ser consideradas à luz do viés de seleção e dos indicadores de cobertura com o exame preventivo. Em estudo publicado por Pedrosa (2008) com base nos dados do SISCOLO para o município do Rio de Janeiro, a prevalência de alterações citológicas entre 150 mil exames analisados foi 2,74% para ASC, 2,87% para SIL, sendo 1,89% para LSIL e 0,94% para HSIL, mais elevada que as apresentadas no estudo de Thuler, Zardo e Zeferino (2007), realizado com mais de 700 laboratórios, onde se observou prevalência de 1,26% ASCUS, 0,84% para LSIL e 0,37% para HSIL.

Figura 7 – Percentuais estimados de alterações no exame citopatológico do colo do útero em mulheres de 25 a 59 anos segundo a linha de cuidado para o câncer do colo do útero



Fonte: INCA/CONPREV/Divisão de Atenção Oncológica, 2005.

Uma proposta que vem sendo debatida já há algum tempo é a incorporação da detecção do DNA-HPV ao rastreamento do câncer do colo do útero. (CUZICK, 1998) Nesta modalidade de ação preventiva, a testagem com resultado positivo para tipos oncogênicos substituiria o rastreamento por citologia ou seria seguida de triagem com citologia. A testagem de DNA-HPV, seja por identificação individual do tipo (reação em cadeia de polimerase), seja por identificação do grupo a que pertence o HPV (alto ou baixo risco oncogênico – captura híbrida), em geral é mais sensível que o exame citológico. (SCHIFFMAN *et al.*, 2000; CUZICK *et al.*, 2013) Quanto à especificidade, varia conforme o grupo etário das mulheres estudadas, pois, como veremos adiante, a prevalência de infecção pelo HPV é maior entre mulheres mais jovens, o que prejudicaria o desempenho do exame em outros grupos etários. A partir de estudos realizados por Cuzick *et al* (2006), observou-se que mulheres com idade igual ou superior a 30 anos foram beneficiadas pela triagem. Em razão dos resultados alcançados, alguns países debatem a inclusão da testagem DNA-HPV, para substituição do rastreamento com exame citológico ou como um complemento ao exame, na medida em que alguns manuais e diretrizes já o recomendam. (SASLOW *et al.*, 2012)

A incorporação desta tecnologia ao rastreamento, além da análise das propriedades do teste, necessita ser acompanhada da realização de estudos de avaliação econômica. Em geral, comparado à citologia convencional, a sensibilidade e a especificidade da testagem para HPV são semelhantes. (MAYRAND *et al.*, 2007) Mandelblatt *et al.* (2002) relataram que o rastreamento associando citologia cervical ao teste de HPV poderia ser mais custo-efetivo que o emprego unicamente da citologia, desde que utilizado junto a mulheres com mais idade e num intervalo inicial de 2 anos, pois entre mulheres mais jovens é mais comum o diagnóstico de lesão pré-invasiva com potencial para regressão, dispensando referência para confirmação diagnóstica ou assistência. Outros estudos corroboram a necessidade de delimitação da idade para emprego do teste, e ainda destacam que pode apresentar melhor relação custo-efetividade se implantado em regiões com poucos recursos técnicos e financeiros. (QIAO *et al.*, 2008)

Em países desenvolvidos, poucos estudos têm relatado resultados promissores. Zorzi *et al.* (2013) relatam os resultados da substituição da citologia cervical pelo rastreamento

inicial com detecção de HPV-DNA em Veneto, na Itália, em 2009. Este parece ser o primeiro relato de implantação da testagem no serviço prestado a uma população real, fora do contexto de pesquisa científica. A resposta ao recrutamento para o rastreamento aumentou, bem como a sensibilidade para as lesões pré-malignas. Houve aumento da sensibilidade para as citologias, o que pode ser explicado por antecipação diagnóstica, com citologistas mais sensíveis. No entanto, como esperado, houve uma sobrecarga nos serviços de colposcopia devido aos encaminhamentos. (ZORZI *et al.*, 2013) Em que pesem todos os aspectos favoráveis e contra, a Holanda anunciou em janeiro de 2014, através de seu Ministério da Saúde, Bem Estar e Esportes, a inclusão da testagem do HPV em seu programa de rastreamento do câncer do colo do útero, a partir de janeiro de 2016, justificando a adoção pelos seus “ganhos adicionais”. (THE NETHERLANDS, 2014)

Já em países em desenvolvimento, algoritmos de triagem com testagem do DNA-HPV possibilitaram o aumento do intervalo do rastreamento em estudos-piloto. (WENTZENSEN, 2013) Em estudo realizado em área rural da Índia, estimou-se que uma única testagem de DNA-HPV resultou numa redução significativa da ocorrência de casos e óbitos por câncer do colo do útero (SANKARANARAYANAN *et al.*, 2009) Até o presente momento, a implantação deste modelo não foi avaliada em larga escala no Brasil, sendo abordada apenas em estudos acadêmicos de determinadas populações.

As implicações éticas da introdução da testagem do DNA-HPV vêm sendo discutidas. A testagem em si e a obtenção de um resultado positivo remetem a um compromisso das diferentes instâncias de gestores: educação para o conhecimento da história natural do câncer do colo do útero a partir da infecção pelo HPV. Estudos qualitativos relatam ansiedade, medo (inclusive da família e dos parceiros), preocupação com o próprio futuro e com o relacionamento, entre outros, e tais fatores podem se relacionar a uma menor aceitação da testagem se as informações não forem amplamente divulgadas e as dúvidas, dirimidas. Para tanto, os profissionais de saúde devem ser treinados prioritariamente, a fim de que possam promover ativamente o conhecimento pelo público atendido. (CUZICK *et al.*, 2006; GRAZIOTTIN & SERAFINI, 2009)

Os principais métodos de testagem do HPV-DNA são a detecção através da captura híbrida (método semi-quantitativo) e a identificação através da reação em cadeia de polimerase (PCR, método quantitativo). (MALLOY, SHERRIS & HERDMAN, 2000). A operacionalização das técnicas de biologia molecular tem custos elevados e é bastante complexa. Estudos que compararam o desempenho da captura híbrida e da reação em cadeia

de polimerase na testagem do HPV em mulheres brasileiras mostraram que a prevalência de infecção estimada através de emprego de PCR é mais elevada que aquela estimada através de HC. No estudo de Levi *et al.* (2014), o desempenho dos testes foi diverso, conforme o grupo testado: entre mulheres rastreadas rotineiramente, a prevalência estimada a partir do método de PCR foi maior; já entre mulheres referenciadas ao serviço, a prevalência foi maior quando medida com a captura híbrida. Portanto, a PCR parece ser mais sensível que a HC para a identificação de HPV, com diferenças entre 11 e 40% nas estimativas de prevalência ao aplicarem-se as duas técnicas numa mesma população feminina. (PEYTON *et al.*, 1998; NOMELLINI *et al.*, 2007) Este achado vai ao encontro de resultados de estudos internacionais que apontaram ainda que mesmo quando a diferença entre as estimativas de prevalência de infecção apresentam diferenças menores, estas são suficientes para considerar a PCR mais eficaz que a HC. (AYRES *et al.*, 2012)

A captura híbrida (HC<sup>TM</sup>, Digene Inc., Gathersburg, Maryland, USA) é uma técnica laboratorial semi-quantitativa que capta diretamente o DNA de tipos de HPV através de um sinal de amplificação, porém sem identificar com exatidão o tipo de HPV presente nas amostras, com resultado positivo contendo a classificação final de baixo ou alto risco oncogênico. O método atualmente comercializado encontra-se na sua segunda geração (HC II), que aumentou os tipos de HPV oncogênicos detectados através de uma sonda (“*probe*”) que reúne os tipos. Durante as 6 a 7 horas em que o exame é realizado, a presença de um técnico é necessária por quase 3 horas. Em cenários de poucos recursos e países em desenvolvimento, a sensibilidade da captura híbrida mostrou-se mais alta que a do exame citológico cervical convencional entre mulheres de 30 a 35 anos de idade, mas a especificidade foi menor entre as mulheres com mais de 40 anos. (CUZICK *et al.*, 2006)

A reação em cadeia de polimerase (PCR, sigla inglesa universalmente empregada), trata-se de uma técnica laboratorial que se baseia na reação química a uma sequência genética específica de cadeias de DNA. Apresenta como resultado um grande número tipos de HPV, identificados pelas suas cadeias de DNA, ainda que a amostra biológica contenha pouco material viável. A reação em cadeia de polimerase é desencadeada a partir de um iniciador (“*primer*”) que se manifestará apenas mediante a sequência viral necessária à sua extensão, ampliando o HPV-DNA alvo, e tais *primers*, que eram inicialmente genéricos vêm tornando-se mais abrangentes para os tipos de HPV ao longo dos anos. Existem recomendações severas para o controle das práticas laboratoriais, pois há o risco de contaminação, o que pode gerar resultados falso-positivos. (IARC, 2005b)

As condutas a serem adotadas pelos profissionais para lidar com as mulheres que apresentam anormalidades citológicas cervicais dependem do potencial oncogênico da alteração detectada. Em 2001, um grupo de notáveis reuniu-se com o objetivo de padronizar condutas que pudessem ser divulgadas por todos os países que fazem o rastreamento do câncer do colo do útero. Tanto a periodicidade da realização do teste quanto à recomendação de procedimentos diagnósticos complementares e terapêuticos tiveram suas diretrizes abordadas neste documento. Desde então, os países vêm adaptando as diretrizes aos seus recursos e cenários e estabelecendo fluxos para que a mulher não seja “perdida” durante este processo, o que pode acontecer inclusive por medo ou desinformação. Nas diretrizes brasileiras publicadas em 2006, além da nomenclatura padronizada para os laudos, recomendava-se ainda a conduta mediante confirmação da lesão com meios diagnósticos adicionais. Na publicação mais recente, há algoritmos em formato de fluxograma de recomendações de condutas que incluem procedimentos excisionais nos casos mais avançados de carcinoma *in situ* ou invasor. (WRIGHT *et al.*, 2002; BRASIL, 2011a; BRASIL, 2013; CTFPHC, 2013)

Neste momento em que a mulher foi diagnosticada com uma lesão pré-invasiva, é necessário garantir o seu seguimento referenciado dentro de uma rede de saúde e equipamentos sociais, desde a unidade ambulatorial até a instituição de referência diagnóstica. O acesso aos procedimentos necessários ao seu pronto restabelecimento precisa ser acelerado, o que vem a ser uma dificuldade conhecida em todo o País e permeia o passo seguinte, que é a entrada da mulher nos serviços que comportam recursos terapêuticos de média e alta complexidade, como cirurgias, radioterapia e quimioterapia. Havendo uma evolução clínica desfavorável, a mulher deve ainda receber cuidados paliativos para controle dos sintomas (principalmente a dor) e, se necessário, assistência domiciliar que pode estar integrada ao acompanhamento pela Estratégia Saúde da Família. (BRASIL, 2011a; BRASIL, 2013)

### **1.5. Infecção pelo HPV: prevalência e fatores relacionados**

As estimativas pontuais de prevalência de infecção pelo HPV em mulheres são frequentemente apresentadas em estudos longitudinais no momento do recrutamento da coorte ou na avaliação dos casos e controles, com propósitos específicos que priorizam questões relacionadas aos processos de regressão e persistência da infecção. Como a associação entre a

infecção pelo HPV e a ocorrência de lesões precursoras e do câncer do colo do útero encontra-se bem estabelecida, os estudos transversais são também utilizados com a finalidade de conhecer a prevalência de infecção estimada para determinados grupos, assumindo-se a temporalidade entre infecção e lesões. Os estudos de prevalência em geral apresentam estimativas que variam grandemente, em função a heterogeneidade da sua composição, da maneira como as mulheres foram captadas e da própria metodologia, tornando difícil extrapolar as estimativas para a população feminina. (REVZINA & DICLEMENTE, 2005) No Brasil, a prevalência encontrada no conjunto dos estudos publicados varia entre 6,7% e 72,2%, conforme revisão sistemática de 2010 (AYRES & AZEVEDO E SILVA, 2010) e atualizações posteriores complementares, realizadas de maneira ampliada. Verificou-se que em nosso país a maior parte dos estudos foi realizada em unidades de saúde com mulheres referenciadas devido a alguma queixa ginecológica. Deste modo, é razoável aceitar que os estudos realizados em base populacional, não clínicos, não restritos à unidades de atenção secundárias ou terciárias, podem trazer medidas mais realistas do que estudos em amostras de tumores, por exemplo, para conhecermos a prevalência de infecção pelo HPV e quais fatores presentes junto às mulheres podem resultar em medidas superestimadas. Entre estudos com estas características, chamam atenção os que apresentam resultados para base populacional: o de Brito *et al* (2006), realizado entre menos de cem mulheres indígenas, e portanto, pouco representativo da população em geral, e o de Girianelli, Thuler e Azevedo e Silva (2010), realizado entre mulheres residentes em área com estratégia de saúde da família implantada, em dois municípios da Baixada Fluminense. Neste artigo, além de observar que a prevalência de infecção entre 2056 mulheres entre 25 e 59 anos foi de 12,8% para HPV de alto risco oncogênico com a técnica de Captura Híbrida II<sup>®</sup>, os autores testaram a associação entre variáveis selecionadas e a prevalência de infecção, encontrando associação estatisticamente significativa principalmente entre variáveis relacionadas ao comportamento sexual.

Desde que se verificou a associação positiva entre a infecção e a incidência de lesões pré-invasivas do câncer do colo do útero, a identificação de fatores relacionados à infecção pelo HPV vem sendo investigada por diversos pesquisadores. Em 1976, Alexander Meisels, pesquisador canadense que identificou o HPV presente nas amostras de células do colo do útero alteradas, recomendou que, uma vez estabelecido o papel do papilomavírus na etiologia do câncer do colo do útero, o passo a seguir seria definir quais cofatores poderiam contribuir na história natural da doença e da própria infecção pelo HPV em mulheres de diferentes regiões. (MEISELS, 1991) Cada dimensão da vida da mulher comporta características que podem estar relacionadas de maneira mais ou menos significativa à infecção. Se comparados

aos módulos propostos para a Pesquisa sobre Saúde da Mulher, dentre os nove módulos apresentados, seis deles compreendem, em seus constructos, aspectos que já apresentaram associação estatisticamente significativa com a infecção pelo HPV, seja por plausibilidade biológica, aumento comprovado da vulnerabilidade da mulher ou comprovação prévia em estudos epidemiológicos. Em revisão na literatura concorrente a esta tese, verificou-se que os fatores relacionados à prevalência de HPV estão agrupados nos seguintes principais blocos: dados de identificação, variáveis sociodemográficas, autoavaliação do estado de saúde, estilo de vida, saúde da mulher (questões de gênero e sexo) e finalmente comportamento sexual e infecções sexualmente transmissíveis.

Quadro 3 – Fatores relacionados à infecção pelo HPV com significância estatística em revisão literária, dispostos segundo classificação de variáveis em blocos, estudo original e significância estatística da associação testada. Continua

Revisão de fatores relacionados à infecção pelo HPV				
Variáveis	Fator	Estudo	Medida estimada*	
Sociodemográficas	idade 20 a 24 anos	Pista <i>et al.</i> , 2012		
	idade < 24 anos	Nyári <i>et al.</i> , 2004		
	idade 25 a 29 anos	Girianelli <i>et al.</i> , 2010 Demir <i>et al.</i> , 2012	10,2% (6,3-15,8)	
	idade < 30 anos	Silva <i>et al.</i> , 2009		
	idade < 35anos	Nuñez-Troconis <i>et al.</i> , 2009		
	idade 55 a 59 anos	Girianelli <i>et al.</i> , 2010	19,4% (15,2-24,4)	
	Estado civil		Shin <i>et al.</i> , 2003	OR 2,7 (1,1-6,8)
			Bardin <i>et al.</i> , 2008	OR 2,1 (1,3-3,4)
			Dondog <i>et al.</i> , 2008	OR 1,8 (1,2-2,8)
			Sarian <i>et al.</i> , 2009	OR 1,6 (1,4-1,9)
		Girianelli <i>et al.</i> , 2010	RP 1,4 (1,1-1,8)	
		Alibegashvili <i>et al.</i> , 2011	OR 2,1 (1,3-3,3)	
Nível educacional		Muñoz <i>et al.</i> , 1996		
		Sherpa <i>et al.</i> , 2010	OR 2,4 (1,0-5,5)	
Grau de instrução		Nuñez-Troconis <i>et al.</i> , 2009		
		Pista <i>et al.</i> , 2012		
Afrodescendência étnica		Silva <i>et al.</i> , 2009	RP 5,2 (1,7-15,6)	
	Moradia e higiene deploráveis	Franceschi <i>et al.</i> , 2003	OR 4,0 (1,7-9,4)	
Sherpa <i>et al.</i> , 2010		OR 2,9 (1,7-4,9)		
Estilo de vida	Consumo de álcool	Silva <i>et al.</i> , 2009	RP 2,5 (1,6-3,9)	
	Tabagismo atual	Ferreccio <i>et al.</i> , 2004	OR 1,8 (1,2-2,8)	
		Sarian <i>et al.</i> , 2009	OR 1,6 (1,2-2,1)	
		Alibegashvili <i>et al.</i> , 2011	OR 2,0 (1,3-2,9)	

	Tabagismo anterior	Pista <i>et al.</i> , 2012	
Uso de contraceptivo e saúde reprodutiva	Uso atual de contraceptivos	Ahn <i>et al.</i> , 2003	OR 2.9 (1.1-7.2)
		Sarian <i>et al.</i> , 2009	HR 1,6 (1,2-2,2)
	Nuliparidade	Ahn <i>et al.</i> , 2003	OR 3.0 (1.6-5.6)
		Vacarella <i>et al.</i> , 2006	OR 1,4 (1,1-1,7)
	Multiparidade	Demir <i>et al.</i> , 2012	
História sexual	Início precoce de atividade sexual	Muñoz <i>et al.</i> , 1996	OR 2,4 (1,0-5,5)

Quadro 3 – Fatores relacionados à infecção pelo HPV com significância estatística em revisão literária, dispostos segundo classificação de variáveis em blocos, estudo original e significância estatística da associação testada. Conclusão

Revisão de fatores relacionados à infecção pelo HPV			
Variáveis	Fator	Estudo	Medida estimada*
	Nº de parceiros sexuais >3	Ferreccio <i>et al.</i> , 2004	OR 2,8 (1,6-5,0)
		Dondog <i>et al.</i> , 2008	OR 1,8 (1,2-2,7)
		Jin <i>et al.</i> , 2009	
		Sherpa <i>et al.</i> , 2010	OR 4,1 (1,5-11,0)
		Demir <i>et al.</i> , 2012	
		Pista <i>et al.</i> , 2012	
	DST anteriores ou atuais	Silva <i>et al.</i> , 2009	RP 2,7 (1,2-5,6)
		Muñoz <i>et al.</i> , 1996	OR 2,3 (1,2-4,2)

\*Quando disponível

Fonte: A autora, 2015

Os seguintes fatores foram descritos na literatura também como sendo de risco para infecção do colo do útero pelo HPV: história de abortamento induzido (DONDOG *et al.*, 2008); mais de um ou mais de dois parceiros sexuais ao longo da vida (MUÑOZ *et al.*, 1996; GIRIANELLI, THULER & AZEVEDO E SILVA, 2010; ALIBEGASHVILI *et al.*, 2011); parceiros sexuais com supostas relações extraconjugais (FRANCESCHI *et al.*, 2003; SHIN *et al.*, 2003; BARDIN *et al.*, 2008; SHERPA *et al.*, 2010); parceiros vasectomizados (SHIN *et al.*, 2003); ser portadora do Herpes vírus 2 – HSV2 (AHN *et al.*, 2003; SHIN *et al.*, 2003); flora vaginal anormal (LIPPMAN *et al.*, 2010); ter realizado exame preventivo (DONDOG *et al.*, 2008; SHERPA *et al.*, 2010). Apenas um estudo procurou numa modelagem ampla, relacionar paridade, uso de contraceptivos orais e tabagismo como cofatores. (Castellsagué & MUÑOZ, 2003)

Associados à proteção contra a infecção, Tomita *et al.* (2009) relacionam a ingestão de vegetais verdes escuros e amarelos; Ahn *et al.* (2003) apontam que o uso de preservativos masculinos em todas as relações sexuais está associado a menor prevalência de infecção pelo HPV; Muñoz *et al.* (1996) afirmam que o uso de qualquer método contraceptivo tendeu a

diminuir o risco para infecção pelo HPV; Alibegashvili *et al* (2011) inferiram serem fatores protetores o uso de DIU e ter idade entre 35 a 54 anos; RAMA *et al.* (2008) mostraram que viver com parceiro é um fator de proteção. Já Vacarella *et al.* (2006) não encontraram associação estatisticamente significativa entre multiparidade de cinco filhos ou mais e uso atual de contraceptivos orais.

O estudo dos fatores relacionados à infecção pelo HPV representa o empenho dos pesquisadores e clínicos em entender por que, apesar de virtualmente todas as mulheres serem suscetíveis, algumas apresentam maior risco de infecção persistente do HPV, principalmente os tipos de alto risco oncogênico, e de progressão para malignidade. Interessante é notar na revisão literária que os fatores que estão relacionados às estimativas de prevalência de infecção mais elevadas não necessariamente estão presentes na associação com o risco aumentado para câncer do colo do útero. (ROSA *et al.*,2009) O conhecimento dos fatores que atuam neste processo auxilia na consolidação do conhecimento que embasa a identificação de quais abordagens podem ser bem sucedidas na prevenção e controle do câncer, dentro da realidade nacional de diversidade e das intensas modificações demográficas, sociais e culturais em curso no País.

No Brasil, sendo a citologia cervical convencional o exame estabelecido para o rastreamento das lesões pré-invasivas do câncer do colo do útero, os gestores têm sido criticados por não atingir plenamente as metas propostas nas pactuações relativas ao câncer. A heterogeneidade das coberturas com o exame e os resultados de citologia são questionados constantemente, com ênfase para o alcance do rastreamento, realizado de maneira oportunística não organizada, e monitoramento da qualidade da tecnologia, desde a coleta até o processamento laboratorial. Destaca-se ainda a inexistência de um sistema de vigilância dos tipos de HPV circulantes, impossibilitando estimar a sua frequência e distribuição na população e impedindo a avaliação da efetividade da implantação da vacina contra o HPV no calendário básico de vacinação das adolescentes de até 13 anos, estando tal avaliação sujeita ao intervalo da história natural da doença, o que somente poderá ser realizado daqui a pelo menos 12 anos, podendo estender-se se for baseada unicamente na observação da tendência de incidência de lesões pré-invasivas e tendência de mortalidade por câncer do colo do útero. Além disso, não é possível afirmar qual tipo de HPV de alto risco oncogênico substituirá os tipos alvo das vacinas no nicho ecológico, pois a vacina não esgota a possibilidade de infecção pelo HPV. Estas circunstâncias, contrastadas com os bons resultados obtidos com a utilização dos testes de biologia molecular para detecção do papilomavírus em mulheres

rastreadas ou encaminhadas aos serviços, apontam para a necessidade de fomento ao estabelecimento de uma rede laboratorial de vigilância da infecção pelo HPV, ainda que na modalidade de polos regionais ou rede sentinela. Os testes de biologia molecular adotados em algoritmos mostraram-se especialmente úteis onde há poucos profissionais especializados na leitura das lâminas ou problemas na operacionalização do processo que interferem na adequabilidade das amostras, minimizando as oportunidades perdidas e otimizando a presença da mulher na unidade de saúde. O ganho adicional, quando do emprego de técnica baseada em reação de cadeia de polimerase, é saber quais tipos de HPV são mais frequentes e não apenas se são de baixo ou alto risco oncogênico.

Grande parte dos estudos que avaliam a prevalência de infecção pelo HPV não é de base populacional, o que limita sua contribuição com a resolutividade do exame cervical e sua aplicação em saúde pública. É possível que mulheres residentes em áreas adscritas à Estratégia de Saúde da Família, onde o registro das ações é feito de modo longitudinal e há controle de comparecimento, sejam beneficiadas com esta forma mais efetiva para aumentar a adesão ao rastreamento. O atual sistema de rastreamento, baseado na demanda e nos registros de realização dos exames e seus resultados, não possibilita o seguimento das mulheres, embora quantifique os exames.

A necessidade de ampliar o conhecimento sobre a exposição ao HPV em diferentes cenários do País deve ser estimulada, principalmente entre mulheres que vivem em comunidades de baixa renda, onde o rastreamento oportunístico tem um alcance menor. Faz-se necessário padronizar os métodos para obtenção das estimativas de prevalência a fim de garantir a reprodutibilidade e a comparabilidade mesmo em áreas onde os recursos sejam mais abundantes e a razão de exames na população, mais elevada e garantir a implementação de medidas de controle pertinentes.

Este estudo, a exemplo de um protótipo, estima a prevalência e fatores relacionados à infecção pelo HPV dentro do contexto da realidade de uma unidade de Saúde da Família, com atuação dos profissionais do serviço junto às mulheres rastreadas, propondo-se a captar prioritariamente a mulher que se encontra em situação de vulnerabilidade, descrevendo alguns aspectos associados aos potenciais, dificuldades e limitações da associação da testagem do HPV ao rastreamento do câncer do colo do útero com citologia cervical quando executado no serviço de saúde.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Estimar a prevalência e fatores relacionados à infecção do colo do útero pelo HPV e analisar a relação desta com os resultados da citologia oncótica em mulheres residentes em área coberta pela Estratégia de Saúde da Família no município de Juiz de Fora.

### **2.2 Objetivos específicos**

- a) Estimar a prevalência de infecção pelo HPV em mulheres submetidas ao rastreamento do câncer do colo do útero;
- b) Identificar e analisar a distribuição dos fatores de risco relacionados à infecção pelo HPV em mulheres submetidas ao exame citológico cervical e testagem do HPV;
- c) Estimar a prevalência de lesões precursoras do câncer do colo do útero em relação aos resultados de citologia cervical à luz dos parâmetros de monitoramento de qualidade recomendados na literatura.

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 Desenho e população de estudo

Trata-se de um estudo transversal realizado dentro do desenvolvimento de uma pesquisa concebida para avaliar estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero, associando a citologia cervical ao teste de detecção do HPV, em mulheres residentes em área coberta pela estratégia de saúde da família. Tal estudo encontra-se em andamento e conta com a participação de pesquisadores do Instituto de Medicina Social e ainda pesquisadores da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) e da Universidade de São Paulo (USP). A tese aqui apresentada e seus resultados são produtos de um recorte deste estudo maior. (AZEVEDO E SILVA *et al*, 2010)

A coorte original é composta de mulheres residentes em Juiz de Fora, município com população total de 516,247 habitantes e proporção de cobertura populacional pela Estratégia de Saúde da Família estimada em 48,78%, conforme dados fornecidos pelo IBGE para o ano de 2011. Juiz de Fora, juntamente com Além Paraíba (ambos no Estado de Minas Gerais), foi um dos doze municípios pioneiros na implantação da ESF. A população-alvo do estudo é residente em área adscrita à unidade de SF, tendo sido selecionadas as unidades de ESF “Progresso” e “Parque Guarani”, na periferia do município, que apresentam aspectos sociodemográficos variando entre condições de pobreza e higiene precárias até classe média baixa. (Duque, 2013) Foram consideradas elegíveis as mulheres residentes em área coberta pela ESF com idade entre 20 e 59 anos, assintomáticas, e foram excluídas mulheres grávidas, imunodeprimidas e que foram submetidas previamente a procedimentos excisórios (por exemplo, histerectomia).

4014 mulheres elegíveis foram recrutadas em seus domicílios pelos agentes comunitários de saúde para submeterem-se ao exame preventivo na área proposta, enquanto ação programática desenvolvida pelas unidades de SF. Ao serem atendidas, as mulheres foram informadas sobre a realização do estudo e convidadas a participar. Aquelas que concordaram em participar do estudo, após terem sido classificadas quanto à elegibilidade no momento do recrutamento, foram entrevistadas por profissionais de saúde treinados, utilizando questionário padronizado adaptado da Pesquisa Nacional de Saúde, aplicado no Distrito Federal em 2010 (ANEXO B). A seguir, as mulheres foram submetidas ao exame citológico cervical em unidade básica de saúde de referência realizando simultaneamente testagem para infecção pelo HPV. Os dados sobre fatores relacionados à infecção pelo HPV

foram obtidos através da análise das respostas a este questionário, associados aos resultados de prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV e da citologia oncótica cervical. Em observância ao desfecho estudado, infecção pelo HPV, o banco de dados reúne informações de 2062 mulheres.

### **3.2 Operacionalização do trabalho de campo e realização dos exames**

O recrutamento das mulheres para a primeira fase do estudo foi realizado pelos agentes de saúde das comunidades definidas para inclusão de mulheres. As mulheres foram captadas, com ênfase no rastreamento organizado das faltosas. Após entrada no estudo, as participantes foram atendidas e acompanhadas nos serviços de saúde, formando uma coorte inicial, para servir a propósitos futuros de outros estudos, já que nesta tese o delineamento é transversal.

Auxiliares de pesquisa foram treinados para avaliar a elegibilidade de cada mulher, explicar a estas os objetivos do estudo e, no caso de aceitação, ler e solicitar a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, bem como entrevistar a mulher com o instrumento de coleta de dados desenvolvido para a pesquisa e encaminhar a mulher para realização do exame citológico cervical. O questionário padronizado foi adaptado da Pesquisa Nacional da Saúde da Mulher, aplicado inicialmente no Distrito Federal. Especificamente para esta pesquisa, a adaptação foi realizada a partir da revisão de vários questionários utilizados em estudos anteriores sobre a saúde da mulher. O instrumento final engloba grupos de questões agrupadas pela sua dimensão e distribuídas por nove módulos: identificação, características sociodemográficas, apoio social, autoavaliação do estado de saúde, estilo de vida, morbidade, saúde da mulher, comportamento sexual e infecções sexualmente transmissíveis, dados aferidos.

As amostras cervicais foram coletadas por enfermeiros e médicos atuantes nas unidades de saúde participantes. Inicialmente procedeu-se a coleta para realização do exame citológico cervical convencional, com espátula de Ayre e escova cônica, e posteriormente a espátula reservada, não descartada, foi imersa e levemente agitada no meio de transporte do teste para HPV. Os profissionais foram treinados para realização da coleta com utilização da nova tecnologia, aspectos operacionais da pesquisa e critérios para encaminhamento para colposcopia segundo diretrizes de recomendações do INCA, vigentes no Brasil. Os supervisores foram treinados para gerenciar o trabalho de campo, recolher as amostras para testagem do HPV e providenciar seu transporte, reunir os questionários preenchidos, e seguir

o fluxo estabelecido para a realização da citologia, enviando as amostras, recebendo e entregando os resultados dos exames para em cada unidade até que chegassem às mulheres, como é a rotina para o rastreamento com a citologia.

### 3.3 Exames laboratoriais e desfecho

#### 3.3.1 Exame citológico cervical

As amostras constituídas pelos esfregaços cervicais foram encaminhadas e processadas na rede de laboratórios de referência da rede SUS credenciados pela Secretaria Municipal de Saúde de Juiz de Fora, Minas Gerais. Os resultados dos exames foram apresentados em laudos emitidos pelos laboratórios de citologia, conforme nomenclatura vigente no Brasil, preconizada pelo Ministério da Saúde, utilizando a nomenclatura do INCA, baseada na classificação Bethesda revisada de 2001 (INCA, 2011b). Para fins de montagem do banco de dados, foi considerada citologia normal ou negativa toda citologia satisfatória sem alterações pré-malignas, ao passo que inversamente todas as citologias com laudos de atipias inespecíficas e lesões pré-invasivas foram consideradas alteradas ou positivas.

#### 3.3.2 Qualidade das amostras satisfatórias

A qualidade das amostras satisfatórias foi avaliada no estudo de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde (2012): foram consideradas de má qualidade as amostras satisfatórias com representatividade apenas do epitélio escamoso e de boa qualidade as amostras com mais de dois epitélios, representativas da junção escamocolunar. Em caráter complementar, foram estimados os indicadores da qualidade laboratorial dos resultados, utilizando-se as fórmulas para cálculo a seguir:

$$\text{Percentual de amostras insatisfatórias} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de amostras insatisfatórias no período}}{\text{total de resultados liberados no período}} \times 100 \quad (1)$$

$$\text{Índice de positividade} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de exames alterados em determinado local e ano}}{\text{total de resultados liberados no período}} \times 100 \quad (2)$$

$$\text{Percentual de exames compatíveis com HSIL} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de exames HSIL}}{\text{total de exames satisfatórios}} \times 100 \quad (3)$$

$$\text{Percentual de exames compatíveis com ASC} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de exames com ASC}}{\text{total de exames satisfatórios}} \times 100 \quad (4)$$

$$\text{Razão ASC/SIL} = \frac{\text{número de exames compatíveis com ASC}}{\text{número de exames compatíveis com LSIL/HSIL}} \quad (5)$$

### 3.3.3 Detecção e tipagem do HPV

A testagem para HPV foi realizada no Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo. As amostras cervicais foram preservadas em solução PreservCyt e a seguir analisadas pelo método de *Polymerase Chain Reaction* (PCR, reação em cadeia de polimerase) utilizando o teste HPV-HR *test* + GT 16 /18 na plataforma automatizada cobas 4800 HPV Test<sup>®</sup> (Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, New Jersey, USA). O teste cobas 4800 HPV Test<sup>®</sup> utiliza iniciadores (“*primers*”) para amplificar o DNA de 14 tipos de HPV de alto risco (HR-HPV): HPV16, HPV18 e um “*pooled primer*” com os HR-HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68. Foram considerados resultados negativos os espécimes em que não houve amplificação do DNA viral e, inversamente, positivos aqueles em que houve amplificação do DNA viral correspondente aos *primers* do teste. Esta tese encontra-se alojada em uma pesquisa que prevê uma nova avaliação das mulheres integrantes da coorte após 36 meses da entrada do estudo, o que implica em realizar um segundo teste de HPV em todas as participantes para correlacionar os resultados do primeiro e deste segundo teste com as lesões no colo do útero ao final deste seguimento.

### 3.4 **Construção do banco de dados**

Três bancos de dados foram construídos simultaneamente e a seguir relacionados para serem submetidos à análise. Em Juiz de Fora, os colaboradores revisaram todos os questionários preenchidos, os quais foram digitados por técnicos devidamente treinados. Uma amostra de 10% dos dados foi redigitada para identificar possíveis erros e consequente correção do banco. Todas as variáveis foram apresentadas como categóricas nominais, inclusive “idade”, transformada em faixas etárias com intervalos de cinco anos e de interesse epidemiológico. Foram gerados relatórios para eliminação de inconsistências do banco de dados anteriormente às análises estatísticas. Em São Paulo, os colaboradores reuniram os resultados da testagem do HPV, apresentando-os como variáveis categóricas. Finalmente, no Rio de Janeiro, os bancos com dados dos questionários respondidos pelas mulheres foram relacionados segundo número de pesquisa atribuído à mulher, registrando-se ainda os

resultados categorizados referentes aos laudos dos exames citológicos emitidos em Juiz de Fora. Houve consulta adicional aos livros de registros de atendimento às mulheres nas unidades de SF, com registros específicos de realização de exame citológico, em caso de persistência de dúvidas. O banco final foi, portanto, resultado da colaboração dos pesquisadores, e apresentado categorizado para a análise estatística.

### 3.5 Análise dos dados

Inicialmente, o banco foi submetido a uma análise exploratória do conjunto de dados para resolução das inconsistências e foram organizados blocos de variáveis conforme os módulos de interesse do estudo. Procedeu-se a análise univariada dos dados (não pareados), expressos em uma escala nominal, os quais foram descritos calculando-se as frequências absoluta e relativa a partir da contagem das observações nas categorias de cada variável independente, segundo unidade de SF. Com os dados das variáveis organizados em tabelas de contingência, foi verificada a concordância percentual para as variáveis com dois ou mais níveis e realizada a análise bivariada paralelamente à comparação das características básicas entre os grupos, utilizando-se o teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ) para proporções, considerado significativo se  $p \leq 0,20$ . Foram estimadas as medidas de prevalência de infecção pelo HPV, geral e estratificadas segundo variáveis selecionadas, de prevalência de infecção pelo HPV segundo resultado de citologia oncótica e prevalência de alterações citológicas conforme representatividade celular no esfregaço citológico cervical, todas com respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e  $p$ -valor.

Para avaliar os fatores relacionados à infecção, foi realizada a análise bivariada, tendo sido calculadas razões de prevalência não ajustadas para as variáveis selecionadas nos módulos, através de regressão de Poisson com variância robusta, atendendo a critérios epidemiológicos e de plausibilidade, conforme referencial teórico, e assumindo-se: qualquer prevalência de base; distribuição de probabilidade da ocorrência do desfecho interpretado como contagem de eventos, e o valor de tempo de seguimento igual a 1 para cada indivíduo. Para análise dos fatores relacionados à prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV, foi considerado variável dependente o resultado na testagem para o HPV. As demais variáveis, independentes, referem-se às características relativas a condições previamente descritas: identificação (idade expressa em faixas etárias), socioeconômicas e demográficas (estado civil, escolaridade, etnia, religião, renda familiar, características da residência), avaliação de saúde, estilo de vida (consumo de álcool, tabagismo), história reprodutiva (idade da menarca,

exame preventivo, contracepção, gestações) e comportamento sexual e (idade da sexarca, número de parceiros sexuais, infecção sexualmente transmissível referida).

Na análise bivariada, verificou-se a significância das associações, considerando-se para o passo seguinte a significância estatística com  $p$  valor  $\leq 0,20$ . Finalmente, procedeu-se com a análise multivariada a partir das variáveis com significância estatística na análise bivariada, e optou-se pela seleção das variáveis do modelo final por regressão de Poisson com variância robusta. A adoção desta estratégia permitiu que se analisassem os desfechos e suas relações com as covariáveis em modelo multivariado, ajustado pela faixa etária e unidade da saúde da família, obtendo-se como medida de associação a razão de prevalência ajustada. (GRIMES & SCHULZ, 2002; PEARCE, 2004; COUTINHO, SCAZUFCA & MENEZES, 2008; LISBOA, 2010)

Todas as análises foram realizadas utilizando o programa estatístico Stata, versão 12 (Data Analysis and Statistic Software, StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

### **3.6 Aspectos éticos**

O projeto inicial da avaliação de estratégias, no qual esta tese se insere, foi aprovado pela Comissão de Ética do Instituto de Medicina Social (IMS) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), seguindo todas as recomendações propostas. Este projeto prevê a continuidade de seguimento da coorte de mulheres, sendo encaminhado a este mesmo Comitê de Ética como solicitação de autorização para extensão da pesquisa.

Todas as mulheres incluídas no estudo o fizeram mediante leitura e assinatura do termo de consentimento esclarecido e informado. Os resultados da pesquisa serão utilizados apenas para fins científicos, ficando assegurada a confidencialidade dos dados e a privacidade das mulheres participantes em todas as etapas do estudo.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Artigo 1 – Infecção pelo HPV e fatores relacionados entre mulheres atendidas pela Estratégia Saúde da Família em Juiz de Fora, Minas Gerais

A infecção pelo papilomavírus humano HPV é uma das infecções genitais mais frequentes no mundo e causa necessária para ocorrência do câncer do colo do útero. (PARKIN, PISANI & FERLAY, 2008; FORMAN *et al.*, 2013) No Brasil, estima-se que 15.590 mulheres adoeçam anualmente, com taxa de incidência estimada de 15,33/100 mil, o que torna o câncer do colo do útero uma das prioridades dos pactos de gestão da saúde voltados para a saúde da mulher. (GAMARRA, VALENTE & AZEVEDO E SILVA, 2010; INCA, 2014; FACINA, 2014)

Para prevenção e controle do câncer do colo do útero, a estratégia adotada globalmente é o rastreamento das lesões pré-invasivas com exame citológico cervical convencional, por esfregaço. A introdução do rastreamento como política de saúde foi seguida de um decréscimo dos casos e mortes por câncer, reduzindo os casos fatais em até 80% nos países desenvolvidos em que foi instituído. (PETO *et al.*, 2004) Em países em desenvolvimento, os resultados não foram tão acentuados, e revelaram maior impacto no início do século XXI. Para explicar as limitações do rastreamento em nosso país, temos: a cobertura desigual do rastreamento, com pior acesso principalmente entre mulheres de baixa renda; a dificuldade de seguimento das mulheres através de um sistema de registro centralizado no exame; e a captação das mulheres realizada de forma oportunística, não organizada, de forma a não seguir a recomendação de periodicidade proposta. (MARTINS, THULER & VALENTE, 2005; SARIAN, DERCHAIN & BASTOS, 2010) A qualidade do exame citológico cervical, desde a coleta até emissão dos laudos, é monitorada apenas parcialmente e através de aproximações, como o índice de positividade das amostras. (INCA, 2010; BRASIL, 2011a)

Em que pese todo o ganho obtido com o rastreamento, falhas identificadas impuseram a necessidade de aperfeiçoamento dos métodos empregados na citologia e impulsionaram a busca por métodos alternativos que, associados ao rastreamento ou isoladamente, viessem contribuir com a redução das perdas e identificação mais precisa de mulheres portadoras dos tipos de HPV com maior potencial oncogênico. (CUZICK, 1998; MALLOY, HARRIS & HERDMAN, 2000; SCHIFFMAN *et al.*, 2000; MANDELBLATT *et al.*, 2002; CUZICK *et al.*, 2006; MAYRAND *et al.*, 2007; QIAO *et al.*, 2008) As técnicas de biologia molecular

permitiram associar a infecção pelo HPV ao câncer do colo do útero, e seu aprimoramento vem contribuindo para o conhecimento da prevalência de infecção genital pelo HPV em diferentes cenários, sendo utilizadas com finalidades acadêmicas, como também ensaiando seus passos junto aos serviços. (LONGATTO-FILHO *et al.*, 2006; MOYSÉS *et al.*, 2008; SANKARANARAYANAN *et al.*, 2009; CUZICK *et al.*, 2013; VACCARELLA *et al.*, 2013; WENTZENSEN, 2013; ZORZI *et al.*, 2013; RONCO *et al.*, 2014) THE NETHERLANDS, 2014)

Tendo clara a relação de causalidade estabelecida, resta conhecer que fatores podem estar relacionados ao risco elevado de infecção. (WALBOOMERS *et al.*, 1999; BOSCH *et al.*, 2002) No Brasil, o conhecimento sobre o HPV foi construído com base em estudos heterogêneos e, por isso, de comparabilidade difícil e reprodutibilidade limitada. As estimativas disponíveis incluem o resultado de estudos que com mulheres referenciadas, o que pode resultar em medidas superestimadas. (WELLER & STANBERRY, 2007) O conhecimento acerca da prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV se traduz numa avaliação mais sensível das mulheres em risco mais elevado e, para as mulheres, num risco muitas vezes desconhecido, com grandes impactos na vida pessoal. (MOREIRA *et al.*, 2006; GRAZIOTTIN & SERAFINI, 2009; BRASIL, 2011c) A descrição das estimativas de prevalência e de tais fatores busca compreender por que determinados grupos de mulheres encontram-se mais vulneráveis que outros, e propor ações junto a tais fatores para aumentar a efetividade das ações de prevenção primária e secundária do câncer do colo do útero. (BRASIL, 2011b; BRASIL, 2013)

Assim sendo, o objetivo deste estudo é estimar a prevalência do HPV entre mulheres atendidas pela Estratégia Saúde da Família, relacionando as estimativas a fatores que podem elevar o risco de infecção pelo HPV. Desta forma, pretende-se contribuir com a avaliação da testagem do HPV associada ao rastreamento do câncer do colo do útero com citologia, através de uma captação organizada, não oportunística.

## **Métodos**

Foi realizado um estudo transversal, parte de um projeto de pesquisa que inclui vários objetos relacionados à saúde da mulher, uma parceria entre a o NATES/UFJF, o IMS/UERJ e o laboratório de virologia do IMT/USP. A população do estudo é residente em área adscrita à unidade de SF “Parque Guarani”, na periferia do município. (DUQUE, 2013) Foram

consideradas elegíveis todas as mulheres residentes em área coberta pela ESF com idade entre 20 e 59 anos, assintomáticas, e foram excluídas mulheres grávidas, imunodeprimidas e que foram submetidas previamente a procedimentos excisórios (por exemplo, histerectomia). Cerca de 3500 mulheres foram recrutadas em seus domicílios pelos agentes comunitários de saúde para submeterem-se ao exame preventivo na área proposta, enquanto ação programática desenvolvida pelas unidades de SF, com ênfase no rastreamento organizado das faltosas.

O período de coleta dos dados foi de setembro de 2010 a agosto de 2012. As participantes do estudo foram entrevistadas por profissionais de saúde treinados, utilizando questionário padronizado adaptado da Pesquisa Nacional de Saúde, aplicado no Distrito Federal em 2010. O instrumento final engloba grupos de questões agrupadas pela sua dimensão e distribuídas por nove módulos: identificação, características sociodemográficas, apoio social, autoavaliação do estado de saúde, estilo de vida, morbidade, saúde da mulher, comportamento sexual e infecções sexualmente transmissíveis, dados aferidos.

A seguir, as mulheres foram submetidas ao exame citológico cervical convencional nas unidades básicas de saúde, realizando simultaneamente teste para infecção pelo HPV, sendo as amostras coletadas por enfermeiros e médicos treinados atuantes nas unidades. Os dados sobre fatores relacionados à infecção pelo HPV foram obtidos através da análise das respostas a este questionário, associados aos resultados de prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV e da citologia oncótica cervical. Em observância ao desfecho estudado, infecção pelo HPV, o banco de dados reúne informações de 2062 mulheres.

As amostras de esfregaços cervicais foram processadas na rede de laboratórios de referência da rede SUS credenciados pela Secretaria Municipal de Saúde de Juiz de Fora, Minas Gerais, e os laudos emitidos conforme nomenclatura preconizada pelo INCA, baseada na classificação Bethesda revisada de 2001 (BRASIL, 2011a). Foi considerada citologia negativa toda citologia satisfatória sem alterações pré-malignas, e foram consideradas positivas todas as citologias com laudos de atipias inespecíficas e lesões pré-invasivas.

A testagem para HPV foi realizada no Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo. As amostras cervicais foram preservadas em solução PreservCyt e analisadas pelo método de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) utilizando o teste HPV-HR *test* + GT 16 /18 na plataforma automatizada cobas 4800 HPV Test<sup>®</sup> (Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, New Jersey, USA), o qual utiliza iniciadores (“*primers*”) para amplificar o DNA de 14 tipos de HPV de alto risco (HR-HPV): HPV16, HPV18 e um “*pooled primer*” com os HR-HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59,

66 e 68. Foram considerados resultados negativos os espécimes em que não houve amplificação do DNA viral e positivos aqueles em que houve amplificação do DNA viral correspondente aos *primers* do teste.

Procedeu-se a análise univariada dos dados (não pareados), expressos em uma escala nominal, os quais foram descritos calculando-se as frequências absoluta e relativa, segundo unidade de SF e a seguir, foi verificada a concordância percentual para as variáveis com dois ou mais níveis e realizada a análise bivariada paralelamente à comparação das características básicas entre os grupos, utilizando-se o teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ) para proporções, considerado significativo se  $p \leq 0,20$ . Foram estimadas as medidas de prevalência de infecção pelo HPV, geral e estratificadas segundo variáveis selecionadas com respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e *p*-valor.

Para avaliar os fatores relacionados à infecção, foram calculadas razões de prevalência não ajustadas para variáveis selecionadas, através de regressão de Poisson com variância robusta, atendendo a critérios epidemiológicos e de plausibilidade. Foi considerado variável dependente o resultado na testagem para o HPV. As demais variáveis, independentes, referem-se às características relativas a condições previamente descritas: socioeconômicas e demográficas, avaliação de saúde, estilo de vida, história reprodutiva e comportamento sexual. As variáveis que na análise bivariada tiveram  $p \leq 0,20$  foram selecionadas para o modelo final, além de faixa etária e unidade da saúde da família, variáveis utilizadas no ajuste do modelo para regressão de Poisson com variância robusta. A adoção desta estratégia permitiu que se analisassem os desfechos e suas relações com as covariáveis em modelo multivariado, ajustado pela faixa etária, obtendo-se como medida de associação a razão de prevalência ajustada por idade. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa estatístico Stata, versão 12 (Data Analysis and Statistic Software, StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

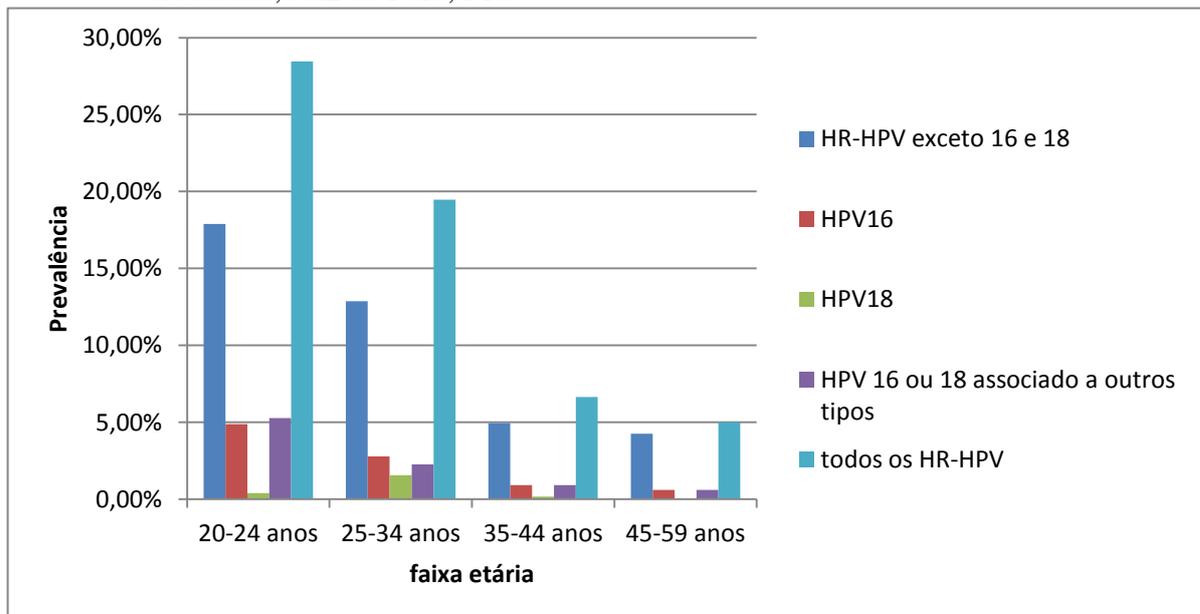
O projeto inicial no qual este estudo se insere foi aprovado pela Comissão de Ética do Instituto de Medicina Social (IMS) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), seguindo todas as recomendações propostas. Todas as mulheres incluídas no estudo o fizeram mediante leitura e assinatura do termo de consentimento esclarecido e informado. Os resultados da pesquisa serão utilizados apenas para fins científicos, ficando assegurada a confidencialidade dos dados e a privacidade das mulheres participantes em todas as etapas do estudo.

## Resultados

No período estudado, 2076, aproximadamente 60% de todas as mulheres residentes na área adscrita pela ESF, mulheres elegíveis compareceram às unidades de ESF para realizar o exame preventivo. Devido a problemas na leitura do teste de HPV, em 54 mulheres (2,60%) não foi possível obter resultado do teste de HPV; 40 amostras tiveram resultado inválido e para 14 amostras o resultado foi considerado inconclusivo. Assim, um total de 2022 mulheres foram incluídas no estudo. A unidade Progresso captou quase o dobro de mulheres que a unidade Parque Guarani, sendo que este dado reflete a proporcionalidade da população adstrita pelas unidades. As características sociodemográficas, de autoavaliação de saúde, estilo de vida saúde reprodutiva e comportamento sexual das mulheres estudadas encontram-se descritas no **APÊNDICE B**.

A prevalência global de infecção por todos os tipos de HPV de alto risco oncogênico foi de 12,61% (11,16-14,05%, IC 95%) entre mulheres das duas unidades de ESF participantes, sendo 8,55% (7,3-9,77%, IC 95%) para HR-HPV exceto HPV16 e HPV18 (*pooled primer* com 12 tipos), 1,78% (1,20-2,35%, IC 95%) para o HPV16, 0,54% (0,22-0,86%, IC 95%) para o HPV18 e 1,73% (1,16-2,29%, IC 95%) para coinfeção de HPV16 ou HPV18 com tipos do *pooled primer*. (Gráfico 1)

Gráfico 1. Prevalência de infecção por tipos de HPV segundo faixa etária entre mulheres estudadas, Juiz de Fora, MG



Ao se estratificar a prevalência de infecção por HPV segundo faixa etária, observou-se que nas faixas etárias de 20 a 24 anos e 25 a 34 anos, as estimativas foram entre quatro e três vezes mais elevadas (respectivamente) que na faixa seguinte, de 35 a 44 anos, e ainda maiores se comparadas às prevalências para mulheres na faixa etária entre 45 a 59 anos. A prevalência de infecção pelo HPV segundo variáveis independentes selecionadas é a apresentada no **APÊNDICE C**.

A análise multivariada das variáveis independentes ajustada por faixa etária e unidade de saúde mostrou serem associados estatisticamente à infecção pelo HPV os seguintes fatores: ser solteira (RP 1,40, IC 95% 1,07-1,84), ter consumido álcool com qualquer frequência (RP 1,44, IC 95% 1,11-1,86) e ter três ou mais parceiros sexuais ao longo da vida (RP 1,35, IC 95% 1,04-1,74), conforme se observa no **APÊNDICE D**. Mesmo após apresentarem significância estatística na análise bivariada, não houve associação estatística com as demais variáveis independentes testadas: escolaridade alta, etnia negra, baixa renda familiar, boa autoavaliação de saúde, tabagismo (atual ou prévio), idade da menarca, preventivo em atraso, uso de qualquer método contraceptivo, nuliparidade e idade da sexarca.

#### **4.2 Artigo 2 – Infecção pelo HPV, representatividade dos epitélios do colo do útero e resultados de citologia entre mulheres atendidas pela Estratégia Saúde da Família em Juiz de Fora, Minas Gerais**

A infecção pelo HPV é causa necessária para ocorrência do câncer do colo do útero, precedida pelo surgimento das lesões pré-invasivas. A prevalência de infecção pelo HPV é uma estimativa de interesse para identificar na população quais são as mulheres que estão em maior risco para desenvolver as lesões pré-invasivas as quais, se não abordadas adequadamente e oportunamente, podem evoluir para o câncer cervical. (INCA, 2002, CANADA, 2013, BRASIL, 2013; FACINA, 2014)

No Brasil, a estratégia de rastreamento das lesões cervicais se dá através da citologia oncológica convencional por esfregaço, o exame preventivo. (INCA, 2010b) O exame requer tecnologia de média complexidade para ser realizado, e os profissionais que o executam precisam estar bem treinados para o melhor êxito. (SASLOW *et al.*, 2012) No entanto, algumas falhas podem ocorrer durante o processo de operacionalização e logística da citologia, com problemas que variam desde erros na coleta do exame até a interpretação da imagem microscópica pelo citotécnico, passando por deficiências no armazenamento, no transporte e na disponibilidade de recursos de todo tipo, que podem prejudicar a qualidade da

amostra. (SOLOMON, DAVEY & KURMAN, 2002) O monitoramento da qualidade do exame é deficitário, pois se dá apenas com relação aos indicadores laboratoriais da citologia. (ALMEIDA, AMORIM & THULER, 2012) O índice de positividade nas amostras destaca-se entre outros indicadores utilizados, os quais podem ser interpretados como prevalência de lesões apenas em mulheres da população examinada, mas não na população em geral, devido a heterogeneidade da cobertura com o exame. (INCA, 2010a; INCA, 2012; FARIAS, 2012)

A adesão ao rastreamento também não é homogênea, sendo os seus fatores estudados em pesquisas de abordagem qualitativa, e a captação de mulheres através da Estratégia Saúde da Família, com base em cadastros populacionais, com busca ativa de mulheres na população alvo e entre as mulheres faltosas, parece ser uma alternativa organizada para o atual modelo de rastreamento, que é passivo, oportunístico, quantifica os exames, mas não as mulheres rastreadas. (MARÇAL & GOMES, 2013) O estabelecimento de vínculo da equipe com a população residente em um determinado território, base da ESF, e as oportunidades de educação em saúde nas atividades programáticas e espaços comunitários podem aumentar a adesão ao rastreamento nessa modalidade de atenção em saúde.

Debate-se com frequência a inclusão de novas técnicas no rastreamento do câncer do colo do útero, visando aumentar a sua efetividade e otimizar a presença da mulher na unidade de saúde. (SARIAN *et al.*, 2005; MAYRAND *et al.*, 2007; SARIAN, DERCHAIN & BASTOS, 2010) Os resultados satisfatórios obtidos em estudos que empregam a testagem para o HPV indicam que esta técnica baseada em biologia molecular pode ser uma aliada ou substituta para as atuais técnicas de rastreamento, pois a prevalência de infecção pelo HPV tende a ser maior que a prevalência de lesões nas mulheres, especialmente nas mais jovens, a partir do momento em que se identifica a mulher com infecção por algum tipo de HPV oncogênico ou com coinfeção por dois ou mais tipos. (LEVI *et al.*, 2014) A testagem de HPV tem se mostrado especialmente útil em cenários em que há pouca disponibilidade de citotécnicos treinados para leitura das lâminas de citologia cervical.

A necessidade de ampliar o conhecimento sobre a exposição ao HPV em diferentes cenários do País deve ser estimulada, principalmente entre mulheres que vivem em comunidades de baixa renda, onde o rastreamento oportunístico tem um alcance menor. (BRASIL, 2011a; BRASIL, 2011b; BRASIL, 2011c) Faz-se necessário padronizar os métodos para obtenção das estimativas de prevalência a fim de garantir a reprodutibilidade e a comparabilidade mesmo em áreas onde os recursos sejam mais abundantes e a razão de exames na população, mais elevada. (SOLOMON, 2002; BRASIL, 2006; BRATS, 2011) As

estimativas advindas do monitoramento do rastreamento organizado associado à testagem de HPV podem refletir com mais confiabilidade as estimativas para a população em geral, pois muitos estudos que avaliam a prevalência de infecção pelo HPV não são de base populacional, o que limita sua contribuição com a resolutividade do exame cervical e sua aplicação em saúde pública.

A qualidade do exame preventivo ginecológico depende tanto da coleta como do laboratório, o que na prática varia muito dentro do contexto dos serviços básicos de saúde onde se enquadram as ações da Estratégia de Saúde da Família (ESF) (SOUSA & MERCHÁN-HAMMAN, 2009; UCHIMURA *et al.*, 2009). Este estudo teve como objetivo estimar a prevalência de HPV de acordo com a qualidade do esfregaço citológico do colo do útero e os resultados dos exames de Papanicolaou realizados em mulheres em uma área de abrangência da ESF do município de Juiz de Fora, Minas Gerais.

## **Métodos**

Foi realizado um estudo transversal, cuja população é residente em área adscrita à unidade de ESF “Parque Guarani/Granjas Betânia”, na periferia do município. (DUQUE, 2013) Foram consideradas elegíveis todas as mulheres residentes em área coberta pela ESF com idade entre 20 e 59 anos, assintomáticas, e foram excluídas mulheres grávidas, imunodeprimidas e que foram submetidas previamente a procedimentos excisórios (por exemplo, histerectomia). As mulheres dentro da população-alvo foram convocadas em seus domicílios pelos agentes comunitários de saúde para submeterem-se ao exame preventivo na área proposta, enquanto ação programática desenvolvida pela ESF, com ênfase no rastreamento organizado das faltosas.

O período de coleta dos dados foi de agosto de 2011 a agosto de 2012. As participantes do estudo foram entrevistadas por profissionais de saúde treinados, utilizando questionário padronizado adaptado da Pesquisa Nacional de Saúde, aplicado no Distrito Federal em 2010. A seguir, as mulheres foram submetidas ao exame citológico cervical convencional, realizando simultaneamente testagem para infecção pelo HPV, sendo as amostras coletadas por profissionais treinados. Os dados foram obtidos através da análise dos resultados da citologia oncótica cervical e de prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV. O banco reuniu dados de 767 mulheres.

As amostras de esfregaços cervicais foram processadas na rede de laboratórios de referência da rede SUS credenciados pela Secretaria Municipal de Saúde de Juiz de Fora,

Minas Gerais, e os laudos emitidos conforme nomenclatura preconizada pelo INCA, baseada na classificação Bethesda revisada de 2001 (BRASIL, 2011a). Foi considerada citologia negativa toda citologia satisfatória sem alterações pré-invasivas, e foram consideradas positivas todas as citologias com laudos de atipias inespecíficas e lesões pré-invasivas.

A qualidade das amostras satisfatórias foi avaliada no estudo de acordo com as diretrizes brasileiras: foram consideradas de má qualidade as amostras satisfatórias com representatividade apenas do epitélio escamoso e de boa qualidade as amostras com mais de dois epitélios, representativas da junção escamocolumnar.

A testagem para HPV foi realizada no Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo. As amostras cervicais foram preservadas em solução PreservCyt e analisadas pelo método de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) utilizando o teste HPV-HR *test* + GT 16 /18 na plataforma automatizada cobas 4800 HPV Test<sup>®</sup> (Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, New Jersey, USA), o qual utiliza iniciadores (“*primers*”) para amplificar o DNA de 14 tipos de HPV de alto risco (HR-HPV): HPV16, HPV18 e um “*pooled primer*” com os HR-HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68. Foram considerados resultados negativos os espécimes em que não houve amplificação do DNA viral e positivos aqueles em que houve amplificação do DNA viral correspondente aos *primers* do teste.

Foi estimada a prevalência de alterações citológicas, geral e segundo representatividade celular na amostra satisfatória, com IC 95% e teste  $\chi^2$  para análise das proporções. Foram estimadas as medidas de prevalência de infecção pelo HPV, geral e estratificadas segundo resultado de citologia oncológica e prevalência de alterações citológicas conforme representatividade celular no esfregaço satisfatório, todas com respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e *p*-valor. Em caráter complementar, foram estimados os seguintes indicadores da qualidade laboratorial dos resultados:

$$\text{Percentual de amostras insatisfatórias} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de amostras insatisfatórias no período}}{\text{total de resultados liberados no período}} \times 100 \quad (1)$$

$$\text{Índice de positividade} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de exames alterados em determinado local e ano}}{\text{total de resultados liberados no período}} \times 100 \quad (2)$$

$$\text{Percentual de exames compatíveis com HSIL} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de exames HSIL}}{\text{total de exames satisfatórios}} \times 100 \quad (3)$$

$$\text{Percentual de exames compatíveis com ASC} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de exames com ASC}}{\text{total de exames satisfatórios}} \times 100 \quad (4)$$

$$\text{Razão ASC/SIL} = \frac{\text{número de exames compatíveis com ASC}}{\text{número de exames compatíveis com LSIL/HSIL}} \quad (5)$$

Todas as análises foram realizadas utilizando o programa estatístico Stata, versão 12 (Data Analysis and Statistic Software, StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

O projeto no qual este estudo se insere foi aprovado pela Comissão de Ética do Instituto de Medicina Social (IMS) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), seguindo todas as recomendações propostas. Todas as mulheres incluídas no estudo o fizeram mediante leitura e assinatura do termo de consentimento esclarecido e informado. Aos resultados, fica assegurada a confidencialidade dos dados e a privacidade das mulheres participantes no estudo.

## Resultados

Na unidade de ESF Parque Guarani, 767 mulheres aceitaram participar do estudo, respondendo ao instrumento padronizado, após consentimento, sendo submetidas aos exames citológicos e testagem de HPV. Para estas, 742 tiveram resultado de exame citológico cervical (perda de 25 mulheres) e 740 obtiveram resultado da testagem de HPV (perda de 27 mulheres). Para análise do relacionamento da prevalência de infecção pelo HPV e resultado de citologia, o banco foi constituído de 717 mulheres (23 mulheres com resultado para HPV sem resultado de citologia ou com resultado insatisfatório, totalizando uma perda de 50 mulheres, representando 6,51% da amostra inicial). A média de idade das participantes foi 37,83 anos (37,06-38,59, IC 95%). A descrição das características das mulheres estudadas encontra-se no **APÊNDICE E**.

A prevalência global de alterações citológicas foi 7,27% (5,40-9,15, IC 95%), sendo que nas amostras satisfatórias de má qualidade (com representatividade de apenas um epitélio), a prevalência de resultado normal foi de 99,22% e de alteração foi de 0,78%. Nas amostras com  $\geq 2$  epitélios representados, a prevalência de resultado normal foi 91,37%, e de alterações foi 8,63%. Entre as coletas, 82,75% foi representativo de  $\geq 2$  epitélios, e os restantes 17,75% das coletas satisfatórias foram de má qualidade.

A prevalência de alteração nos resultados de citologia segundo qualidade do esfregaço e respectivos IC 95% são apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Prevalência de alteração de citologia cervical segundo representatividade celular das amostras de esfregaço coletadas entre mulheres assistidas pela Estratégia Saúde da Família da unidade Parque Guarani, Juiz de Fora, MG

Resultado de citologia		Total (%)	IC 95%	1 epitélio		≥ 2 epitélios	
				n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Normal		688 (92,72)	90,84-94,59	127 (18,45)		561 (81,54)	
Alterado	ASCUS	29 (3,91)	2,51-5,30	1 (3,45)		28 (95,55)	
	LSIL	15 (2,02)	1,00-3,03	0		15 (100)	
	HSIL	8 (1,07)	0,03-1,82	0		8 (100)	
	AGUS	2(0,02)	0,01-0,06	0		2 (100)	
	Total de alterados	54 (7,28)	5,51-9,78	1 (0,78)		53 (8,64)	
Total		742 (100)		128 (17,25)		614 (82,75)	

Dentre os esfregaços positivos para alterações citológicas, é grande e significativa a diferença entre as proporções ( $\chi^2= 9,78$ ,  $p= 0,04$ ), com maior número de alterações citológicas entre as amostras satisfatórias de boa qualidade.

A prevalência global de infecção do colo do útero entre as mulheres de Parque Guarani foi 11,29% (9,07-13,84, IC 95%). Estratificada segundo qualidade do esfregaço, a prevalência de infecção observada entre esfregaços com representatividade com um epitélio foi 9,68% (5,10-16,29, IC 95%); entre esfregaços com representatividade de  $\geq 2$  epitélios, a prevalência de infecção observada foi 11,64% (9,16-14,49, IC 95%). A diferença observada entre as estimativas foi pequena, sem diferença significativa nas proporções para qualquer qualidade de esfregaço ( $\chi^2= 0,39$ ,  $p= 0,64$ ). Os tipos de HPV mais frequentes foram o HR-HPV *pooled* (7,83%), o HPV16 (2,30%), o HPV18 (0,54%) e a coinfeção com  $\geq 2$  tipos (0,68%). A prevalência do HPV segundo resultado de citologia cervical e qualidade da citologia pode ser observada na tabela 2.

Tabela 2. Prevalência de infecção pelo HPV segundo resultado de citologia entre mulheres assistidas pela Estratégia Saúde da Família da unidade Parque Guarani, Juiz de Fora, MG

Citologia	Total	HPV+		
		n	%	IC 95%
Normal	667	59	8,99	6,93-11,42
ASCUS	27	6	22,22	8,62-42,25
LSIL	14	9	64,28	35,13-87,24
HSIL	7	6	85,71	42,12-99,63
AGUS	2	0	-	-
Total	717	80	11,29	9,07-13,84

Ao relacionarmos os resultados de teste de HPV à citologia cervical segundo representatividade celular no esfregaço, observa-se prevalência de infecção pelo HPV de 8,28% entre os esfregaços com representatividade celular de boa qualidade, com 2 ou mais epitélios, entre resultados de citologia alterados. Nos esfregaços com representatividade de apenas um epitélio, prevalência de infecção pelo HPV nos resultados de citologia com dois ou mais epitélios foi 11,64%. A relação entre os resultados de citologia, representatividade celular e prevalência de infecção pelo HPV podem ser observados no **APÊNDICE F**.

Os indicadores de monitoramento da qualidade laboratorial foram verificados com o intuito de observar se houve concordância com os resultados recomendados pelas diretrizes nacionais (INCA, 2012) na fase pós-analítica do controle interno. O percentual de amostras insatisfatórias foi 0,4%. O índice de positividade foi 7,27%, o que nesta população correspondeu à prevalência de lesões pré-invasivas. O percentual de ASC entre exames alterados foi 3,70%. A razão ASC/SIL foi 0,2, sendo o percentual de exames compatíveis com HSIL 0,4%.

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1 Artigo 1

A prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV em mulheres atendidas pela Estratégia Saúde da Família foi 12,61%. Esta medida aproxima-se da estimativa observada em estudo de base populacional realizado por Girianelli *et al.* (2010), em que foi utilizada testagem do HPV, porém com técnica de biologia molecular diferente, o que pode em parte explicar a diferenças nas estimativas, pois em revisão bibliográfica realizada por Ayres *et al.*, em 2012 na maior parte dos estudos a técnica de PCR resulta em prevalências de infecção mais elevadas que as obtidas com emprego da técnica de Captura Híbrida (PEYTON *et al.*, 1998; NOMELINI *et al.*, 2007; RODRIGUES *et al.*, 2009; CUZICK *et al.*, 2013; LEVI *et al.*, 2014). No entanto, diverge dos achados de revisão de Ayres & Azevedo e Silva (2010), com outros estudos realizados no Brasil, porque em geral apresentaram estimativas mais elevadas devido ao modo de captação das mulheres, geralmente em unidades de referência, com queixas ginecológicas ou características muito peculiares na população (indígenas aldeadas, adolescentes, mulheres privadas de liberdade, por exemplo).

O comparecimento das mulheres da população-alvo para o rastreamento do câncer do colo do útero às unidades de ESF foi aquém do esperado (60%). Esperava-se que, em se tratando de uma ação iniciada com recrutamento nos domicílios e agendamento de consultas na unidade de saúde, a procura das mulheres fosse mais alta. () A adesão reduzida ao rastreamento reflete o comportamento observado em outros estudos brasileiros e pode ter influenciado as estimativas observadas para o grupo como um todo. Isto mostra que mesmo no rastreamento organizado parece haver fatores, que influenciam na resposta ao recrutamento, refletindo na adesão parcial à estratégia de rastreamento. (ÁVILLA & DAL POZ, 1998; BRASIL, 2008; SOUSA & MERCHÁN-HAMMAN, 2009; DUQUE, 2013; MARÇAL E GOMES, 2013) No entanto, deve ser considerado que parte das mulheres que não vieram à unidade podem ter realizado o exame preventivo em serviços fora do SUS, por terem plano de saúde ou mesmo por terem pago pelo exame em serviço privado. Esta limitação, entretanto, necessariamente não implica em que os resultados não possam ser representativos desta área, pois se trata de mulheres residentes numa área em que parece haver pouca variação no *status* socioeconômico.

Com relação às perdas na testagem do HPV, apesar do treinamento e supervisão periódicos, houve falhas na captação de resultados de tipagem e detecção de HPV e de

citologia cervical, sem impacto significativo para a análise dos resultados. As mesmas eram de certo modo previstas, considerando que o estudo foi operacionalizado através do serviço de saúde, e não de um grupo de pesquisa exclusivo para as atividades executadas.

Os tipos de HPV circulantes mostraram resultados parcialmente discordantes com os resultados de estudos selecionados de prevalência de tipos de HPV entre mulheres brasileiras. (AYRES & AZEVEDO E SILVA, 2010; OLIVEIRA-SILVA *et al.*, 2011; NOVAES *et al.*, 2012) A infecção pelos tipos 16 e 18 se assemelha às prevalências mundiais, sendo a infecção com o tipo 16 mais frequente, isolada ou em coinfeções, seguida pelo HPV18 isoladamente, pois este sucede a prevalência de infecção com tipos contidos no *pooled primer* de tipos de HPV de alto risco. (CLIFFORD *et al.*, 2005a; CLIFFORD *et al.*, 2005b; de SANJOSÉ *et al.*, 2007; CASTELLSAGUÉ *et al.*, 2007) Não foi possível identificar exatamente quais tipos os sucederiam virtualmente no nicho ecológico, pois o *pooled primer* incluiu 12 tipos de HPV de alto risco. Contudo, a infecção com os tipos contidos neste *primer* foi cerca de cinco vezes maior que o tipo 16 isoladamente. Assumindo uma hipotética distribuição homogênea entre os tipos do *primer*, esta prevalência pode ser interpretada em caráter preliminar como prevalência de 0,71% para cada tipo, precedendo a infecção isolada pelo HPV18 em magnitude e relevância. Como esta distribuição homogênea seguramente não ocorre, a diferença das prevalências entre determinados tipos de HPV de alto risco e o HPV18 pode ser ainda maior.

Quanto aos fatores relacionados à infecção do colo do útero pelo HPV observados, ser solteira, ter consumido álcool com qualquer frequência e ter três ou mais parceiros sexuais ao longo da vida mantiveram-se associados estatisticamente mesmo após ajuste na modelagem final. Houve perda de significância estatística dos fatores autoavaliação, tabagismo (atual ou prévio), utilização de qualquer método contraceptivo, nuliparidade e idade da sexarca após o ajuste pelas demais variáveis na modelagem.

Cabe destacar os achados relacionados às faixas etárias, ainda que estas tenham sido utilizadas mais como fator de ajuste do que como fator com relação investigada. Estes vão ao encontro do estudo de Nuñez-Troconis *et al.*, (2009), que associou a prevalência de HPV à idade menor que 34 anos, e resultados próximos aos resultados de Silva *et al.* (2009), Pista *et al.* (2012) e Nyári *et al.* (2004), porém não foi encontrada associação positiva para mulheres com mais de 55 anos, como em publicação de Girianelli *et al.* (2010). A faixa etária com a prevalência mais elevada corresponde à faixa em que há dados consistentes de redução da incidência de carcinoma *in situ*, segundo estudo realizado a partir dos dados dos Registros de

Câncer de Base Populacional. A prevalência de infecção é menor a partir dos 35 até os 59 anos, grupo etário com maior incidência do carcinoma *in situ*. Parece que a relação entre os fatores associados à maior prevalência de infecção pelo HPV até os 34 anos se modifica quando analisada frente à incidência de lesões pré-invasivas e invasivas do câncer do colo do útero. (AYRES, AZEVEDO E SILVA & GUIMARÃES, 2013)

Estar solteira, sem ter tido um parceiro em regime conjugal em qualquer momento da vida, foi associado significativamente à prevalência de HPV, achado comum de muitos estudos. (SHIN *et al.*, 2003; BARDIN *et al.*, 2008; DONDOG *et al.*, 2008; SARIAN *et al.*, 2009; GIRIANELLI *et al.*, 2010; ALIBEGASHVILI *et al.*, 2011) Dentro do comportamento socialmente aceito pelo mundo ocidental, um indivíduo deve permanecer monogâmico enquanto se relaciona em união estável formal ou informal, o que ocasiona diminuição do número de parceiros ao longo da vida, quando tal comportamento é adotado. Não se investigou a associação entre ter relacionamentos extraconjugais ou ter parceiros com relacionamentos extraconjugais e a prevalência de infecção pelo HPV, sendo este fator associado à prevalência de infecção em alguns estudos. (MUÑOZ *et al.*, 1996; GIRIANELLI, THULER & AZEVEDO E SILVA, 2010; ALIBEGASHVILI *et al.*, 2011)

Fatores comportamentais também parecem influenciar a prevalência de HPV na população feminina. Assim como na grande maioria dos estudos que avaliam a infecção pelo papilomavírus, ter mais de três parceiros sexuais ao longo da vida associou-se positivamente à infecção. Alguns estudos apontam que ter mais que um ou mais que dois parceiros é condição que também se associa à prevalência de HPV. Não foi observado que ter apenas um parceiro sexual ao longo da vida aumentasse a prevalência de HPV entre as mulheres.

A associação entre o consumo de álcool e a prevalência do HPV destacou-se por ser um fator relacionado apontado em poucos estudos e com uma associação teórica pouco estabelecida, mas que neste estudo, mostrou efeito maior que o número de parceiros ao longo da vida, do ponto de vista estatístico. O quanto o estilo de vida pode influenciar na susceptibilidade à infecção pelo HPV é objeto que merece estudos adicionais e reforça a necessidade de reconhecer quais determinantes sociais da saúde desempenham importantes papéis na epidemiologia das doenças infecciosas bem como das doenças e agravos não transmissíveis.

## 5.2 Artigo 2

A qualidade dos esfregaços cervicais está relacionada de diferentes maneiras aos resultados de citologia oncótica e de testagem do HPV entre mulheres assistidas pela ESF em Juiz de Fora, MG. Enquanto a prevalência de alterações citológicas cervicais parece ser influenciada pela representatividade celular das amostras, a prevalência de infecção pelo HPV não apresenta diferenças significativas.

Na prática, essa diferença mostra que mulheres com risco para câncer do colo do útero que não seriam captadas no rastreamento convencional seriam beneficiadas pela inclusão da testagem do HPV na estratégia de rastreamento. Sob as mesmas condições de coletas de esfregaço para os exames, a prevalência de infecção pelo HPV foi mais elevada nas mulheres testadas que a prevalência de alterações citológicas nas mesmas mulheres examinadas. Correlacionando com os achados de representatividade celular dos esfregaços, 11 mulheres com citologia negativa, com coletas de esfregaço com apenas um epitélio, tiveram resultado de HPV positivo, as quais deixariam de ser beneficiadas; foi semelhante a prevalência de infecção entre mulheres com resultados negativos para citologia com esfregaço de boa qualidade, porém com um número maior, 48 mulheres. Em síntese, não há diferença de positividade para testagem de HPV entre exames com 1 ou 2 epitélios (9,68% *versus* 11,64%,  $\chi^2= 0,39$ ,  $p$ -valor= 0,64), mas há diferença entre os resultados de citologia alterados (0,8% *versus* 8,28%,  $\chi^2=9,78$ ,  $p$ -valor=0,04). É razoável assumir que, se todas as lâminas tivessem 2 epitélios, provavelmente haveria maior número de resultados de exames citológicos alterados. Há ainda 29 mulheres com citologia alterada e resultado de teste de HPV negativo, o que precisa ser investigado com outros delineamentos, mas fala em favor de teste de HPV falso-positivo ou interpretação equivocada do esfregaço em lâmina.

Avaliar a qualidade da coleta neste caso permite observar a limitação da associação da testagem do HPV ao rastreamento do câncer do colo do útero com citologia cervical quando executado no serviço de saúde. Equipes diferentes realizaram o exame e as análises de citologia foram feitas em dois laboratórios credenciados, o que poderia explicar a variedade da celularidade dos esfregaços. Todos os aspectos relacionados à operacionalização do exame precisam ser considerados na análise da qualidade, pois a conservação, o transporte e armazenamento das amostras podem influenciar a qualidade do esfregaço sem prejuízo à presença de DNA para amplificação do HPV presente. A subjetividade da leitura das lâminas realizadas pelo citotécnico também precisa ser considerada. (HAMMES, 2004) Muitas recomendações já vêm sendo feitas ao longo do tempo para padronização dos laudos e das

observações, mas o componente humano do processo sempre poderá introduzir um viés. (THULER, ZARDO & ZEFERINO, 2007)

Utilizados em caráter complementar neste estudo, os indicadores de monitoramento laboratorial da qualidade tem utilidade limitada em avaliar a qualidade da coleta, mas desempenham o papel de *proxi* quando representativos da população analisada, como neste caso. As medidas estimadas foram consistentes com os resultados esperados pelo INCA, com positividade esperada para unidade de saúde que não atende serviços de referência secundária. O percentual de amostras insatisfatórias (0,4%) foi mais baixo que o esperado e também inferior aos observados no estudo de Thuler, Zardo e Zeferino (2007) e do INCA com dados do SISCOLO (1,66% e 1,0%, respectivamente). A razão ASC/SIL, que não deve ser superior a 3, mostrou-se muito abaixo nas mulheres estudadas. O percentual de exames compatíveis com HSIL, lesões com potencial para progressão, foi pouco inferior aos parâmetros comparativos do INCA, que utiliza dados do SISCOLO.

Os resultados do estudo vão ao encontro daqueles alcançados por NOVAES *et al.* (2006), RAMA *et al.* (2008) e MOYSÉS *et al.* (2008), onde a sensibilidade da testagem de HPV foi maior que a sensibilidade da citologia cervical convencional. A diferença global entre a positividade da testagem de HPV e da citologia cervical foi de cerca de 4,0%, variando entre as alterações citológicas. Estudos adicionais são necessários para avaliar sensibilidade e especificidade da testagem de HPV incorporada ao rastreamento nas unidades de saúde no Brasil.

## CONCLUSÕES

O acúmulo de conhecimento sobre a prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV vem contribuindo ao longo do tempo para o entendimento da vulnerabilidade das mulheres. A prevalência de infecção pelo HPV varia de média a alta, principalmente entre as mulheres mais jovens, que já iniciam atividade sexual com exposição ao risco de transmissão dos tipos oncogênicos, principalmente o HPV16. A prevalência de infecção por tipos de alto risco oncogênico mesmo em mulheres sem alterações citológicas impõe que sejam estudados métodos que tornem possível monitorar tais mulheres, que sabidamente estão em maior risco de desenvolver lesões pré-invasivas do que se esperaria para mulheres com citologia normal. A incorporação da testagem de HPV nas mulheres rastreadas traz como vantagem o aumento do intervalo de seguimento, com as mulheres HPV-positivas devendo realizar exame citológico, enquanto as mulheres HPV-negativas só precisariam de intervalos de cinco anos, dois anos a mais que o preconizado para o seguimento com exame citológico após dois anos com resultados normais. (Cuzick *et al.*, 2013)

A prevalência em estudos brasileiros realizados com mulheres recrutadas em unidades de saúde realizados através de análise de amostras de lesões coletadas em laboratórios é consideravelmente maior se comparada aos estudos realizados a partir de base populacional. Nestes, o viés de seleção é praticamente eliminado, minimizando a possibilidade de superestimar tais medidas, uma vez que a população estudada não inclui somente mulheres que foram atendidas ou referenciadas a serviços de saúde por serem sintomáticas.

O rastreamento organizado, alternativo ao oportunístico, prevê a captação de mulheres nas faixas etárias alvo, ao mesmo tempo em que não repete o Papanicolaou naquelas que apresentam dois resultados negativos em um ano. No entanto, fatores relacionados a não adesão ao exame dentro da periodicidade recomendada precisam ser amplamente reconhecidos e alvo de intervenção, pois a simples mudança na estratégia de captação não é garantia para que a mulher compareça à unidade de saúde para ser examinada. A testagem para o HPV, bem como o exame preventivo, teria melhor desempenho num sistema de rastreamento organizado, não oportunístico.

A testagem para o HPV deve ser avaliada economicamente para que sua implantação seja recomendada. Entretanto, enquanto tecnologia a ser incorporada no rastreamento requer treinamento das equipes e supervisão logística rigorosa para evitar contaminação de amostras negativas ou contaminação cruzada por tipos entre amostras. Faz-se necessário, no momento de implantação, que sejam adotados métodos baseados em reação de cadeia de polimerase que

reconheçam cada tipo de HPV na prevalência de infecção entre as mulheres das diversas regiões do país. A maior sensibilidade e menor especificidade do teste de HPV-DNA comparado ao rastreamento com citologia convencional poderiam sobrecarregar as referências de atenção secundária. O impacto deste aumento de positividade sobre os serviços precisa ser avaliado, inclusive na sua relação de custo-efetividade. Por outro lado, uma modificação na faixa etária de mulheres rastreadas e a utilização do exame em regiões de acesso restrito às unidades de saúde beneficiariam mulheres que vivem em desigualdade de acesso à prevenção do câncer do colo do útero. As implicações éticas da testagem de HPV precisam ser consideradas, e o impacto psicológico avaliado criteriosamente, uma vez que as mulheres que apresentam infecção pelo HPV não estão doentes, e pode haver dificuldade na compreensão desta condição. Órgãos responsáveis têm acompanhado os estudos com atenção, mantendo-se a prioridade no rastreamento do câncer do colo do útero através do exame citológico cervical convencional. A testagem fornece panorama da prevalência de infecção pelo HPV em momento de necessidade de vigilância de tipos circulantes, inclusive preenchimento de nicho ecológico, subsequente à implantação de vacina contra os tipos 16 e 18.

A prevalência de alterações citológicas varia nas populações estudadas, mas geralmente é inferior à prevalência de infecção pelo HPV. Muitos são os aspectos relacionados ao desenvolvimento de lesões pré-invasivas do câncer do colo do útero. No que se refere aos recursos e logística, a qualidade do exame tem um monitoramento de alcance limitado, e um baixo índice de positividade das amostras é um indicador de qualidade laboratorial que não deve ser utilizado para avaliar a qualidade do programa de rastreamento como um todo, mas fornece indícios que há problemas que podem originar-se na coleta das amostras, passando pela sua armazenagem, transporte e até mesmo subjetividade da interpretação pelos citotécnicos. Este quadro reforça a necessidade de melhorar o monitoramento e paralelamente buscar estratégias que aumentem a efetividade do rastreamento, como a testagem para o HPV.

Medidas para melhorar a qualidade do exame citológico cervical devem abordar desde a adesão da mulher até a emissão dos laudos padronizados. A realização de estudos de avaliação de grau de concordância entre os resultados citológicos e os histológicos, sendo estes considerados “padrão-ouro” diagnóstico, é essencial ao processo de avaliação da qualidade do rastreamento.

De um modo geral, ações que enfoquem os determinantes sociais da saúde, na abordagem do curso, qualidade e estilo de vida, promovem melhorias essenciais à

modificação da exposição aos fatores de risco relacionados à infecção pelo HPV, bem como para muitas outras exposições, doenças e agravos. As questões relacionadas ao gênero e suas vulnerabilidades devem pautar o planejamento das ações educativas junto às mulheres, permeando as ações de prevenção e controle de agravos antes mesmo da atividade sexual se iniciar. O setor saúde deve trabalhar de forma integrada com outros setores para garantir a superação das desigualdades de acesso aos serviços e às informações qualificadas sobre a saúde da mulher, identificando as oportunidades que lhe cabem para que esta integração se dê.

Recentemente, a identificação de marcadores biológicos citopáticos posteriores à infecção pelo HPV vem sendo testada como meio de prevenção secundária do câncer do colo do útero, especialmente para determinação de um prognóstico. (TERMINI & VILLA, 2008) No entanto, os estudos desenvolvidos até o momento não são de base populacional. A possibilidade de detecção precoce pela expressão destes marcadores, que funcionam como uma “assinatura” da presença do HPV no epitélio cervical *in vitro* ou como um sinal de reação imunológica celular (por exemplo, produção de determinadas proteínas ou compostos metilados), esbarra nos elevados custos de todo o processo de operacionalização do método. Espera-se que estudos com abordagens metodológicas adequadas sejam concluídos para que a avaliação da contribuição dos testes com biomarcadores possa ser estabelecida, bem como seus riscos e benefícios. Até lá, não há perspectivas de utilização destes métodos biológicos como ação de política de controle do câncer do colo do útero com base nestes aspectos, supondo que tais decisões não fossem influenciadas pela indústria ou negociações político-partidárias.

Com relação às novas tecnologias propostas para prevenção e controle do câncer do colo do útero, o INCA divulgou algumas análises, destacando a necessidade de avaliar as tecnologias dentro do cenário brasileiro. (BRASIL, 2010) A imunização contra o HPV, medida de prevenção primária já incorporada ao calendário básico de vacinação das meninas brasileiras, foi questionada quanto à sua eficácia, seus custos, e sua potencial contribuição para a melhora do rastreamento, entre outros aspectos. A substituição da citologia convencional pela citologia em meio líquido ou pela citologia automatizada foi considerada útil desde que implantada com vistas às mulheres vivendo em áreas com poucos citotécnicos, porém não foi adotada até o momento no País. Enquanto gestor da política nacional de atenção oncológica, o INCA mostra-se criterioso ao analisar a introdução da testagem do DNA-HPV, seja com os testes mais utilizados em pesquisa ou com a testagem rápida.

Os avanços alcançados até hoje junto à saúde da mulher, através da prevenção e controle do câncer do colo do útero, são substanciais, mas ainda há perguntas a fazer, respostas a obter e metas a cumprir. Identificar os problemas e soluções para a saúde da mulher é historicamente um compromisso ético da epidemiologia, que primeiro associou a ocorrência do câncer à prevalência de infecção nas populações. A pesquisa em epidemiologia se propõe a ir além da academia, trazendo contribuições sólidas para a construção de um cenário o mais favorável possível, até que, no serviço, a última mulher seja alcançada, empoderada na sua condição e tenha acesso a toda atenção que lhe deve ser dispensada, e as ações propostas estejam em consonância com as reais susceptibilidades que a mulher apresenta. A busca de resolutividade para estes problemas não será completa sem que a pesquisa epidemiológica e o serviço dialoguem, num processo de benefícios mútuos, onde a maior favorecida certamente será a população feminina.

## REFERÊNCIAS

- ADRESSING THE NEED FOR ADVANCED HPV DIAGNOSTICS GROUP. **ATHENA data presented at International Papillomavirus Conference support use of Roche's cobas<sup>®</sup> HPV Test in primary screening for cervical cancer**. Berlin, 2011. Disponível em: <http://molecular.roche.com/News/LocalNews/Pages/ATHENADatapresentedatInternationalPapillomavirusConferenceSupportUseofRocheScobasHPVTestinPrimaryScreeningforCervicalCancer.aspx> . Acesso em 25 nov. 2014.
- AHN PTH *et al.* Human papillomavirus infection among women in South and North Vietnam. **Int J Cancer**. 2003; 104:213-20.
- ALEIXO NETO A. Aspectos epidemiológicos do câncer cervical. **Revista de Saúde Pública**. 1991; 25(4):326-33.
- ALIBEGASHVILI T *et al.* Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Tbilisi, Georgia. **Cancer Epidemiology**. 2011;35:465-70.
- ALMEIDA MVS, AMORIM MHC, THULER LCS. Avaliação da qualidade do sistema de informação do câncer do colo do útero em Vitória – ES, Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia** 2012;58(3):427-33.
- ANDRADE CJ. **Avaliações econômicas do uso da vacina contra o Papilomavírus Humano (HPV) em meninas adolescentes: uma revisão sistemática**. 2010. 129 p. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Medicina Social, Mestrado em Saúde Coletiva, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.
- ARAÚJO SCF. **Nível de evidência acerca da eficácia das vacinas disponíveis contra a infecção pelo vírus HPV: revisão sistemática**. 2010. 84 p. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Medicina Social, Mestrado em Saúde Coletiva, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.
- ÁVILLA ALD, DAL POZ MR. A reforma do sistema de saúde do Brasil e o Programa Saúde da Família. **PHYSIS Revista de Saúde Coletiva** 1998;8(2): 11-48.
- AXIABIO & MSD. **Análise de custo-efetividade da introdução da vacina quadrivalente contra o HPV 6/11/16/18 no Programa Nacional de Imunização conforme Modelo Dinâmico preparado por AxiaBio e MSD**. Brasília, 2010.
- AYRES, ARG. **Prevenção das infecções causadas pelo HPV (papilomavírus humano), relacionado ao câncer do colo do útero**. IV Jornada Nursing de Imunização. 09 jun. 2010.
- AYRES ARG, AZEVEDO E SILVA G. Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil: revisão sistemática. **Revista de Saúde Pública**. 2010;44(5):963-74.
- AYRES AO *et al.* Técnicas laboratoriais para identificação do HPV e estimativas de prevalência de infecção cervical no Brasil: revisão. **BioFar Revista de Biologia e Farmácia** 2012; 07(02):136-46.
- AYRES ARG, AZEVEDO E SILVA G, GUIMARÃES RM. Tendência da incidência de câncer do colo do útero invasor em quatro capitais brasileiras: dados dos registros de câncer de base populacional, 1990-2004. **Cadernos de Saúde Coletiva**, 2013;21(3):289-95.
- AZEVEDO E SILVA, G. *et al.* **Avaliação de estratégias para o rastreamento do câncer do colo do útero em mulheres cobertas pela Estratégia de Saúde da Família após três anos de seguimento no município de Juiz de Fora, Minas Gerais: Projeto de pesquisa**. Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2010.

AZEVEDO E SILVA G et al. Tendência da mortalidade por câncer nas capitais e interior do Brasil entre 1980 e 2006. **Revista de Saúde Pública** 2011;45(6):1009-18.

BARDIN A *et al.* Human papillomavirus in women with and without cervical cancer in Warsaw, Poland. **European Journal of Cancer**. 2008;44:557-64.

BAO YP *et al.* Human papillomavirus type distribution in women from Asia: a meta-analysis. **International Journal of Gynecologic Cancer**. 2008; 18, 71-9.

BOSCH FX *et al.* The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. **J Clin Pathol** 2002; 55: 244-65.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal, 2002-2003**. Rio de Janeiro: INCA, 2004. 186 p.

\_\_\_\_\_. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **A situação do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2006. 120 p.

\_\_\_\_\_. **Nomenclatura brasileira para laudos citológicos cervicais e condutas preconizadas**. 2. ed. Rio de Janeiro, 2006b. 55 p.

\_\_\_\_\_. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. **Painel Temático Saúde da Família 15 anos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 56 p.

\_\_\_\_\_. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Informe técnico**. Brasília: 2008b. 2 p.

\_\_\_\_\_. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. Rio de Janeiro, 2011a. 104 p.

\_\_\_\_\_. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Secretaria de Atenção à Saúde. **Parecer técnico conjunto nº 01/2011/SVS/SCTIE/SAS/INCA-MS**. Brasília, 12 de julho de 2011(b).

\_\_\_\_\_. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011c. 160 p.

\_\_\_\_\_. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher: princípios e diretrizes**. 1 ed., 2 reimpr. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2011d. 82 p.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Saúde Suplementar. **Brasil 2011 Saúde Suplementar – Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Rio de Janeiro: Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2012. 134 p.

\_\_\_\_\_. Departamento de Atenção Básica. **Controle dos cânceres do colo do útero e da mama**. 2 ed. Cadernos de Atenção Básica, nº13. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013a. 124 p.

\_\_\_\_\_. **Histórico das ações**. Programa Nacional de controle do Câncer do Colo do Útero. Disponível em:

[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes\\_programas/site/home/nobrasil/programa\\_nacional\\_controle\\_cancer\\_colo\\_uterio/historico\\_acoes](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/historico_acoes) Acesso em: 29 mar. 2013(b)

BOLETIM BRASILEIRO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. **Câncer de colo de útero: a vacina para prevenção do HPV e o desafio para a melhoria da qualidade do rastreamento no Brasil.** 2011;6(17):1-14.

BRITO EB, SILVA ID, STÁVALE JN, TAROMARU E, MENEZES RC, MARTINS SJ. Amerindian Women Of The Brazilian Amazon and STD. **Eur J Gynaecol Oncol.** 2006;27(3):279-81.

BRODER S. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis – report of the 1991 Bethesda Workshop. **JAMA** 1992; 3020.

BURCHELL AN *et al.* Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. **Vaccine** 2006; 24S3: S3/52-3/61.

CANADIAN TASK FORCE ON PREVENTIVE HEALTH CARE. Recommendations on screening for cervical cancer. **CMAJ**; 2013;185(1)35-45.

CASTELLSAGUÉ X, MUÑOZ N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. **J Natl Cancer Ins Monogr** 2003;31:20-8.

CASTELLSAGUÉ X *et al.* HPV and cervical cancer in the world: 2007 report. **Vaccine** 2007; 25 Supplement 3:c1-c26.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, McIntyre L, eds. 11 ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2009.

CLIFFORD GM *et al.* Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. **The Lancet** 2005a; 366:991-8.

CLIFFORD GM *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2005b;14(65): 1157-64.

CLIVATI DA SILVA M *et al.* Prevalence of HPV infection and genotypes in women with normal cervical cytology in the state of Paraná, Brazil. **Arch Gynecol Obstet** 2012; 286:1015-22.

CONCEIÇÃO JCJ, VELOSO JG Anatomia do sistema genital feminino. In: Conceição JCJ. **Ginecologia Fundamental.** São Paulo: Atheneu, 2005. 9-23 p.

COUTINHO LMS, SCAZUFCA M, MENEZES PR. Métodos para estimar razão de prevalência em estudos de corte transversal. **Rev Saúde Pública** 2008;42(6):992-8.

CUZICK J. HPV testing in cervical screening. **Sex Transm Inf.** 1998; 74: 300-1.

CUZICK J *et al.* Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. **Vaccine.** 2006;S3/90-7.

CUZICK J *et al.* Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. **British Journal of Cancer** 2013; 108: 908-913.

DEMIR ET *et al.* The prevalence of different HPV types in Turkish women with a normal Pap smear. **J Med Virol.** 2012;84(8):1242-7.

DONDOG B *et al.* Human papillomavirus infection in Ulaanbaatar, Mongolia: a population-based study. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 2008;17(7):1731-8.

DOUGLAS RJ. Quadrivalent HPV vaccination reactions. **Australian Family Physician**, 2009; 38(3):139-42.

DUARTE-FRANCO E, FRANCO EL. Cancer of the uterine cervix. **BMC Women's Health** 2004; 4 (Suppl1):S13

DUQUE KCD. **Prevenção do câncer de colo do útero em uma área coberta pela estratégia de saúde da família**. 2004. 136 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Mestrado em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2013.

FACINA T. Estimativa 2014 – Incidência de Câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia** 2014; 60(1): 63-4.

FARIAS, AMRO. **Indicadores de qualidade de citopatologia**. Apresentação no painel “Rede de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento do Câncer: avanços e desafios”. 18/11/2012. 10º Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva. Porto Alegre, 2012.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. News Release. **FDA approves Gardasil 9 for prevention of certain cancers caused by five additional types of HPV**. Disponível em: <http://www.fda.gov/NewEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm426485.htm>.

Acesso em 14 dez. 2014

FERRECCIO C *et al.* Population-based prevalence and age distribution of human papillomavirus among women in Santiago, Chile. **Cancer Epidemiol Biomarker Prev**. 2004;13(12): 2271-76.

FORMAN D *et al.* (2013). **Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version) Lyon, IARC**. Disponível em: <http://ci5.iarc.fr>. Acesso em: 19 jul. 2013.

FRANCESCHI S *et al.* Human papillomavirus and risk factors for cervical cancer in Chennai, India: a case-control study. **Int J Cancer**. 2003;107:127-33.

GAMARRA CJ, VALENTE JG, AZEVEDO E SILVA G. Correção da magnitude por câncer do colo do útero no Brasil, 1996-2005. **Revista de Saúde Pública**. 2010;44(4):629-38.

GIRIANELLI VR, THULER LCS, AZEVEDO E SILVA G. Prevalência de HPV em mulheres assistidas pela Estratégia Saúde da Família na Baixada Fluminense do Estado do Rio de Janeiro. **Rev Bras Ginecol Obstet**. 2010; 32(1): 39-46.

GOLDIE SJ *et al.* Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. **Vaccine**. 2007;25: 6257-70.

GRAZIOTTIN A, SERAFINI A. HPV infection in women: psychosexual impact of genital warts and intraepithelial lesions. **J Sex Med**. 2009; 6: 633-45.

GRIMES DA, SCHULZ KF. Descriptive studies: what they can and cannot do. **The Lancet**. 2002;359:145-9.

GUAN P *et al.* Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. **Int J Cancer** 2012; 131:2349-59.

HAMMES LS. **Correlação entre achados colposcópicos e diagnóstico histológico segundo a classificação colposcópicas da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia de 2002**. 2004. 136 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2004.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Periodicidade de realização do exame preventivo do câncer do colo do útero. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2002;48(1):13-5.

\_\_\_\_\_. **Informativo trimestral do Instituto nacional de Câncer**. Número 3. Rio de Janeiro, 2010a. 8 p.

\_\_\_\_\_. **Plano de ação para redução da incidência e mortalidade por câncer do colo do útero: sumário executivo**. Rio de Janeiro: INCA, 2010b. 159 p.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação Geral de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. **Manual de gestão da qualidade para laboratório de citopatologia**. Rio de Janeiro: INCA, 2012. 188 p.

\_\_\_\_\_. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2014a. 124 p.

\_\_\_\_\_. **O outubro rosa**. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/wcm/outubro-rosa/2014/outubro-rosa.asp> . Acesso em 05 nov. 2014b.

LEVI JE *et al.* Evaluation of HPV molecular tests in primary screening for cervical cancer in Brazil. **Open Journal of Obstetrics and Gynecology** 2014; 4: 470-8.

LIPPMAN SA *et al.* Prevalence, distribution and correlates of endocervical human papillomavirus types in Brazilian women. **Int J STD AIDS**. 2010;21(2):105-9

LISBOA LF. **Comparação de métodos que estimam a razão de prevalência como alternativa para a regressão logística em estudos transversais**. Resumo estendido. 19º Simpósio Nacional de Probabilidade Estatística. 26-30 de julho de 2010. São Pedro, SP.

LONGATTO-FILHO A *et al.* Human papillomavirus testing as na optional screening tool in low-resource settings of Latin America: experience from the latin American Screening Study. **Int J Gynecol Cancer** 2006; 16: 955-62.

MALLOY C, SHERRIS J, HERDMAN C. **HPV DNA testing: technical and programmatic issues for cervical cancer prevention in low-resource settings**. Alliance for Cervical Cancer Prevention. Seattle: 2000. Disponível em: [www.path.org/publications/detail.php?i=458](http://www.path.org/publications/detail.php?i=458) . Acesso em 20 mar. 2012.

MANDELBLATT JS *et al.* Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. **JAMA**. 2002; 287 (18): 2372-81.

MARÇAL JA, GOMES LTS. A prevenção do câncer do colo do útero realizada pelo enfermeiro na Estratégia Saúde da Família: revisão integrativa da literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**. 2013;5(2):479-89.

MARTIN, E. A imagem do eu e do corpo. In: **A mulher no corpo: uma análise cultural da reprodução**. Rio de Janeiro: Garamond, 2006. 127-52 p.

MARTINS LFL, THULER LCS, VALENTE JG. Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura. **Rev Bras Ginecol Obstet**. 2005;27(8):485-92.

MAYRAND MH *et al.* Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. **N Engl Med** 2007; 357(16): 1579-88.

MEIRA KC *et al.* Efeito idade-período-coorte na mortalidade por câncer do colo uterino. **Revista de Saúde Pública** 2013;47(2):274-82.

MEISELS A. Human papillomaviruses and carcinoma of the cervix. **Acta Cytol** 1991; 28:10.

MOREIRA JR ED *et al.* Knowledge and attitudes about human papillomavirus, Pap smears, and cervical cancer among Young women in Brazil: implications for health education and prevention. **Int J Gynecol Cancer** 2006;16:599-603.

MOYSÉS N *et al.* Evaluation of the combined use of Papanicolaou screen test and the polymerase chain reaction for the identification of patients at risk of cervical cancer. **DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis** 2008; 20(2): 99-103.

MUÑOZ N *et al.* Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women. **Sex Transm Dis.** 1996;23(6):504-10.

MUÑOZ N *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **N Engl J Med.**2003;348(6):518-27.

MUÑOZ N *et al.* Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. **Vaccine** 2006; 24S3: S3/1-S3/10.

NATIONAL INSTITUTE FOR PUBLIC HEALTH AND THE ENVIRONMENT. Ministry of Health, Welfare and Sports. **Cervical cancer screening in the Netherlands.** The Netherlands. 2014. Disponível em: [http://www.rivm.nl/en/Documents\\_and\\_publications/Common\\_and\\_Present?Newsmessages/2014/Cervical\\_cancer\\_screening\\_in\\_the\\_Netherlands](http://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Common_and_Present?Newsmessages/2014/Cervical_cancer_screening_in_the_Netherlands). Acesso em: 25 nov. 2014.

NOMELINI RS *et al.* Utilização de método de biologia molecular para papilomavírus humano na prevenção do câncer do colo uterino em um hospital universitário. **Cad Saúde Pública.** 2007;23(6):1309-18.

NOVAES LCG, NOVAES MRCG, SIMÕES-BARBOSA A. Diagnosis of human papillomatosis by polymerase chain reaction in cases of divergence between results of Hybrid Capture™ and Papanicolaou cytology. **Braz J Infec Dis.** 2006; 10(3):169-72.

NOVAES HMD *et al.* **Avaliação tecnológica de vacinas para a prevenção de infecção por papilomavírus humano (HPV): estudo de custo-efetividade da incorporação de vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunizações/PNI do Brasil.** 2012. São Paulo: USP, 155 p.

NÚÑEZ-TROCONIS J *et al.* Prevalence and risk factors of human papillomavirus infection in asymptomatic women in a Venezuelan urban area. **Invest Clin.** 2009;50(2):203-12.

NYÁRI TA *et al.* Prevalence and risk factors of human papillomavirus infection in asymptomatic women in southeastern Hungary. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.** 2004;115(1):99-100.

OLIVEIRA-SILVA M *et al.* Human papillomavirus in Brazilian women with and without cervical lesions. **Virology Journal** 2011; 8(4):1-6.

PARKIN M, PISANI P, FERLAY J (2008). **Globocan 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base N° 10** [internet]. Lyon, France. **International Agency for Research on Cancer.** Disponível em: <http://globocan.iarc.fr> Acesso em: 10 mar. 2013.

PASSOS MRL *et al.* Papilomatose humana em genital, Parte I. **DST – J Bras Doenças Sex Transm** 2008; 20(2): 108-24.

PEARCE N. Effect Measures in Prevalence Studies. **Environmental Health Perspectives.** 2004;112(10):1047-50.

PEDROSA ML, MATTOS IE, KOIFMAN RJ. Lesões intra-epiteliais cervicais em adolescentes: estudo dos achados citológicos entre 1999 e 2005, no Município do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública** 2008; 24(12):2881-90.

PETO J *et al.* The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. **Lancet**. 2004; 364(9430):249-56

PEYTON CL *et al.* Comparison of PCR- and Hybrid Capture-Based Human Papillomavirus Detection Systems Using Multiple Cervical Specimen Collection Strategies. **J Clin Microbiol**. 1998;36(11):3248-54.

PISTA A *et al.* CLEOPATRE Portugal Study Group. Risk factors for human papillomavirus infection among women in Portugal: the CLEOPATRE Portugal Study. **Int J Gynaecol Obstet**. 2012; 118(2):112-6.

QIAO Y *et al.* A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. **Lancet Oncol**. 2008; 9: 929–36.

RAMA CH *et al.* Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. **Rev Saúde Pública**. 2008; 42(1):123:30.

RAMBOUT L *et al.* Prophylatic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. **CMAJ** 2007; 177(5): 469-79.

REVZINA NV, DICLEMENTE RJ. Prevalence and incidence of human papillomavirus infection in women in the USA: a systematic review. **International Journal of STD & AIDS**. 2005;16:528-37.

ROCHE MOLECULAR SYSTEMS. **cobas<sup>®</sup> 4800 HPV Test para utilização em diagnóstico in vitro**. 2009. Instruções do fabricante. 14 p.

RODRIGUES AD *et al.* Comparação das técnicas de captura de híbridos e PCR para a detecção de HPV em amostras clínicas. **J Bras Patol Med Lab** 2009; 45(6): 457-62.

RONCO G *et al.* Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials. **Lancet** 2014; 383(9916): 524-32.

ROSA MI *et al.* Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Cadernos de Saúde Pública** 2009; 25(5):953-64.

DE SANJOSÉ S *et al.* Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. **The Lancet** 2007; 7:453-9.

SANKARANARAYANAN R, BUDUKH AM, RAJKUMAR R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. **Bulletin of the World Health Organization**. 2001; 79 (10), 954-62.

SANKARANARAYANAN R *et al.* HPV screening for cervical cancer in Rural India. **N Engl Med** 2009; 360 (14): 1385-94.

SARIAN LO *et al.* Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America. **Journal of Medical Screening** 2005; 12(3):142-9.

SARIAN LO, DERCHAIN SFM, BASTOS JFB. Métodos diagnósticos para o rastreamento do câncer do colo. **Rev Bras Ginecol Obstet**, 2010;32(8):363-7.

- SASLOW D *et al.* American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. **CA Cancer J Clin.** 2012 ; 62(3): 147–72.
- SÃO PAULO. SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica. Divisão de Imunização. **Informe técnico – vacina contra o papillomavirus humano (HPV).** São Paulo: 2014. 12 p.
- SHERPA ATL *et al.* Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Nepal. **Cancer Causes Control.** 2010;21:323-30.
- SCHIFFMAN M *et al.* HPV DNA testing in cervical cancer screening. **JAMA** 2000; 283(1): 87-93.
- SCHIFFMAN M *et al.* Human papillomavirus and cervical cancer. **The Lancet** 2007; 370: 890-907.
- SHIN HR *et al.* Prevalence of human papillomavirus infection in women in Busan, South Korea. **Int J Cancer.** 2003;103:413-21.
- SILVA KC *et al.* Risk factors associated with human papillomavirus infection in two populations from Rio de Janeiro, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz.** 2009;104(6):885-91.
- SOLOMON D, DAVEY D, KURMAN R. The 2001 Bethesda System: Terminology for reporting results of cervical cytology. **JAMA.** 2002;287(16):2114-9.
- SOUSA MF, MERCHÁN-HAMMAN E. Saúde da Família no Brasil: estratégia de superação da desigualdade na saúde? **Physis Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, 19(3):711-729, 2009
- STERN PL, KITCHENER HC. **Vaccines for the Prevention of Cervical Cancer.** Oxford Oncology Library. 2010. 153 p.
- TERMINI L, VILLA LL. Biomarcadores na triagem do câncer do colo uterino. **DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis** 2008; 20(2);125-31.
- THULER LCS, ZARDO LM, ZEFERINO LC. Perfil dos laboratórios de citopatologia do Sistema Único de Saúde. **J Bras Patol Med Lab** 2007;43(2):103-14.
- TOMITA LY *et al.* Diet and serum micronutrients in relation to cervical displasia and cancer among low-income Brazilian women. **Int J Cancer.** 2010;126:703-14.
- TOMLJENOVIC L, SHAM CA. Too fast or not too fast: the FDA's approval of Merck's HPV vaccine Gardasil. **Journal of Law, Medicine and Ethics.** 2012;40(3): 673-81.
- TROTTIER H, FRANCO EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. **Vaccine** 2006 (24):S1/4-S1-15.
- UCHIMURA NS *et al.* Quality and performance of Pap smears in a cervical cancer screening program in a city of Southern Brazil. **Rev Assoc Med Bras** 2009;55(5):569-74.
- VACARELLA S *et al.* Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 2006;15(11):2148-53.
- VACARELLA S *et al.* Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. **International Journal of Epidemiology.** 2008;37:536-46.
- VACARELLA S *et al.* Worldwide trends in cervical cancer incidence: impact of screening against changes in disease risk factors. **European Journal of Cancer** 2013;49:3262-73.

WALBOOMERS JMM *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **Journal of Pathology** 1999; 189:12-9.

WELLER SC, STANBERRY LR. Estimating the population prevalence of HPV. **JAMA** 2007;297(8):876-8.

WENTZENSEN N. Triage of HPV-positive women in cervical cancer screening. **The Lancet Oncology** 2013;14:107-8.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Human Papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals.** 2007. 36 p.

\_\_\_\_\_. **Human papillomavirus vaccines WHO position paper.** Weekly epidemiological record. 2009; 15:118-31.

\_\_\_\_\_. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. **Statement on the continued safety of HPV vaccination.** Suíça: 2014; 4 p.

\_\_\_\_\_. Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention. **Volume 10. Cervix Cancer Screening.** Lyon: IARCPress, 2005a. 313 p.

\_\_\_\_\_. **IARC Monograph on Human Papillomaviruses. Volume 90.** Lyon: IARCPress, 2005b. 670 p.

WRIGHT, JR TC *et al.* 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. **JAMA**, 2002;287(16): 2120-9.

ZORZI M *et al.* Use of a high-risk human papillomavirus DNA test as the primary test in a cervical cancer screening programme: a population-based cohort study. **BJOG** 2013;1-9.

ZUR HAUSEN H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. **Virology**; 2009: 384:260-65.

**APÊNDICE A** – Principais características das vacinas contra o HPV comercializadas no Brasil em 2014

	Vacina bivalente contra o HPV	Vacina quadrivalente contra o HPV
Nome comercial	Cervarix®	Gardasil®
Laboratório Produtor	GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica	Merck, Sharp & Dohme, New Jersey, Estados Unidos
Previne contra infecção pelos tipos:	16 e 18, provável proteção cruzada contra os tipos 31 e 45 (alto risco oncogênico)	6 e 11 (verruga genital, baixo risco oncogênico), 16 e 18
Composição	Tecnologia de DNA recombinante: <i>virus-like particles</i> (VLP), não contêm DNA viral, não causam doença, rearranjo <i>in vitro</i> da proteína L1 do capsídeo viral	
Público-alvo	10 a 25 anos, ambos os sexos	9 a 26 anos, ambos os sexos
Indicação	Prevenir lesões precursoras do CaCU	Prevenir lesões precursoras do CaCU, prevenir verrugas genitais
Contraindicações	Febre, hipersensibilidade aos componentes ou reação anáfilática em dose anterior, gestação	
Apresentação	Monodose Adjuvante AS-04 + hidróxido de alumínio	Monodose Adjuvante AAHS
Dose e via de administração	0,5 mL via intramuscular, terço médio do músculo deltóide	
Esquema de vacinação	0, 1 e 6 meses	0, 2 e 6 meses
Eficácia	95 a 100% para lesões precursoras do CaCU	Adicional de 90% para verrugas genitais
Eventos adversos	<p>Mais frequentes: locais, pouco intensos</p> <p>Comuns: sistêmicos, regridem em 48 horas (cefaleia, febre baixa, prurido, urticária, artralgia, vertigem, fadiga, erupções)</p> <p>Raros: convulsão, síndromes desmielinizantes (sem sequelas), anafilaxia, parestesia, broncoespasmo, paralisia de membros inferiores</p> <p>Atípicos: desmaios coletivos</p>	

Fonte: A autora, 2015.

**APÊNDICE B** – Características sociodemográficas, condições de habitação, autoavaliação de saúde, estilo de vida, saúde reprodutiva e comportamento sexual, Juiz de Fora, MG. Continua

Variável	Categoria	Unidade Progresso		Unidade Guarani		Total	
		n	%	n	%	n*	%
Faixa etária	20-24 anos	151	11,66	107	13,95	258	12,51
	25-29 anos	181	13,98	98	12,78	279	13,53
	30-34 anos	179	13,82	124	16,17	303	14,69
	35-39 anos	175	13,51	105	13,69	280	13,58
	40-44 anos	167	12,90	107	13,95	274	13,29
	45-49 anos	157	12,12	89	11,60	246	11,93
	50-54 anos	149	11,51	73	9,52	222	10,77
	55-59 anos	136	10,50	64	8,34	200	9,70
Total		1295	62,80	767	37,20	2062	100,0
Estado civil	Solteira	296	22,87	132	17,21	428	20,77
	com companheiro	998	77,13	635	82,79	1633	79,23
Anos de estudo	<1	8	0,62	13	1,72	21	1,03
	1 a 3	89	6,93	50	6,61	139	6,81
	4 a 7	474	36,92	298	39,42	772	37,84
	8 a 10	257	20,02	167	22,09	424	20,78
	>11	456	35,51	228	30,16	684	33,53
Etnia	não negra	628	48,49	342	44,59	970	47,04
	negra	667	51,51	425	55,41	1092	52,96
Prática religião	sim	1260	99,13	728	96,81	1988	98,32
	não	11	0,87	24	3,19	35	1,73
Renda <i>per capita</i>	baixa	478	36,91	299	38,98	777	37,68
	média	771	59,54	443	57,76	1214	28,87
	alta	46	3,55	25	3,26	71	7,44
Água canalizada	rede geral	1283	99,46	748	97,52	2031	98,74
	outras	7	0,54	19	2,48	26	1,26
Destino do lixo	coleta regular	1286	99,46	753	98,17	2039	98,98
	outros	7	0,54	14	1,83	21	1,02
Escoadouro	rede de esgoto	1266	97,76	700	91,26	1966	95,34
	outros	29	2,24	67	8,74	96	4,66
Avaliação de saúde	ruim a regular	525	40,73	336	43,81	861	41,88
	boa a muito boa	764	59,27	431	56,19	1195	58,12
Consumo de álcool	não	698	53,90	481	62,71	1179	57,18
	sim	597	46,10	286	37,29	883	42,82
Tabagismo atual	não	986	77,21	616	80,42	1602	78,41
	sim	291	22,79	150	19,58	441	21,59
Ex-fumante	não	728	70,96	459	72,63	1187	71,59
	sim	298	29,04	173	27,37	471	28,71
Idade da menarca	≤12 anos	589	46,16	316	42,08	905	44,65
	≤13 anos	687	53,84	435	57,92	1122	55,35
Preventivo	há 3 ou - anos	1016	78,52	585	76,27	1601	77,68
	atraso/ nunca fez	278	21,48	182	23,73	460	22,32
Contracepção	qualquer método	872	67,60	536	69,88	1408	68,45
	nenhum método	418	32,40	231	30,12	649	31,45

**APÊNDICE B** – Características sociodemográficas, condições de habitação, autoavaliação de saúde, estilo de vida, saúde reprodutiva e comportamento sexual, Juiz de Fora, MG.  
Conclusão

Variável	Categoria	Unidade Progresso		Unidade Guarani		Total	
		n	%	n	%	n*	%
Nuliparidade	não	1134	87,57	669	87,34	1803	87,48
	sim	161	12,43	97	12,66	258	12,52
Idade da sexarca	≥16 anos	278	21,62	170	22,67	448	22,00
	≤ 15 anos	1008	78,38	580	77,33	1588	78,00
Parceiros sexuais**	até 3	903	73,06	530	72,31	1433	72,78
	mais de 3	333	26,94	203	27,69	536	27,22
Teste para sífilis	negativo	635	98,30	315	98,44	950	98,34
	positivo	11	1,70	5	1,56	16	1,66
Teste para HIV	negativo	825	99,64	456	98,92	1281	99,38
	positivo	3	0,36	5	1,08	8	0,62

\*total de mulheres com resultado de testagem de HPV e com informação válida sobre a variável

**APÊNDICE C** – Prevalência e razão de prevalência bruta de infecção pelo HPV segundo variáveis selecionadas entre mulheres assistidas pela Estratégia Saúde da Família das unidades Progresso e Parque Guarani, Juiz de Fora, MG. Continua

Variável independente	Categorias	Total*	HPV+			RP* bruta	IC 95%	p valor
			n	%	IC 95%			
Faixa etária	20 a 24 anos	246	70	28,45	22,90-34,53	5,34	3,65-7,79	<0,001
	25 a 34 anos	575	112	19,48	16,31-22,95	3,65	2,54-5,25	<0,001
	35 a 44 anos	544	38	6,99	4,99-9,46	1,31	0,84-2,03	0,233
	45 a 59 anos	657	35	5,32	3,73-7,33	1	-	-
	Total	2022	255	12,61	11,19-14,13			
Estado civil	com companheiro	1601	160	9,99	8,56-11,56	1	-	-
	solteira	420	95	22,61	18,70-26,92	2,26	1,79-2,84	<0,001
Ensino fundamental	incompleto	914	73	7,98	6,31- 9,93	1	-	-
	completo	1086	179	16,48	14-32-18-82	2,06	1,59-2,67	<0,001
Etnia	não negra	951	115	12,09	10,08-14,33	1	-	-
	negra	1071	140	13,07	11,10-15,23	1,08	0,85-1,36	0,508
Baixa renda familiar	não	1263	155	12,27	10,51-14,20	1	-	-
	sim	759	100	13,17	10,84-15,79	1,07	0,84-1,35	0,553
Avaliação de saúde	muito ruim a regular	842	86	10,21	8,55-12,45	1	-	-
	boa a muito boa	1174	169	14,39	12,53-16,43	1,40	1,10-1,79	0,006
Consumo de álcool	não (nunca)	1152	105	9,11	7,51-10,92	1	-	-
	sim	870	150	17,24	14,78-19,91	1,89	1,49-2,38	<0,001
Tabagismo atual	não	1569	183	11,66	10,11-13,35	1	-	-
	sim	434	69	15,89	12,58-19,68	1,36	1,05-1,76	0,018
Ex-fumante	sim	465	50	10,75	8,08-13,92	1	-	-
	não	1160	142	12,24	10,40-14,26	1,13	0,84-1,54	0,403
Menarca ≤12 anos	sim	888	107	12,04	9,98-14,37	1	-	-
	não	1099	142	12,92	10,99-15,04	1,07	0,84-1,35	0,560
Preventivo em atraso	não	1574	202	12,83	11,21-14,58	1	-	-
	sim	447	53	11,85	9,00-15,22	0,92	0,69-1,22	0,585
Usa contraceptivos	não	638	55	8,62	6,56-11,07	1	-	-
	sim	1379	200	14,50	12,68-16,47	1,68	1,26-2,23	<0,001

**APÊNDICE C** – Prevalência e razão de prevalência bruta de infecção pelo HPV segundo variáveis selecionadas entre mulheres assistidas pela Estratégia Saúde da Família das unidades Progresso e Parque Guarani, Juiz de Fora, MG. Conclusão

Variável independente	Categorias	Total*	HPV+			RP* bruta	IC 95%	p valor
			n	%	IC 95%			
Usa contraceptivos	não	638	55	8,62	6,56-11,07	1	-	-
	sim	1379	200	14,50	12,68-16,47	1,68	1,26-2,23	<0,001
Gravidez prévia	sim	1772	198	11,17	9,74-12,73	1	-	-
	não	249	57	22,89	17,82-28,61	2,04	1,57-2,66	<0,001
Sexarca ≤ 15 anos	não	1559	178	11,41	9,88-13,10	1	-	-
	sim	438	75	17,12	13,71-20,98	1,49	1,17-1,92	0,001
Até 3 parceiros sexuais	sim	1400	142	10,14	8,61-11,84	1	-	-
	não	530	99	18,67	15,44-22,26	1,84	1,45-2,33	<0,001
Teste - sífilis positivo	não	935	138	14,75	12,54-17,19	1	-	-
	sim	16	1	6,25	1,58-30,23	0,42	0,63-2,84	0,377
Teste - HIV positivo	não	175	1258	13,91	12,04-15,94	1	-	-
	sim	1	8	12,50	3,15-52,65	0,89	0,14-5,65	0,909

\* total de mulheres com resultado de testagem de HPV e com informação válida sobre a variável

**APÊNDICE D** – Razões de prevalência de infecção pelo HPV, brutas e ajustadas, para as variáveis selecionadas entre mulheres adscritas às unidades de SF Progresso e Parque Guarani, Juiz de Fora, MG

Variável independente	Categorias	RP bruta	IC 95%	<i>p</i> valor	RP ajustada	IC 95%	<i>p</i> valor
Faixa etária	45-59 anos	1	-	-	1	-	-
	35-44 anos	1,31	0,84-2,03	0,233	1,08	0,67-1,74	0,735
	25-34 anos	3,65	2,54-5,25	<0,001	2,66	1,74-4,07	<0,001
	20-24 anos	5,34	3,65-7,79	<0,001	3,59	2,23-5,78	<0,001
Estado civil	casada ( <i>lifetime</i> )	1	-	-	1	-	-
	solteira ( <i>lifetime</i> )	2,26	1,79-2,84	<0,001	1,40	1,07-1,84	0,014
Ensino fundamental	incompleto	1	-	-	1	-	-
	completo	2,06	1,59-2,67	<0,001	1,11	0,82-1,50	0,487
Avaliação de saúde	muito ruim a regular	1	-	-	1	-	-
	boa a muito boa	1,40	1,10-1,79	0,006	1,15	0,90-1,48	0,252
Consumo de álcool	não (nunca)	1	-	-	1	-	-
	Sim	1,89	1,49-2,38	<0,001	1,44	1,11-1,86	0,005
Tabagismo atual	Não	1	-	-	1	-	-
	Sim	1,36	1,05-1,76	0,018	1,23	0,92-1,64	0,153
Contracepção	nenhum método	1	-	-	1	-	-
	qualquer método	1,68	1,26-2,23	<0,001	1,01	0,75-1,36	0,926
Nuliparidade	Não	1	-	-	1	-	-
	Sim	2,04	1,57-2,66	<0,001	1,11	0,80-1,55	0,516
Idade da sexarca	≥16 anos	1	-	-	1	-	-
	≤ 15 anos	1,49	1,17-1,92	0,001	0,95	0,72-1,26	0,767
Nº de parceiros sexuais	até 3 ( <i>lifetime</i> )	1	-	-	1	-	-
	mais de 3 ( <i>lifetime</i> )	1,84	1,45-2,33	<0,001	1,35	1,04-1,74	0,020

**APÊNDICE E** – Resultado de citologia segundo características sociodemográficas, autoavaliação de saúde, estilo de vida, saúde reprodutiva e comportamento sexual entre mulheres assistidas pela Estratégia Saúde da Família da unidade Parque Guarani, Juiz de Fora, MG

Variável	Categoria	Resultado da citologia				Total	
		normal		alterado		n*	%
		n*	%	n*	%		
Faixa etária	20-24 anos	91	13,23	13	24,07	104	14,02
	25-34 anos	194	28,20	22	40,74	216	29,11
	35-44 anos	193	28,05	12	22,22	205	27,63
	45-59 anos	210	30,52	7	12,96	217	29,25
Total		688	92,72	54	7,28	742	100
Estado civil	solteira	116	16,86	10	18,52	126	16,98
	casada	572	83,14	44	81,48	616	83,02
Ensino fundamental	Incompleto	316	46,54	22	41,51	338	46,17
	completo	363	53,54	31	58,49	394	53,83
Avaliação de saúde	Muito ruim a regular	304	44,19	22	40,74	326	43,94
	boa a muito boa	384	55,81	32	59,26	416	56,06
Consumo de álcool	Não (nunca)	441	64,10	29	53,70	470	63,34
	sim	247	35,90	25	46,30	272	36,66
Tabagismo atual	não	558	81,22	38	70,37	596	80,43
	sim	129	18,78	16	29,63	145	19,57
Contracepção	faz uso	474	68,90	42	77,78	516	69,54
	não faz uso	214	31,10	12	22,22	226	30,46
Nuliparidade	não	600	87,21	48	90,57	648	87,45
	sim	88	12,79	5	9,43	93	12,55
Idade da sexarca	<16 anos	152	22,62	12	22,22	164	22,59
	≥16 anos	520	77,38	42	77,78	562	77,41
Parceiros sexuais	≤3 ( <i>lifetime</i> )	480	73,06	33	63,46	513	72,36
	≥4 ( <i>lifetime</i> )	177	26,94	19	26,54	196	27,64

\*total de observações disponíveis para cada variável

**APÊNDICE F** – Resultados do teste de HPV e de citologia cervical segundo representatividade do epitélio no esfregaço entre mulheres assistidas pela Estratégia Saúde da Família da unidade Parque Guarani, Juiz de Fora, MG

Teste de HPV	Esfregaço com um epitélio			Esfregaço com $\geq 2$ epitélios			Total
	Citologia normal	Citologia alterada	Total (IC 95%)	Citologia normal	Citologia alterada	Total (IC 95%)	
Positivo	11 (8,87%)	1 (100%)	9,68% (5,10-16,29)	48 (8,84%)	20 (40,82%)	11,64% (9,16-14,49)	80 (11,29%)
Negativo	113 (91,13%)	0	-	495 (91,16%)	29 (59,18%)	-	637 (88,71%)
Total	124 (99,20%)	1 (0,80%)	-	543 (91,72%)	49 (8,28%)	-	717 (100%)

## ANEXO A – Nomenclatura dos laudos de colposcopia, IFCPC 2011

**Nomenclatura IFCPC 2011<sup>1</sup>**  
**Aceita no Congresso Mundial do Rio em 5 de Julho de 2011**  
 Presidente do Comitê de Nomenclatura: Dr. Jacob Bornstein

Terminologia colposcópica do colo uterino IFCPC 2011 <sup>1</sup>			
Avaliação Geral	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Colposcopia adequada ou inadequada (especificar o motivo sangramento, inflamação, cicatriz, etc)</li> <li>•Visibilidade da junção escamocolunar: completamente visível, parcialmente visível e não visível</li> <li>•Zona de transformação Tipo 1, 2 ou 3</li> </ul>		
Achados colposcópicos normais	Epitélio escamoso original <ul style="list-style-type: none"> <li>•Maduro</li> <li>•Atrófico</li> </ul> Epitélio colunar <ul style="list-style-type: none"> <li>•Ectopia</li> </ul> Epitélio escamoso metaplásico <ul style="list-style-type: none"> <li>•Cistos de Naboth</li> <li>•Orifícios (glândulas) abertos</li> </ul> Decidua na gravidez		
Achados colposcópicos anormais	Princípios gerais	Localização da lesão : Dentro ou fora da ZT e de acordo com a posição do relógio Tamanho da lesão :Número de quadrantes do colo uterino envolvidos pela lesão e tamanho da lesão em porcentagem do colo uterino	
	Grau 1 (Menor)	Epitélio acetobranco tênue, de borda irregular ou geográfica	Mosaico fino, Pontilhado fino
	Grau 2 (Maior)	Epitélio acetobranco denso, Acetobranqueamento de aparecimento rápido, orifícios glandulares espessados	Mosaico grosseiro, Pontilhado grosseiro Margem demarcada, Sinal da margem interna Sinal da crista (sobrelevado)
	Não específico	Leucoplasia (queratose, hiperqueratose), erosão, captação da solução de lugol: positiva (corado) ou negativa (não corado) (teste de Schiller negativo ou positivo)	
Suspeita de lesão	Vasos atípicos Sinais adicionais: vasos frágeis, superfície irregular, lesão exofítica, necrose, ulceração (necrótica), neoplasia tumoral/grosseira.		
Miscelânea	Zona de transformação congênita, condiloma, pólipos (ectocervical/endocervical), inflamação, estenose, anomalia congênita, seqüela pós-tratamento, endometriose.		

<sup>1</sup>Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Torne A, Walker P. 2011 IFCPC colposcopic nomenclature. In preparation

ANEXO B – Instrumento de coleta de dados

# PESQUISA SOBRE SAÚDE DA MULHER

## Juiz de Fora, Minas Gerais

### 2010





**A. Dados de identificação**

Horário de Início \_\_ \_\_ : \_\_ \_\_

Neste módulo, vamos lhe perguntar sobre seus dados pessoais. Lembramos que estes dados são confidenciais.

*Entrevistador: preencha atentamente os seguintes dados, preferentemente, copie do documento ou do prontuário, use sempre LETRA DE IMPRENSA.*

*Atenção: todas as perguntas podem ser formuladas usando você ou a sra (sra/você), use dependendo da idade da entrevistada.*

A1	Qual a sua data de nascimento?	____/____/____
A2	Qual a sua idade?	____ anos
A3	Qual é o nome completo da sua mãe? <i>[Use sempre letra de imprensa]</i>	_____
A4	Qual é seu endereço?	_____
A5	Bairro?	_____
A6	Município?	_____
A7	CEP?	____-____-____
A8	Número do cartão SUS?	____
A9	Número do CPF?	____-____
A10	Telefone Fixo?	____-____
A11	Telefone celular?	____-____
A12	Tem algum telefone onde pode receber recado?	____-____
A13	Pode me dizer o nome da pessoa do contato para o recado?	_____

## B. Características Sócio-Demográficas

Neste módulo, vamos lhe perguntar sobre as suas características socioeconômicas, como grau de escolaridade, situação de trabalho e renda familiar.

B1	Qual o seu estado conjugal?	1. Nunca foi casado(a)	
		2. Casado(a) ou vive com companheiro(a)	
		3. Separado(a) ou divorciado(a)	
		4. Viúvo(a)	
B2	Qual o seu grau de instrução?	1. Analfabeto/Menos de um ano de instrução	
		2. Elementar Incompleto	
		3. Elementar Completo e Fundamental Incompleto	
		4. Fundamental Completo e Ensino Médio Incompleto	
		5. Ensino Médio Completo e Superior Incompleto	
		6. Superior Completo ou mais	
B3	Quantos anos completos de estudo (com aprovação) a sra/você têm?	___ ___ anos	
B4	Qual é a sua cor (raça)? <i>[Entrevistador: Leia as opções para a entrevistada]</i>	1. Branca	
		2. Negra	
		3. Amarela	
		4. Parda	
		5. Indígena	
B5	Qual é a sua Religião?		
B6	A sra/você trabalha ou trabalhava? <i>[Trabalho em atividade diferente aos afazeres domésticos]</i>	1. Trabalha atualmente (inclui estágio remunerado). ⇒ Qual a sua renda: R\$ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____	Se 1: Ir para B8  Se 4: Ir para B10
		2. Trabalha, mas não está em atividade atualmente	
		3. Já trabalhou, mas não trabalha mais	
		4. Nunca trabalhou em atividade diferente aos afazeres domésticos	
B7	Há quanto tempo a sra/você está sem trabalho ou não está em atividade?	_____ _____ _____  dias    ____ ____  meses    _____ _____ _____  anos	
B8	Com que idade a sra/você começou a trabalhar?	_____ _____  anos	
B9	Qual é (era) sua principal ocupação no trabalho? <i>[Atenção: usar o verbo no tempo correto, segundo situação de trabalho atual ou passado]</i>	_____	<i>[Anotar a ocupação]</i>

Agora vamos lhe fazer perguntas relacionadas a seu domicílio e a renda familiar.

B10	Quantas pessoas moram na mesma residência junto com a sra/você (contando a sra)?		_ _  número total de pessoas	
B11.	Qual o rendimento mensal <b>total</b> da sua família, ou seja, somando os rendimentos de todas as pessoas que moram com a sra, (contando com o da sra, se tiver)? R\$  _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _			
B11.1	A sra/você pode me dizer o rendimento mensal segundo a fonte? [Entrevistador: leia as opções de fonte de rendimento para a entrevistada, preencha com o valor em reais (R\$) do rendimento mensal informado, com "0" quando não tiver rendimento no item, com "R" quando não quiser informar e com "NS" quando não souber]			
	<b>Fontes de Renda</b>		<b>Número de pessoas</b>	<b>Valor em reais (R\$)</b>
B11.2	Trabalho (inclui estágio)	Quantos com carteira assinada?  _ _	_ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
B11.3	Seguro desemprego		_ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
B11.4	Aposentadoria		_ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
B11.5	Pensão		_ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
B11.6	BPC - Renda Mensal Vitalícia (Amparo Assistencial ao Deficiente e ao Idoso)		_ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
B11.7	Venda de produtos		_ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
B11.8	Aluguel		_ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
B11.9	Doação de não-morador do domicílio		_ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
B11.10	Doação de igrejas/ONG/ instituições filantrópicas		_ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
B11.11	Rendimentos de aplicações ou cadernetas de poupança		_ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
B11.12	Bolsa Família		_ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
B11.13	Cartão alimentação		_ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
B11.14	Outra fonte ⇒ Qual _____		_ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

No seu domicílio, qual o número de:

B12	Cômodos? (São considerados cômodos os quartos, inclusive de serviço, e salas do seu domicílio)	□□□	
B13	Tem banheiros dentro da casa (inclusive de serviço)?	1. Sim	Quantos? □□□
		2. Não	
B14	Qual o material que predomina na construção das paredes externas do seu domicílio?	1. Alvenaria	
		2. Madeira aparelhada	
		3. Taipa não revestida ou barro	
		4. Madeira aproveitada	
		5. Outro (especifique): _____	
B15	Este domicílio tem água canalizada para pelo menos um cômodo?	1. Sim	2. Não
B16	Qual é a fonte principal da água canalizada para os moradores deste domicílio?	1. Rede geral de distribuição	
		2. Poço ou nascente	
		3. Outro (especifique): _____	
B17	Qual o destino do lixo do seu domicílio?	1. É coletado regularmente	
		2. É queimado ou enterrado	
		3. Jogado no rio, mar, terreno, etc.	
		4. Outro (especifique): _____	
B18	De que forma é feito o escoadouro dos banheiros ou sanitários?	1. Rede coletora de esgoto ou pluvial	
		2. Fossa séptica ligada à rede coletora de esgoto ou pluvial	
		3. Fossa séptica não ligada à rede coletora de esgoto ou pluvial	
		4. Fossa rudimentar	
		5. Vala	
		6. Direto para rio ou lago	
		7. Outra (especifique): _____	

Por favor, indique quais destes bens existem no seu domicílio:

B19	Televisão a cores?	1. Sim. Quantos? _____	2. Não
B20	Geladeira?	1. Sim. Quantos? _____	2. Não
B21	Freezer? ( <i>independente ou segunda porta da geladeira</i> )	1. Sim. Quantos? _____	2. Não
B22	Rádio? ( <i>sem contar o do carro</i> )	1. Sim. Quantos? _____	2. Não
B23	Vídeo/DVD?	1. Sim. Quantos? _____	2. Não
B24	Máquina de lavar roupa (inclui tanquinho)?	1. Sim. Quantos? _____	2. Não
B25	Linha de telefone fixo?	1. Sim. Quantos? _____	2. Não
B26	Linha de telefone celular?	1. Sim. Quantos? _____	2. Não
B27	Computador?	1. Sim. Quantos? _____	2. Não
B28	Forno micro-ondas?	1. Sim. Quantos? _____	2. Não
B29	Carro?	1. Sim. Quantos? _____	2. Não
B30	Em sua casa, trabalha algum(a) empregado(a) doméstico(a) mensalista?	1. Sim, _____ empregados(as)	2. Não

**C. Apoio Social** As próximas perguntas são sobre aspectos da sua vida com a família, amigos e algumas atividades em grupo

C1	Com quantos familiares ou parentes a sra/você se sente à vontade e pode falar sobre quase tudo?	_____ parentes	0. Nenhum
C2	Com quantos amigos a sra/você se sente à vontade e pode falar sobre quase tudo? (sem considerar os familiares ou parentes)	_____ amigos	0. Nenhum
C3	Nos últimos 12 meses, com que frequência a sra/você participou de atividades esportivas em grupo (futebol, vôlei, basquete, outros) ou atividades artísticas em grupo (grupo musical, coral, artes plásticas, outras)?	1. Mais de uma vez por semana	
		2. Uma vez por semana	
		3. De 2 a 3 vezes por mês	
		4. Algumas vezes no ano	
		5. Uma vez no ano	
		6. Nenhuma vez	
C4	Nos últimos 12 meses, com que frequência a sra/você participou de reuniões de associações de moradores ou funcionários, sindicatos, partidos ou entidades estudantis?	1. Mais de uma vez por semana	
		2. Uma vez por semana	
		3. De 2 a 3 vezes por mês	
		4. Algumas vezes no ano	
		5. Uma vez no ano	
		6. Nenhuma vez	
C5	Nos últimos 12 meses, com que frequência a sra/você participou de trabalho voluntário não remunerado, em organizações não-governamentais (ONGs), de caridade, ou outras?	1. Mais de uma vez por semana	
		2. Uma vez por semana	
		3. De 2 a 3 vezes por mês	
		4. Algumas vezes no ano	
		5. Uma vez no ano	
		6. Nenhuma vez	
C6	Nos últimos 12 meses, com que frequência a sra/você compareceu a cultos ou atividades da sua religião ou de outra religião? (sem contar com situações como casamento, batizado, ou enterro)	1. Mais de uma vez por semana	
		2. Uma vez por semana	
		3. De 2 a 3 vezes por mês	
		4. Algumas vezes no ano	
		5. Uma vez no ano	
		6. Nenhuma vez	

### D. Auto-Avaliação do Estado de Saúde

As perguntas deste módulo são sobre sua saúde em geral, tanto sobre sua saúde física como sua saúde mental.

D1	Em geral, como a sra/você avalia a sua saúde?	1. Muito boa
		2. Boa
		3. Regular
		4. Ruim
		5. Muito ruim
D2	Em geral, que grau de dificuldade física a sra/você tem com as suas atividades habituais, como atividades no trabalho, domésticas ou atividades de rotina?  <i>[Entrevistador: dificuldade física como subir escada, se abaixar e etc..]</i>	1. Nenhum
		2. Leve
		3. Médio
		4. Intenso
		5. Muito intenso ou não consegue realizar
D3	Em geral, que grau de dificuldade mental a sra/você tem com as suas atividades habituais, como atividades no trabalho, domésticas ou atividades de rotina?	1. Nenhum
		2. Leve
		3. Médio
		4. Intenso
		5. Muito intenso ou não consegue realizar

<b>D4</b>	Nos últimos 12 meses a sra/você procurou atendimento nesta UAPS?	1. Sim. Quantas vezes? _____	2. Não	<b>Se 2: Ir para D6</b>
<b>D5</b>	Por qual motivo procurou o atendimento?	1. Ficou doente ou teve um problema de saúde 2. Teve acidente ou lesão 3. Teve problema odontológico 4. Para continuar tratamento ou reabilitação 5. Para fazer pré-natal 6. Para exames médicos periódicos 7. Para exames laboratoriais ou exames complementares de diagnóstico 8. Para vacinação 9. Para outros atendimentos preventivos (preventivo ginecológico, exame de mama, pedido de mamografia) 10. Para pedir atestado de saúde 11. Para marcar consulta com especialista 12. Para obter medicamento 13. Outro (especifique): _____		
<b>D6</b>	Procurou em outro lugar?	1. Sim. Qual? _____	2. Não	

## E. Estilo de Vida

As perguntas deste módulo são sobre o seu estilo de vida, como hábitos de alimentação, prática de atividade física, e uso de bebidas alcoólicas e fumo

E1	Quanto tempo faz que a sra/você se pesou pela última vez?	1. Menos de 1 semana 2. Entre 1 semana e menos de 1 mês 3. Entre 1 mês e menos de 6 meses 4. 6 meses ou mais atrás		
E2	A sra/você sabe seu peso? <i>(mesmo que seja valor aproximado)</i>	____, ____ kg	888. Não sabe	
E3	A sra/você lembra qual era seu peso aproximado por volta dos 20 anos de idade? <i>[Entrevistador: se a entrevistada tiver 20 anos não formule esta pergunta]</i>	Sim, qual? ____ , ____ kg	888. Não lembra/Não sabe	999. NSA. Não se aplica <i>(tem 20 anos)</i>
E4	A sra/você sabe sua altura? <i>(mesmo que seja valor aproximado)</i>	____ m ____ cm	888. Não sabe	

As seguintes perguntas são sobre a sua alimentação.

E5	Em quantos dias da semana a sra/você costuma comer feijão?	____ dias por semana <i>(preencher de 1 a 7 dias)</i>	0. Nunca ou menos do que uma vez por semana	
E6	Em quantos dias da semana, a sra/você costuma comer salada de alface e tomate ou salada de qualquer outra verdura ou legume cru?	____ dias por semana <i>(preencher de 1 a 7 dias)</i>	0. Nunca ou menos do que uma vez por semana	Se 0: Ir para E8
E7	Em geral, quantas vezes por dia a sra/você come este tipo de salada?	1. 1 vez por dia 2. 2 vezes por dia 3. 3 vezes ou mais por dia		
E8	Em quantos dias da semana, a sra/você costuma comer verdura ou legume cozido, como couve, cenoura, chuchu, berinjela, abobrinha? <i>(sem contar batata, mandioca ou inhame)</i>	____ dias por semana <i>(preencher de 1 a 7 dias)</i>	0. Nunca ou menos do que uma vez por semana	Se 0: Ir para E10

E9	Em geral, quantas vezes por dia a sra/você come verdura ou legume cozido?	1. 1 vez por dia		
		2. 2 vezes por dia		
		3. 3 vezes ou mais por dia		
E10	Em quantos dias da semana a sra/você costuma comer carne vermelha (boi, porco, cabrito)?	_____ dias por semana (preencher de 1 a 7dias)	0. Nunca ou menos do que uma vez por semana	Se 0: Ir para E12
E11	Quando a sra/você come carne vermelha, a sra/você costuma:	1. Tirar o excesso de gordura visível	2. Comer com a gordura	
E12	Em quantos dias da semana a sra/você costuma comer frango/galinha?	_____ dias por semana (preencher de 1 a 7dias)	0. Nunca ou menos do que uma vez por semana	Se 0: Ir para E14
E13	Quando a sra/você come frango/galinha, a sra/você costuma:	1. Tirar a pele	2. Comer com a pele	
E14	Em quantos dias da semana a sra/você costuma tomar suco de frutas natural?	_____ dias por semana (preencher de 1 a 7dias)	0. Nunca ou menos do que uma vez por semana	Se 0: Ir para E16
E15	Em geral, quantos copos por dia a sra/você toma de suco de frutas natural?	1. 1 copo		
		2. 2 copos		
		3. 3 copos ou mais		
E16	Em quantos dias da semana a sra/você costuma comer frutas?	_____ dias por semana (preencher de 1 a 7dias)	0. Nunca ou menos do que uma vez por semana	Se 0: Ir para E18
E17	Em geral, quantas vezes por dia a sra/você come frutas?	1. 1 vez por dia		0. Nenhuma
		2. 2 vezes por dia		
		3. 3 vezes ou mais por dia		
E18	Em quantos dias da semana a sra/você costuma tomar refrigerante (ou suco artificial)?	_____ dias por semana (preencher de 1 a 7dias)	0. Nunca ou menos do que uma vez por semana	Se 0: Ir para E21
E19	Que tipo de refrigerante (ou suco artificial) a sra/você costuma tomar?	1. Normal		
		2. Diet/Light/Zero		
		3. Ambos		
E20	Quantos copos de refrigerante (ou suco artificial) a sra/você costuma tomar por dia (nos dias em que toma)?	_____ copos		

E21	Em quantos dias da semana a sra/você costuma tomar leite? ( <i>não vale leite de soja</i> )	_____ dias por semana ( <i>preencher de 1 a 7 dias</i> )	0. Nunca ou menos do que uma vez por semana	Se 0: Ir para E23
E22	Quando a sra/você toma leite, que tipo de leite costuma tomar?	1. Integral		
		2. Desnatado ou Semi-desnatado		
		3. Os dois tipos		
E23	Em quantos dias da semana a sra/você come presunto, mortadela ou salame?	_____ dias por semana ( <i>preencher de 1 a 7 dias</i> )	0. Nunca ou menos do que uma vez por semana	
E24	A sra/você costuma adicionar sal na comida pronta, no seu prato, sem contar a salada?	1. Não		
		2. Sim, sempre ou quase sempre		
		3. Sim, de vez em quando		

As seguintes perguntas são sobre o consumo de bebidas alcoólicas

E25	Com que frequência a sra/você costuma consumir alguma bebida alcoólica?	1. Não bebo nunca		Se 1: Ir para E30 Se 2: Ir para E29
		2. Menos de uma vez por mês		
		3. Uma vez ou mais por mês		
E26	Quantos dias por semana a sra/você costuma tomar alguma bebida alcoólica?	_____ dias por semana ( <i>preencher de 1 a 7 dias</i> )		
E27	Em geral, quantas doses de bebida alcoólica a sra/você consome por dia (nos dias em que bebe)? ( <i>1 dose de bebida alcoólica equivale a 1 lata de cerveja, 1 taça de vinho ou 1 dose de cachaça, whisky ou qualquer outra bebida alcoólica destilada</i> )	_____ doses por dia		
E28	Quantos anos a sra/você tinha quando começou a consumir bebidas alcoólicas?	_____ anos		
E29	Nos últimos 30 dias, a sra/você chegou a consumir 4 ou mais doses de bebida alcoólica em uma única ocasião?	1. Sim	2. Não	

As seguintes perguntas são sobre prática de atividade física no seu dia a dia.

E30	Nos últimos três meses, a sra/você praticou algum tipo de exercício físico ou esporte? <i>(não considere fisioterapia)</i>	1. Sim	2. Não	Se 2: Ir para E34
E31	Quantos dias por semana a sra/você costuma praticar exercício físico ou esporte?	_____ dias por semana <i>(preencher de 1 a 7 dias)</i>	0. Menos do que um dia por semana	Se 0: Ir para E34
E32	Qual o exercício físico ou esporte que a sra/você pratica com mais frequência? <i>[Entrevistador anotar apenas o primeiro citado (mais freqüente)]</i>	_____		
E33	Em geral, no dia em que faz este exercício físico ou esporte quanto tempo dura?	_____ horas _____ minutos		
E34	No desempenho das suas atividades de rotina, quantos dias por semana a sra/você faz alguma atividade que envolva deslocamento a pé ou bicicleta? <i>(tais como ir a algum curso, escola, trabalho ou clube ou levar alguém em algum curso, escola ou clube)</i>	_____ dias por semana <i>(preencher de 1 a 7 dias)</i>	0. Menos do que um dia por semana	Se 0: Ir para E36
E35	No dia que a sra/você faz esta atividade, quanto tempo a sra/você gasta no deslocamento a pé ou de bicicleta?	_____ horas _____ minutos		
E36	No desempenho das suas atividades de rotina, em quantos dias da semana a sra/você faz faxina pesada, carrega peso ou faz outra atividade que requer esforço físico intenso?	_____ dias por semana <i>(preencher de 1 a 7 dias)</i>	0. Nenhum dia	Se 0: Ir para E38
E37	Em geral, no dia que a sra/você faz esforço físico intenso no desempenho das suas atividades de rotina, quanto tempo dura esta atividade?	_____ horas _____ minutos		
E38	Em geral, quantas horas por dia a sra/você costuma ficar assistindo televisão?	_____ horas por dia	0. Não assisto televisão todo dia ou menos de uma hora por dia	

As seguintes perguntas são sobre fumo de cigarros ou de outros produtos do tabaco que são fumados tais como charuto, cigarrilha, cachimbo, cigarros de cravo (ou de Bali), cigarros indianos (ou bidis) e narguilé (ou cachimbos d'água). Por favor, não responda sobre produtos de tabaco que não fazem fumaça como rapé e fumo para mascar. Não considere, também, cigarros de maconha.

E41	Atualmente, a sra/você fuma?	1. Sim, diariamente		Se 1: Ir para E44
		2. Sim, menos que diariamente		
		3. Não fumo atualmente		
E42	E no passado, a sra/você fumou?	1. Sim, diariamente		Se 2 ou 3: Ir para E51
		2. Sim, menos que diariamente		
		3. Não, nunca fumei		
E43	Há quanto tempo a sra/você parou de fumar?	_____ anos	0. Há menos de um ano	Se 0: Ir para E45 Se diferente de 0: Ir para E49
E44	Durante os últimos 12 meses, a sra/você tentou parar de fumar?	1. Sim	2. Não	Se 2: Ir para E49
E45	Quando tentou parar de fumar, procurou tratamento com profissional de saúde?	1. Sim	2. Não	Se 2: Ir para E49
E46	A sra/você conseguiu o tratamento com profissional de saúde?	1. Sim	2. Não	Se 1: Ir para E48
E47	Porque a sra/você não conseguiu tratamento?	1. A consulta está marcada, mas ainda não foi		Ir para E50
		2. Tinha que esperar muito tempo		
		3. Não conseguiu marcar		
		4. Não sabia quem procurar ou aonde ir		
		5. Estava com dificuldades financeiras		
		6. O plano de saúde não cobria o tratamento		
		7. O serviço de saúde era muito distante		
		8. O horário de funcionamento do serviço de saúde era incompatível com as atividades de trabalho ou domésticas		
		9. Outro ( <i>especifique</i> ): _____		

E48	O tratamento para parar de fumar foi feito pelo SUS?	1. Sim	2. Não	
E49	Em geral, qual a quantidade de cigarros, charutos, cachimbo e outros produtos do tabaco a sra/você fuma (fumava) por dia? [Atenção: usar o verbo no tempo correto, segundo situação de fumo atual ou passado]			
	a. Cigarros?	_____ por dia	0. Nenhum ou menos que um por dia	
	b. Charutos?	_____ por dia	0. Nenhum ou menos que um por dia	
	c. Cachimbo?	_____ por dia	0. Nenhum ou menos que um por dia	
	d. Outro? (especifique): _____	_____ por dia	0. Nenhum ou menos que um por dia	
E50	Que idade a sra/você tinha quando começou a fumar cigarro regularmente?	_____ anos		
E51	Alguma das pessoas que mora com a sra/você costuma fumar dentro de casa?	1. Sim	2. Não	Se 2: Ir para E53
E52	Com que frequência alguém fuma dentro da sua casa?	1. Nunca		
		2. Menos que diariamente		
		3. Diariamente		
E53	A sra/você costuma ficar em algum ambiente (como escola, trabalho, grupo de amigos) onde há pessoas fumando?	1. Sim	2. Não	Se 2: Ir para o próximo módulo
E54	Com que frequência a sra/você costuma ficar nesse ambiente?	1. Nunca		
		2. Menos que diariamente		
		3. Diariamente		

## F. Morbidade

As perguntas deste módulo são sobre doenças crônicas e infecciosas. Vamos fazer perguntas sobre diagnóstico de doenças, uso dos serviços de saúde e tratamento dos problemas.

F1	Quando foi a última vez que a sra/você teve sua pressão arterial medida?	1. Há menos de 6 meses		Se 6: Ir para F21
		2. Entre 6 meses menos de 1 ano		
		3. Entre 1 ano e menos de 2 anos		
		4. Entre 2 anos e menos de 3 anos		
		5. 3 anos ou mais		
		6. Nunca		
F2	Algum médico já lhe deu o diagnóstico de hipertensão arterial (pressão alta)?	1. Sim		Se 2 ou 3: Ir para F21
		2. Apenas durante a gravidez		
		3. Não		
F3	Há quanto tempo foi o primeiro diagnóstico de hipertensão (pressão alta)?	_____ anos	0. Menos de um ano	
F4	A sra/você visita o médico/serviço de saúde regularmente por causa da hipertensão?	1. Não		Se 3: Ir para F6
		2. Não, só quando tem algum problema		
		3. Sim		
F5	Qual o principal motivo da sra/você não visitar o médico/serviço de saúde regularmente por causa da hipertensão?	1. O serviço de saúde é muito distante		
		2. O tempo de espera no serviço de saúde é muito grande		
		3. Tem dificuldades financeiras		
		4. Não acha necessário		
		5. O horário de funcionamento do serviço de saúde é incompatível com suas atividades de trabalho ou domésticas		
		6. O plano de saúde não cobre as consultas		
		7. Não sabe quem procurar ou aonde ir		
		8. Outro ( <i>especifique</i> ): _____		

F6	O que a sra/você faz atualmente por causa da hipertensão?		
	a. Dieta	1. Sim	2. Não
	b. Prática de atividade física	1. Sim	2. Não
	c. Toma medicamentos	1. Sim	2. Não
	d. Outro ( <i>especifique</i> ): _____	1. Sim	2. Não
F7	Quando foi a última vez que a sra/você recebeu assistência de saúde por causa da hipertensão arterial?	1. Há menos de 6 meses	
		2. Entre 6 meses e menos de 1 ano	
		3. Entre 1 ano e menos de 2 anos	
		4. Entre 2 anos e menos de 3 anos	
		5. 3 anos ou mais atrás	
		6. Nunca recebeu	
F8	Na última vez que recebeu assistência de saúde para hipertensão, o atendimento foi feito pelo SUS?	1. Sim	2. Não
F9	Qual foi o serviço de saúde em que a sra/você recebeu atendimento? (nome do serviço)	_____	888. Não sabe
F10	Em algum dos atendimentos para hipertensão, algum médico ou outro profissional de saúde lhe deu alguma dessas recomendações?		
	a. Manter uma alimentação saudável (com frutas e vegetais)	1. Sim	2. Não
	b. Manter o peso adequado	1. Sim	2. Não
	c. Ingerir menos sal	1. Sim	2. Não
	d. Praticar atividade física regular	1. Sim	2. Não
	e. Não fumar	1. Sim	2. Não
	f. Não beber em excesso	1. Sim	2. Não
	g. Outro ( <i>especifique</i> ): _____	1. Sim	2. Não

Se 6: Ir para F17

F11	Em algum dos atendimentos para hipertensão arterial foi pedido algum exame?			
	a. Exame de sangue (colesterol, glicemia, triglicerídeos)	1. Sim	2. Não	
	b. Exame de urina	1. Sim	2. Não	
	c. Exame gráfico (eletrocardiograma)	1. Sim	2. Não	
	d. Teste de esforço	1. Sim	2. Não	
	e. Outro ( <i>especifique</i> ): _____			
	f. Não foi pedido nenhum exame			Se f: Ir para F14
F12	A sra/você fez todos os exames solicitados?	1. Sim	2. Não	Se 1: Ir para F14
F13	Qual o principal motivo da sra/você não ter feito todos os exames solicitados?	1. O exame está marcado, mas ainda não fez		
		2. Não achou necessário		
		3. Não conseguiu marcar		
		4. O tempo de espera no laboratório ou serviço de saúde era muito grande		
		5. Estava com dificuldades financeiras		
		6. O laboratório ou serviço de saúde era muito distante		
		7. O horário de funcionamento do laboratório ou serviço de saúde era incompatível com as suas atividades de trabalho ou domésticas		
		8. O plano de saúde não cobria todos os exames solicitados		
		9. Não sabia onde realizar os exames		
		10. Outro ( <i>especifique</i> ): _____		
F14	Em algum dos atendimentos para hipertensão arterial, houve encaminhamento para alguma consulta com um cardiologista ou outro médico especialista?	1. Sim	2. Não	Se 2: Ir para F17
F15	A sra/você foi a todas as consultas com o médico especialista?	1. Sim	2. Não	Se 1: Ir para F17

F16	Qual o principal motivo da sra/você não ter ido a todas as consultas com o médico especialista?	1. A consulta está marcada, mas ainda não foi		
		2. Não conseguiu marcar		
		3. Não achou necessário		
		4. O tempo de espera no serviço de saúde era muito grande		
		5. Não sabia quem procurar ou aonde ir		
		6. Estava com dificuldades financeiras		
		7. O plano de saúde não cobria a consulta		
		8. O serviço de saúde era muito distante		
		9. O horário de funcionamento do serviço de saúde era incompatível com as atividades de trabalho ou domésticas		
		10. Outro ( <i>especifique</i> ): _____		
F17	A sra/você tem ou teve alguma destas complicações por causa da pressão alta?			
	a. Angina	1. Sim	2. Não	
	b. Infarto	1. Sim	2. Não	
	c. AVC	1. Sim	2. Não	
	d. Insuficiência cardíaca	1. Sim	2. Não	
	e. Outro problema circulatório	1. Sim	2. Não	
	f. Problema nos rins	1. Sim	2. Não	
	g. Outra ( <i>especifique</i> ): _____			
h. Não teve complicações				
F18	Alguma vez a sra/você se internou por causa da hipertensão ou de alguma complicação desse problema de saúde?	1. Sim, _____ vezes	2. Não	Se 2: Ir para F20
F19	Há quanto tempo foi a última internação por causa da hipertensão ou de alguma complicação?	1. Há menos de 6 meses 2. Entre 6 meses e menos de 1 ano 3. Entre 1 ano e menos de 2 anos 4. Entre 2 anos e menos de 3 anos 5. 3 anos ou mais atrás		

F20	Em geral, em que grau a hipertensão ou alguma complicação da hipertensão limita as suas atividades habituais?	1. Não limita				
		2. Um pouco				
		3. Moderadamente				
		4. Intensamente				
		5. Muito intensamente				
F21	A sra/você tem ou teve algumas das doenças abaixo? <i>[Entrevistador: leia todas as opções de doenças para a entrevistada, se afirmativo, pergunte há quanto tempo foi o diagnóstico e quanto essa doença limita suas atividades habituais]</i>	1. Não	2. Sim, há quanto tempo foi o diagnóstico?		3. Em geral, em que grau esta doença limita suas atividades habituais? 1. Não limita 2. Um pouco 3. Moderadamente 4. Intensamente 5. Muito intensamente	
	a. Diabetes?	<input type="checkbox"/>	_____ anos	0. Menos de 1 ano	<input type="checkbox"/>	CID [para o codificador]  _ _ _ _
	b. E infarto, derrame ou acidente vascular cerebral (AVC)?	<input type="checkbox"/>	_____ anos	0. Menos de 1 ano	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _
	c. E colesterol alto?	<input type="checkbox"/>	_____ anos	0. Menos de 1 ano	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _
	d. E osteoporose (doença/fraqueza dos ossos)?	<input type="checkbox"/>	_____ anos	0. Menos de 1 ano	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _
	e. E artrite?	<input type="checkbox"/>	_____ anos	0. Menos de 1 ano	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _
	f. E problema de coluna, como dor crônica nas costas ou no pescoço, lombalgia, dor ciática, problemas nas vértebras ou disco?	<input type="checkbox"/>	_____ anos	0. Menos de 1 ano	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _
	g. E hepatite?	<input type="checkbox"/>	_____ anos	0. Menos de 1 ano	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _
	h. E asma ou bronquite asmática?	<input type="checkbox"/>	_____ anos	0. Menos de 1 ano	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _
	i. E tuberculose?	<input type="checkbox"/>	_____ anos	0. Menos de 1 ano	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _
	j. E depressão?	<input type="checkbox"/>	_____ anos	0. Menos de 1 ano	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _
	k. E doença mental, como esquizofrenia, transtorno bipolar ou psicose?	<input type="checkbox"/>	_____ anos	0. Menos de 1 ano	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _
	l. E outra doença crônica, física ou mental, ou doença de longa duração (de mais de 6 meses de duração)? ↓ Qual _____	<input type="checkbox"/>	_____ anos	0. Menos de 1 ano	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _

Agora vamos lhe perguntar sobre os medicamentos de uso contínuo.

[Entrevistador: Se a entrevistada não referiu nenhuma doença (incluindo hipertensão), vá para o próximo módulo]

F22	Para algumas das doenças que a sra/você referiu, a sra/você utiliza medicamentos de uso contínuo? <i>[Entrevistador: Verificar consistência com a questão F6 sobre uso de medicamento para hipertensão. Se a entrevistada respondeu que usa medicamentos, ela deverá responder sim]</i>	1. Sim	2. Não		Se 2: Ir para F25
F23	Todos os medicamentos de uso contínuo que a sra/você utiliza foram prescritos por médico?	1. Sim, todos	2. Não, nem todos	3. Nenhum foi prescrito por médico	
F24	Como a sra/você obtém os medicamentos de uso contínuo?				No caso de um dos itens ser respondido com 1, não pergunte os próximos itens: Ir para F25
	a. Gratuitamente em serviços públicos de saúde	1. Todos	2. Alguns	3. Nenhum	
	b. Compra no programa de farmácia popular	1. Todos	2. Alguns	3. Nenhum	
	c. Compra na farmácia	1. Todos	2. Alguns	3. Nenhum	
	d. São dados pelo médico	1. Todos	2. Alguns	3. Nenhum	
	e. São dados por amigos, vizinhos, parentes	1. Todos	2. Alguns	3. Nenhum	
	f. Em entidades filantrópicas, igreja, ONG	1. Todos	2. Alguns	3. Nenhum	
F25	Nas últimas duas semanas, a sra/você fez uso de algum medicamento para dormir?	1. Sim	2. Não		Se 2: Ir para F28
F26	Nas últimas duas semanas, por quantos dias usou o medicamento para dormir?	_____ dias ( <i>preencher de 1 a 14</i> )			
F27	O medicamento que a sra/você usa para dormir foi prescrito por médico?	1. Sim	2. Não		

Agora vamos falar sobre alguns problemas que podem ter lhe incomodado nos últimos dias.

Durante as últimas 2 semanas, com que frequência a sra/você foi incomodada por qualquer um dos problemas abaixo?		Nenhuma vez (0)	Vários dias (1)	Mais da metade dos dias (2)	Quase todos os dias (3)
F28	Dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo, ou dormir mais do que de costume	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F29	Se sentir cansada ou com pouca energia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F30	Pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F31	Dificuldade para se concentrar nas coisas, como ler o jornal ou ver televisão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F32	Falta de apetite ou comendo demais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F33	Lentidão para se movimentar ou falar, a ponto das outras pessoas perceberem? Ou o oposto – estar tão agitada ou irrequieta que você fica andando de um lado para o outro muito mais do que de costume	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F34	Se sentir “para baixo”, deprimida ou sem perspectiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F35	Se sentir mal consigo mesma — ou achar que você é um fracasso ou que decepcionou sua família ou você mesma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F36	Pensar em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total do pontos [para o codificador]		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[Entrevistador: Somente para as mulheres que assinalaram algum dos problemas acima]					
F36a	Em geral, em que grau os problemas acima limitaram as suas atividades habituais (problemas para realizar seu trabalho, tomar conta das coisas em casa ou para se relacionar com as pessoas)?	Nenhuma Dificuldade <input type="checkbox"/>	Alguma Dificuldade <input type="checkbox"/>	Muita Dificuldade <input type="checkbox"/>	Extrema Dificuldade <input type="checkbox"/>

Se todas as respostas = “0” ir para F37

**Agora vamos falar sobre história de doenças na família**

[Entrevistador: considere apenas os parentes consanguíneos (sogra/o, cunhada/o, enteada/o, madrasta/padrasto não devem ser considerados neste bloco de perguntas)]

F37	Algum parente seu tem ou teve algumas das doenças abaixo?	Não	Sim, quem?		
	a. Hipertensão arterial	<input type="checkbox"/>	_____		
	b. Diabetes:	<input type="checkbox"/>	_____		
	c. Outra doença, qual _____	<input type="checkbox"/>	_____		
	_____	<input type="checkbox"/>	_____		
F38	Algum parente seu teve câncer de mama?	Não	Sim, quem?		Idade do diagnóstico
		<input type="checkbox"/>	_____		____ ____  anos
		<input type="checkbox"/>	_____		____ ____  anos
		<input type="checkbox"/>	_____		____ ____  anos
<input type="checkbox"/>	_____		____ ____  anos		
F39	Algum parente seu teve outro tipo de câncer na família?	Não	Sim, quem?	Que tipo?	Idade do diagnóstico
		<input type="checkbox"/>	_____	_____	____ ____  anos
		<input type="checkbox"/>	_____	_____	____ ____  anos
		<input type="checkbox"/>	_____	_____	____ ____  anos
<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	____ ____  anos	

Agora vamos falar sobre os serviços de saúde que recebe no seu domicílio:

F40	Com que frequência o seu domicílio recebe uma visita de algum agente comunitário ou profissional de saúde?	1. Mensalmente		Se 5 ou 6: Ir para o próximo módulo
		2. A cada dois meses		
		3. Duas a quatro vezes por ano		
		4. Uma vez por ano		
		5. O domicílio foi cadastrado há menos de 2 meses.		
		6. Nunca recebeu		
		7. Não sabe informar		
F41	Nos últimos 12 meses, que tipos de cuidados os moradores do seu domicílio receberam?			
	a. Perguntas sobre problemas de saúde dos moradores	1. Sim	2. Não	
	b. Orientações para os adultos sobre comportamentos saudáveis (como não fumar, controlar o peso, comer frutas e vegetais, não beber excessivamente)	1. Sim	2. Não	
	c. Orientações sobre como cuidar dos dentes e gengivas	1. Sim	2. Não	
	d. Orientações sobre cuidados de saúde infantil (como soro caseiro em caso de desidratação infantil, aleitamento materno, suplementação alimentar, etc.)	1. Sim	2. Não	999. NSA <i>Não se aplica: Não há crianças no domicílio.</i>
	e. Acompanhamento do desenvolvimento das crianças do domicílio (medidas de peso e altura)	1. Sim	2. Não	999. NSA
	f. Verificação do cartão de vacinação das crianças do domicílio	1. Sim	2. Não	999. NSA
	g. Outro tipo	⇒ Qual	_____	

## G. Saúde da Mulher

Neste módulo, vamos fazer perguntas sobre a sua saúde, exames preventivos, reprodução e planejamento familiar.

G1	Com que idade a sra/você ficou menstruada pela primeira vez?	_____ anos	888. Não sabe	
G2	A sra/você ainda fica menstruada?	1. Sim	2. Não	Se 1: Ir para G11
G3	Com que idade a sra/você parou de menstruar?	_____ anos	888. Não sabe	
G4	Por qual motivo a sra/você não menstrua mais?	1. Menopausa natural		
		2. Outros tratamentos (hormônios, quimioterapia ou radiação)		
		3. Outro ( <i>especifique</i> ): _____		
G5	Alguma vez a sra/você fez tratamento hormonal para alívio dos sintomas da menopausa (com comprimidos, adesivos ou injeções)?	1. Sim, usa atualmente		Se 3: Ir para G8
		2. Sim, já usou, mas não usa mais		
		3. Não		
G6	Este medicamento foi prescrito por médico?	1. Sim	2. Não	
G7	Por quanto tempo faz ou fez uso do medicamento?	_____ anos	0. Menos de um ano	
G8	E fitoterápico, a sra/você já usou alguma vez para alívio dos sintomas da menopausa?	1. Sim, usa atualmente		Se 3: Ir para G11
		2. Sim, já usou, mas não usa mais		
		3. Não		
G9	O fitoterápico foi prescrito por médico?	1. Sim	2. Não	
G10	Por quanto tempo faz / fez uso do fitoterápico? [Atenção: usar o verbo no tempo correto, segundo situação de uso atual ou passado]	_____ anos	0. Menos de um ano	
G11	Quando foi a última vez que a sra/você fez um exame preventivo ginecológico?  [Atenção: se a não sabe sobre o exame explicar..]	1. Menos de 1 ano atrás		Se diferente de 5: Ir para G13
		2. De 1 ano a menos de 2 anos		
		3. De 2 anos a menos de 3 anos		
		4. 3 anos ou mais atrás		
		5. Nunca fez		

G12	Qual o principal motivo da sra/você nunca ter feito um exame preventivo? [Entrevistador: Pergunte primeiro e, se necessário, leia todas as opções para a entrevistada, pode marcar mais de uma]	1. Nunca teve relações sexuais	Ir para G23
		2. Não acha necessário	
		3. Nunca foi orientada para fazer o exame	
		4. Teve dificuldades para marcar consulta.	
		5. O tempo de espera no serviço de saúde é muito grande	
		6. O serviço de saúde é muito distante	
		7. Tem dificuldades financeiras	
		8. Tem dificuldades de transporte	
		9. O horário de funcionamento do serviço é incompatível com suas atividades de trabalho ou domésticas	
		10. O plano de saúde não cobre a consulta	
		11. Não sabe quem procurar ou aonde ir	
		12. Nunca antes escutou falar do exame	
		13. Outro (especifique): _____	
G13	A sra/você recebeu o resultado do último exame preventivo?	1. Sim, menos de 1 mês depois	Se 5 ou 6: Ir para G23
		2. Sim, entre 1 mês e menos de 3 meses depois	
		3. Sim, entre 3 meses e menos de 6 meses depois	
		4. Sim, 6 meses ou mais depois	
		5. Nunca recebi	
		6. Nunca fui buscar	
G14	A sra/você tem o resultado deste último exame preventivo? [Entrevistador: se a entrevistada, estiver com o exame peça para ver e anote a data, o resultado. Só devolva após preencher as questões G16 e G17]	1. Sim, estou com o exame neste momento. Data: ____/____/____; Resultado 1. Normal 2. Alterado (NIC)	Se 1 ou 3: Ir para G16
		2. Sim, mas não trouxe. Data: ____/____/____; Resultado 1. Normal 2. Alterado . Se alterado, usou algum medicamento ou pomada? 1. Sim 2. Não	
		3. Não tenho, ou não sei se tenho em casa	

G16	Na última vez que fez o exame preventivo, o atendimento foi feito pelo SUS?	1. Sim	2. Não	
G17	Qual foi o serviço de saúde em que a sra/você realizou o último preventivo? (nome do serviço)	_____	888. Não sabe	
G18	Após receber o resultado do exame, a sra/você foi encaminhada para consulta com médico especialista?	1. Sim	2. Não	Se 2: Ir para G23
G19	A sra/você foi à consulta com o especialista?	1. Sim	2. Não	Se 1: Ir para G21
G20	Qual o principal motivo da sra/você não ter ido à consulta com o especialista?	1. A consulta está marcada, mas ainda não foi		Ir para G23
		2. O tempo de espera no serviço de saúde era muito grande		
		3. Não conseguiu marcar		
		4. Não achou necessário		
		5. Não sabia quem procurar ou aonde ir		
		6. Estava com dificuldades financeiras		
		7. O plano de saúde não cobria a consulta		
		8. O serviço de saúde era muito distante		
		9. O horário de funcionamento do serviço de saúde era incompatível com as atividades de trabalho ou domésticas		
		10. Outro ( <i>especifique</i> ):		
G21	Qual foi o serviço de saúde em que a sra/você se consultou com o especialista? (nome do serviço)	_____	888. Não sabe	
G22	Quando foi a última vez que a sra/você se consultou com o especialista (data)? [Atenção: anote a data caso a entrevistada lembre a data (pelo menos o ano)]	1. Menos de 1 ano atrás		
		2. De 1 ano a menos de 2 anos		
		3. De 2 anos a menos de 3 anos		
		4. 3 anos ou mais atrás		
		5. ____ / ____ / ____	888. Não sabe	

G23	Quando foi a última vez que um médico ou enfermeiro fez o exame clínico das suas mamas?	1. Menos de 1 ano atrás	
		2. De 1 ano a menos de 2 anos	
		3. De 2 anos a menos de 3 anos	
		4. 3 anos ou mais atrás	
		5. Nunca fez	
G24	Quando foi a última vez que a sra/você fez um exame de mamografia?	1. Menos de 1 ano atrás	Se diferente de 5: Ir para G26
		2. De 1 ano a menos de 2 anos	
		3. De 2 anos a menos de 3 anos	
		4. 3 anos ou mais atrás	
		5. Nunca fez	
G25	Qual o principal motivo da sra/você não ter feito o exame de mamografia?	1. Nunca solicitaram	Ir para G36
		2. O exame está marcado, mas ainda não fez	
		3. Não conseguiu marcar	
		4. Não achou necessário	
		5. O tempo de espera no serviço de saúde era muito grande	
		6. Estava com dificuldades financeiras	
		7. O serviço de saúde era muito distante	
		8. Teve dificuldades de transporte	
		9. O horário de funcionamento do serviço de saúde era incompatível com as suas atividades de trabalho e domésticas	
		10. O plano de saúde não cobria a mamografia	
		11. Não sabia onde realizar o exame	
		12. Outro ( <i>especifique</i> ): _____	
G26	A sra/você recebeu o resultado da última mamografia?	1. Sim, menos de 1 mês depois	Se 5 ou 6: Ir para G36
		2. Sim, entre 1 mês e menos de 3 meses depois	
		3. Sim, entre 3 meses e menos de 6 meses depois	
		4. Sim, 6 meses ou mais depois	
		5. Nunca recebi	
		6. Nunca fui buscar	

G27	A sra/você tem o resultado deste último da última mamografia?  [Entrevistador: se a entrevistada, estiver com o exame peça para ver e anote a data, o resultado. Só devolva após preencher as questões G30 e G31]	1. 1. Sim, estou com o exame neste momento. Data: ____/____/____; Resultado 1. Normal 2. Alterado		Se 1 ou 3: Ir para G29
		2. Sim, mas não trouxe. Data: ____/____/____; Resultado 1. Normal 2. Alterado		
		3. Não tenho, ou não sei se tenho em casa		
G29	Na última vez que fez a mamografia, o atendimento foi feito pelo SUS?	1. Sim	2. Não	
G30	Qual foi o serviço de saúde em que a sra/você realizou a última mamografia? (nome do serviço)	_____	888. Não sabe	
G31	Após receber o resultado da mamografia, a sra/você foi encaminhada para consulta com médico especialista?	1. Sim	2. Não	Se 2: Ir para G36
G32	A sra/você foi à consulta com o especialista?	1. Sim	2. Não	Se 1: Ir para G34
G33	Qual o principal motivo da sra/você não ter ido à consulta com o especialista?	1. A consulta está marcada, mas ainda não foi		Ir para G36
		2. O tempo de espera no serviço de saúde era muito grande		
		3. Não conseguiu marcar		
		4. Não achou necessário		
		5. Não sabia quem procurar ou aonde ir		
		6. Estava com dificuldades financeiras		
		7. O plano de saúde não cobria a consulta		
		8. O serviço de saúde era muito distante		
		9. O horário de funcionamento do serviço de saúde era incompatível com as atividades de trabalho ou domésticas		
		10. Outro (especifique): _____		

G34	Qual foi a unidade de saúde em que a sra/você se consultou com o especialista (nome do serviço)?	_____	888. Não lembra.
G35	Quando foi a última vez que a sra/você se consultou com o especialista (data)? [Atenção: anote a data caso a entrevistada lembre a data (pelo menos o ano)]	1. Menos de 1 ano atrás	
		2. De 1 ano a menos de 2 anos	
		3. De 2 anos a menos de 3 anos	
		4. 3 anos ou mais atrás	
		5. ____ / ____ / ____	888. Não sabe

As seguintes perguntas são sobre planejamento familiar e contracepção.

G36	Nos últimos 12 meses, a sra/você teve relações sexuais?	1. Sim	2. Não
G37	Nos últimos 12 meses, a sra/você participou de grupo de planejamento familiar?	1. Sim	2. Não
G38	A sra/você usa algum método para evitar a gravidez atualmente?	1. Sim	2. Não
G39	Que método para evitar a gravidez a sra/você usa atualmente?		
	a. Pílula	1. Sim	2. Não
	b. Tabela	1. Sim	2. Não
	c. Camisinha masculina	1. Sim	2. Não
	d. Camisinha feminina	1. Sim	2. Não
	e. Diafragma	1. Sim	2. Não
	f. DIU	1. Sim	2. Não
	g. Contraceptivo Injetável	1. Sim	2. Não
	h. Implantes (Norplant)	1. Sim	2. Não
	i. Creme/óvulo	1. Sim	2. Não
	j. Laqueadura	1. Sim	2. Não
	k. Pílula do dia seguinte (Contracepção de emergência)	1. Sim	2. Não
	l. Outro (especifique): _____		

Se 2: Ir para G40

## Agora vou lhe fazer perguntas sobre reprodução familiar

G40	A sra/você já ficou grávida?	1. Sim	2. Não	Se 2: Ir para o próximo módulo
G41	Com que idade a sra/você teve a sua primeira gravidez?	_____ anos	888. Não sabe	
G42	A sra/você já teve algum aborto?	1. Sim, quantos? _____	2. Não	Se 0: Ir para o próximo módulo
G43	Quantos partos a sra/você já teve?	_____ partos	0. Nenhum	
G44	Quantos partos foram cesarianas?	_____ cesarianas		
G45	Quantos filhos nasceram vivos?	_____ filhos vivos		
G46	Algum filho nasceu com peso menor que 2500g?	1. Sim, quantos? _____	2. Não	
G47	Algum filho nasceu vivo e morreu antes de completar 1 ano?	1. Não		
		2. Sim, com menos de 7 dias		
		3. Sim, entre 7 e 27 dias		
		4. Sim, com 28 dias e mais		
G48	Em que data foi o último parto?	____/____/____		

## H. Comportamento Sexual e Infecções Sexualmente Transmissíveis

Agora vamos fazer perguntas sobre comportamento sexual.

H1	Com que idade a sra/você teve a primeira relação sexual?	_____ anos		
H2	Quantos parceiros sexuais a sra/você teve no total, ao longo da sua vida?	_____ total ( <i>pele menos aproximado</i> )	888. Não sabe	
H3	Na sua primeira relação sexual, vocês usaram preservativo?	1. Sim	2. Não	
H4	Nos últimos 12 meses, a sra/você teve parceiros fixos ( <i>isto é, cônjuge, companheiro, namorado</i> )?	1. Sim. Quantos? _____	2. Não	999. NSA. Nos últimos 12 meses não teve relações sexuais (G36=2).
H5	Na última relação sexual com parceiro fixo, vocês usaram preservativo?	1. Sim	2. Não	
H6	Nos últimos 12 meses, nas relações sexuais com parceiros fixos, com que frequência vocês usaram preservativo?	1. Nunca		
		2. Menos da metade das vezes		
		3. Mais da metade das vezes		
		4. Todas as vezes		
H7	Nos últimos 12 meses, a sra/você teve parceiros casuais ( <i>isto é, paqueras, pessoas com quem "ficou"</i> )?	1. Sim. Quantos? _____	2. Não	999. NSA. Nos últimos 12 meses não teve relações sexuais (G36=2).
H8	Na última relação sexual com parceiro casual, vocês usaram preservativo?	1. Sim	2. Não	
H9	Nos últimos 12 meses, nas relações sexuais com parceiros casuais, com que frequência vocês usaram preservativo?	1. Nunca		
		2. Menos da metade das vezes		
		3. Mais da metade das vezes		
		4. Todas as vezes		

Se 2: Ir para H7  
Se 999 : Ir para H10

Se 2 ou 999: Ir para H10

Agora vamos fazer perguntas sobre as infecções sexualmente transmissíveis.

H10	Nos últimos 12 meses, a sra/você teve algum dos seguintes problemas na vagina ou no ânus?			Se todos iguais a 2: Ir para H13
	a. Feridas	1. Sim	2. Não	
	b. Bolhas	1. Sim	2. Não	
H11	Na última vez que a sra/você teve algum desses problemas, o que a sra/você fez?	1. Procurei um serviço de saúde		Se 2, 3 ou 4: Ir para H13
		2. Fui diretamente à farmácia		
		3. Me aconselhei com parente ou amigo(a) ou outra pessoa		
		4. Não fez nada		
H12	No último atendimento de saúde por este motivo, a sra/você recebeu alguma das seguintes orientações? <i>(Ler as opções).</i>			
	a. Usar regularmente preservativo	1. Sim	2. Não	
	b. Informar aos(as) parceiros(as)	1. Sim	2. Não	
	c. Fazer o teste de HIV	1. Sim	2. Não	
H13	A sra/você já fez algum teste de sífilis?	1. Sim, no pré-natal.		Se 3: Ir para H15
		2. Sim, mas não foi no pré-natal.		
H14	A sra/você poderia me dizer o resultado do teste de sífilis?	3. Não		
		1. Positivo		
		2. Negativo		
H15	A sra/você já fez algum teste de HIV, o vírus da aids?	3. Não quis informar		Se 3: Ir para o próximo módulo
		1. Sim, no pré-natal.		
		2. Sim, mas não foi no pré-natal.		
H16	A sra/você poderia me dizer o resultado do teste de HIV?	3. Não		
		1. Positivo		
		2. Negativo		
		3. Não quis informar		

Horário de Término \_\_\_\_ : \_\_\_\_

[Entrevistador: agradeça mais uma vez pela participação e informe o seguinte passo, antes da coleta do exame: verificação da pressão arterial o peso e a sua altura]

### I. DADOS AFERIDOS

Agora vamos verificar a sua pressão arterial o peso e a sua altura,

I1	Pressão arterial?	_____ mmh
I2	Peso?	_____, _____ kg
I3	Altura?	_____ m _____ cm
I4	Circunferência abdominal?	_____ cm

**FIM**

**MUITO OBRIGADO!**

Nome do entrevistador	_____
Nome do Aferidor	_____
Nome do codificador	_____
Nome do digitador	_____
	_____

Resultado de exames referentes às questões:

G14	Preventivo: 1. Normal 2. Alterado	Anote o resultado:
G27	Mamografia: 1. Normal 2. Alterada	Anote o resultado: