



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE COMUNITÁRIA
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA

FILOMENA BOAVENTURA SITOE

**FATORES DE RISCO PARA LESÕES CERVICAIS E CÂNCER CERVICAL EM
MULHERES COM DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DE CÉLULAS ESCAMOSAS
ATÍPICAS, MAPUTO-MOÇAMBIQUE, 2013 - 2015**

FORTALEZA

2017

FILOMENA BOAVENTURA SITOE

**FATORES DE RISCO PARA LESÕES CERVICAIS E CÂNCER CERVICAL EM
MULHERES COM DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DE CÉLULAS ESCAMOSAS
ATÍPICAS, MAPUTO-MOÇAMBIQUE, 2013 - 2015**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito Parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Herlânio Costa Carvalho.

FORTALEZA

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S637f Siteo, Filomena Boaventura.

Fatores de risco para lesões cervicais e câncer cervical em mulheres com diagnóstico citológico de células escamosas atípicas, Maputo-Moçambique, 2013 - 2015 / Filomena Boaventura Siteo. – 2017.
90 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Fortaleza, 2017.

Orientação: Prof. Dr. Francisco Herlânio Costa Carvalho.

1. lesões cervicais. 2. câncer cervical. 3. citologia oncológica. 4. histopatologia. 5. fatores de risco. I. Título.
CDD 362.1

FILOMENA BOAVENTURA SITOE

**FATORES DE RISCO PARA LESÕES CERVICAIS E CÂNCER CERVICAL EM
MULHERES COM DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DE CÉLULAS ESCAMOSAS
ATÍPICAS, MAPUTO-MOÇAMBIQUE, 2013 - 2015**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde coletiva, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito Parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em: 31/07/2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Francisco Herlânio Costa Carvalho (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^ª. Dr^ª. Raquel Autran Coelho Peixoto
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. José Eleutério Junior
Universidade Federal do Ceará (UFC)

À Deus.

À minha mãe Regina das Dores da Costa Xavier.

À minha filha Nadira Isabel.

Aos meus irmãos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus meu criador e protetor, por me abençoar em todos os momentos desta trajetória e me amparar nos momentos difíceis, me dar força interior para superar as dificuldades, mostrar os caminhos nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades. A Ele toda, honra toda glória e todo louvor.

Ao querido Prof. Dr. Francisco Herlânio Costa Carvalho, meu orientador, pela ajuda durante o percurso, atenção, ensinamentos, força, confiança, paciência, colaboração e pelo tempo dedicado nas orientações, minha eterna admiração e gigantesca gratidão.

Aos professores participantes da banca examinadora, Prof^a. Dr^a. Raquel Autran Coelho Peixoto, Prof. Dr. José Eleutério Junior e Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar, pelas valiosas e magnas contribuições e sugestões.

À Universidade Federal do Ceará, Programa de Pós-graduação em Saúde coletiva por ter me aceite, concedendo o privilégio de cursar o mestrado.

Ao conselho nacional de desenvolvimento científico e tecnológico / Ministério de ciência e tecnologia de Moçambique (CNPq/MCT-Mz) pelo suporte financeiro que me proporcionou por meio da bolsa de estudo.

À Universidade Pedagógica de Moçambique, pela autorização para a continuação dos estudos no Brasil.

Ao Hospital Central de Maputo, Departamento de Ginecologia, Serviços de Anatomia Patológica, e a Faculdade de Medicina da Universidade Eduardo Mondlane, pela colaboração na pesquisa.

Às enfermeiras (Isabel e Sónia) pelo auxílio e colaboração no processo de coleta de dados.

À todos os professores do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará (UFC) pelos conhecimentos que me transmitiram.

Aos colegas da turma de mestrado pelas reflexões, críticas, sugestões e elogios que recebi durante o curso.

À minha colega amiga Marley Carvalho e ao colega Edgar Sampaio pelo apoio e força que deram.

Aos funcionários da secretaria do programa de Pós- graduação em Saúde coletiva, Dominik e Hemison pelo excelente atendimento durante o curso.

Aos meus pais, Boaventura João Siteo (Paz a sua alma) e Regina das Dores da Costa Xavier, minha filha Nadira Isabel, minhas irmãs (Elisa, Rita, Isabel, Judite, Regina,

Natércia), e ao meu querido irmão Mário Xavier, pelo incentivo, educação, conselhos, força e fé em Deus que me deram dia após dia para que este sonho se concretize.

À todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, o meu sincero e imenso agradecimento.

“As espécies que sobrevivem não são as mais fortes, nem as mais inteligentes, mas sim aquelas que se adaptam melhor às mudanças” (Charles Darwin).

“Uma mulher com a imaginação é uma mulher que não só sabe como planejar a vida de uma família, da sociedade, mas também o futuro de um milênio” (Rigoberta Menchú).

“É muito mais importante saber que tipo de paciente tem a doença do que o tipo de doença que a pessoa tem” (Sir. William Osler).

RESUMO

Introdução: O diagnóstico e o rastreamento das lesões cervicais são de suma importância. O método padrão de rastreamento do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras é o exame citológico pelo método de Papanicolaou. **Objetivos:** Estimar a prevalência das lesões cervicais de baixo e alto grau e câncer cervical em mulheres com diagnóstico citológico de células escamosas atípicas, verificar a influência dos agentes etiológicos de doenças com a presença das lesões cervicais e câncer cervical. **Método:** estudo transversal com abordagem quantitativa, coleta de dados retrospectiva, realizado no Departamento de ginecologia e obstetrícia, e no serviço de anatomia patológica do Hospital Central de Maputo, em Moçambique. Foram estudados 358 prontuários de Janeiro de 2013 a Dezembro de 2015 de mulheres com diagnóstico citológico de células escamosas atípicas. Considerou-se como estatisticamente significativa as variáveis $p < 0,05$, calculou-se a frequência de diagnósticos com seus respectivos intervalos de confiança (IC95%). A presença das lesões e o grau de associação entre as variáveis dependentes e independentes foi verificada através do cálculo do coeficiente de correlação de Pearson e razão de prevalência (RP). **Resultados:** a média da idade foi de 38,1 anos, mediana 36,6 e o desvio padrão de 12,3. A idade variou entre 17 a 71 anos. A prevalência das lesões cervicais foi de 153 casos (63%), sendo lesão de baixo grau (NIC I) 50 (32,7%) e lesão de alto grau /carcinoma invasor (NIC 2+) 103 (67,3%). Os fatores de risco associados às lesões cervicais e câncer cervical foram: idade (40-49) ($P=0,001$), profissão (doméstica) ($P=0,016$), Paridade (+de 5) ($P=0,001$), menopausa ($P=0,001$), HPV ($P=0,001$), e *Trichomonas vaginalis* ($P=0,001$). **Conclusão:** A prevalência das lesões cervicais de alto grau em mulheres com diagnóstico citológico de células escamosas atípicas foi alta. Os fatores de risco associados às lesões cervicais mais severas em pacientes com citologia de células escamosas atípicas foram: idade paridade, profissão, menopausa. Os agentes etiológicos de doenças que influenciaram no desenvolvimento das lesões cervicais e câncer cervical foram o HPV e *Trichomonas vaginalis*.

Palavras chaves: lesões cervicais, câncer cervical, citologia oncológica, histopatologia, fatores de risco.

ABSTRACT

Introduction: The diagnosis and screening of cervical lesions are of paramount importance. The standard screening method for cervical cancer and its precursor lesions is cytological examination using the Papanicolaou method. **Objectives:** To estimate the prevalence of low and high grade cervical lesions and cervical cancer in women with cytologic diagnosis of atypical squamous cells, to verify the influence of the etiological agents of diseases with the presence of cervical lesions and cervical cancer. **Method:** a cross-sectional study with a quantitative approach, retrospective data collection performed at the Department of Gynecology and Obstetrics, and at the Pathology Department of the Central Hospital of Maputo, Mozambique. We studied 358 medical records from January 2013 to December 2015 of women with atypical cytologic squamous cell diagnosis. The variables $p < 0.05$ were considered statistically significant, and the frequency of diagnoses with their respective confidence intervals (95% CI) was calculated. The presence of the lesions and the degree of association between the dependent and independent variables were verified through the Pearson correlation coefficient and prevalence ratio (PR). **Results:** mean age was 38.1 years, median 36.6 and standard deviation 12.3. Age ranged from 17 to 71 years. The prevalence of cervical lesions was 153 cases (63%), 50 (32.7%) for $< \text{NIC}2 +$ and 103 (67.3%) for CIN 2+. The risk factors associated with cervical lesions and cervical cancer were: age (40-49) ($P = 0.001$), profession (domestic) ($P = 0.016$), parity (+5) ($P = 0.001$), menopause = 0.001), HPV ($P = 0.001$) and *Trichomonas vaginalis* ($P=0,001$). **Conclusion:** The prevalence of high-grade cervical lesions in women with atypical squamous cell cytologic diagnosis was high. The risk factors associated with the most severe cervical lesions in patients with atypical squamous cell cytology were: parity age, occupation, menopause. The etiological agents of diseases that influenced the development of cervical lesions and cervical cancer were HPV and *Trichomonas vaginalis*.

Key words: cervical lesions, cervical cancer, oncotoc cytology, histopathology, risk factors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 :Nomenclatura utilizada o para diagnóstico das lesões cervicais escamosas	39
Figura 1-Localização geográfica de Moçambique.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos resultados das pacientes segundo o diagnóstico citológico....	53
Tabela 2- Características das variáveis segundo o tipo de lesão no diagnóstico citológico de ASC.....	53
Tabela 3- Distribuição dos achados histológicos das pacientes submetidas à biopsia	55
Tabela 4- Características das variáveis segundo diagnóstico histológico.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – SIDA)
ASC	Atípias de células escamosas
ASC-US	Células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas
ASC-H	Células escamosas atípicas de significado indeterminado, quando não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau
CAF	Cirurgia de alta frequência
CCU	Câncer de Colo de Útero
CISM	Centro de Investigação em Saúde de Manhiça
CS	Centro de Saúde
CEC	Carcinoma de células escamosas
CO	Citologia oncótica
DNA	Ácido Desoxirribonucleico (ADN)
DST's	Doenças Sexualmente Transmissíveis
HCM	Hospital Central de Maputo
HE	Hematoxilina-eosina
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Vírus da Imunodeficiência Humana)
HPV	Human Papiloma Virus (Vírus do papiloma humano)
HRHPV	HPV de alto risco
HSIL	Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau
IARC	International Agency for Research on Cancer (Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer)
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IMT	Instituto de medicina tradicional
IST	Infecção Sexualmente Transmissível
INSIDA	Inquérito nacional de Sida
JEC	Junção escamo-colunar
JHPIEGO	Johns Hopkins Program for International Education in Gynecology and Obstetrics (Programa Johns Hopkins para Educação Internacional em Ginecologia e Obstetrícia)

LSIL	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
LPCCU	Lesões precursoras do câncer do colo do útero
MS	Ministério da Saúde
MTA	Medicina Tradicional alternativa
MISAU	Ministério da Saúde
NIC	Neoplasias Intraepiteliais Cervicais
Nm	Nanômetro
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONUSIDA	Agência das Nações Unidas para o SIDA
RP	Razão de prevalência
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PS	Posto de saúde
RNA	Ácido ribonucleico
SAP	Serviço de anatomia patológica
SNS	Serviço nacional de saúde
SIL	Lesão intraepitelial escamosa
USAID	Agencia Internacional de Desenvolvimento dos Estados Unidos (Agency for International Development)
WHO	World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
1.1 Políticas de Saúde em Moçambique	15
1.2 Justificativa	16
1.3 Objetivos	17
1.3.1 <i>Objetivo Geral</i>	17
1.3.2 <i>Objetivos Específicos</i>	17
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 Papilomavírus humano.....	18
2.2 História Natural do HPV	20
2.3 Epidemiologia das lesões HPV induzido e câncer cervical	20
2.4 Fatores de risco associados as lesões cervicais e câncer cervical	22
2.5 Prevenção do câncer do colo do utero	29
2.6 Métodos de diagnóstico	32
2.6.1 Pesquisa do DNA-HPV.....	33
2.6.2 Exames citológicos.....	34
2.6.3 Colposcopia.....	35
2.6.4 Histologia	37
2.7 Classificação dos exames citológicos	41
2.7.1 Lesão intraepiteliais escamosas.....	41
2.7.2 Classificação das lesões	42
3 MÉTODOS	44
3.2 Tipo de Estudo.....	45
3.4 Critérios de inclusão e exclusão	45
3.7 Aspectos éticos	46
3 RESULTADOS	48
ARTIGO	49
REFERÊNCIAS	62
APÊNDICE	87
ANEXOS	89

1 INTRODUÇÃO

O câncer vem sendo considerado como problema de saúde pública mundial. Segundo a WHO (*World Health Organization* - Organização Mundial de Saúde), em 2030 a carga global será de 21,4 milhões de casos novos de câncer e 13,2 milhões de mortes por câncer, em consequência do crescimento e do envelhecimento da população. Em 2013, houve 14,9 milhões de novos casos de câncer e 8,2 milhões de mortes por câncer. (WHO, 2013, FITZMAURICE *et al.*,2015, RIBEIRO *et al.*,2015).

O HPV (Papilomavírus humano) é um dos agentes que mais causa DST no mundo, em homens e mulheres, sobressaindo-se por sua alta frequência de infecções genitais. Pelo menos 50% dos indivíduos irão entrar em contato com o vírus durante a vida. Na população feminina geral, a prevalência global é de 11,7% (BRUNI *et al.*, 2014).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 630 milhões de pessoas (1:10) estão infectadas pelo HPV no mundo, destas 291milhoes são mulheres. A infecção pelo HPV é considerada a Infecção Sexualmente Transmissível (IST) mais comum no mundo. (VAZ *et al.*, 2011).

Com aproximadamente 527 mil casos novos por ano no mundo, o câncer do colo do útero é o segundo tipo de câncer mais comum nas mulheres, sendo responsável pelo óbito de aproximadamente, 265 mil mulheres em 2012. Sua incidência é cerca de duas vezes maior em países menos desenvolvidos quando comparado com os mais desenvolvidos (INCA, 2014).

Nas Américas, o câncer cervical é o segundo mais frequente entre mulheres de 15 a 44 anos. Com grande variação na sua incidência, enquanto países como Estados unidos e Canadá apresentam anualmente cerca de 7,7 novos casos por 100.000 mulheres, no Haiti esse número é cerca de 10 vezes superior (87/100.000) (WHO, 2012, FERLAY, JACQUES, *et al.*,2015)

O câncer do colo do útero é uma patologia de progresso lento, que é sucedido por lesões designadas de neoplasias intraepiteliais cervicais (NICs) ou lesões intraepiteliais cervicais, é a segunda neoplasia mais frequente entre as mulheres em todo o mundo, segundo a International Agency for Research on Cancer (IARC) (LIMA *et al.*, 2011, FERRAZ *et al.*, 2012) e em Moçambique, é o primeiro tumor mais comum nas mulheres (MISAU, 2014).

Para o desenvolvimento das lesões cervicais e do câncer invasivo do colo do útero, o Papilomavírus Humano (HPV) é condição associada; mas para o desenvolvimento,

manutenção e progressão das lesões cervicais é necessário sua associação a fatores de risco como o tabagismo, multiplicidade de parceiros sexuais, uso de contraceptivos orais, multiparidade, baixa ingestão de vitaminas, iniciação sexual precoce e coinfeção por agentes infecciosos como o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e *Chlamydia trachomatis* (SILVA *et al.*,2013, HURT *et al.*,2016).

Câncer do colo do útero é uma doença silenciosa que frequentemente não apresenta sintomas e quando diagnosticada na fase inicial a cura é de 100%. O método padrão de rastreamento as lesões cervicais câncer do colo do útero é exame citológico, o Papanicolaou. As atipias de células escamosas são as mais comuns anormalidades epiteliais diagnosticadas nos esfregaços corados pelo método de Papanicolaou (SANTOS *et al.*,2016; LOPES *et al.*,2016;REZENDE,MACHADO.,2017).

Entender a epidemiologia das lesões induzidas pelo HPV e os fatores de risco associados na progressão das lesões cervicais e câncer do colo do útero em mulheres com diagnóstico citológico de células escamosas atípicas (ASC), atendidas no departamento de ginecologia do Hospital Central do Maputo (HCM), são passos importantes para conhecer a magnitude das lesões, definir a associação das lesões com os fatores (demográficos, reprodutivos, comportamentais), para auxiliar no desenvolvimento de estratégias para prevenção das lesões cervicais e do câncer cervical.

1.1 Políticas de Saúde em Moçambique

O Sistema Nacional de Saúde em Moçambique compreende o setor público, setor privado com fins lucrativos, o setor privado com fins não lucrativos e comunitário. O setor público que é o Serviço Nacional de Saúde, constitui o principal prestador de serviços de saúde em escala nacional, correspondendo a 94% dos cuidados de saúde existentes no país. Estrutura-se em quatro níveis de prestação de serviços: centros de saúde e postos de saúde constituem o nível primário e prestam os serviços básicos de saúde, que, contudo, incluem a maior parte dos programas prioritários. O nível secundário é composto pelos Hospitais Distritais, Gerais e Rurais, que habitualmente servem mais do que um distrito e representam o primeiro nível de referência. Os níveis primário e secundário estão essencialmente vocacionados para a prestação de Cuidados de Saúde Primários. Hospitais Provinciais (nível terciário) e Hospitais Centrais e Especializados (nível quaternário) oferecem cuidados diferenciados, prestados por profissionais especializados, e representam os níveis de

referência. Os níveis quaternário e terciário servem para ensino de graduação em medicina e residência médica de várias especialidades (MISAU, 2009).

A política do Governo é combinar esforços de vários setores que têm implicações para a saúde pública. Sua estratégia é priorização da atenção primária para ajudar a grande maioria da população, particularmente os grupos mais vulneráveis, tendo em conta a redução de morbidade e mortalidade no país. Os princípios que norteiam o trabalho do Ministério da Saúde são: cuidados de saúde primários, a equidade, a qualidade, o envolvimento da comunidade, pesquisa e inovação tecnológica, a integridade, a transparência e desempenho (MISAU, 2014).

1.2 Justificativa

Em 2010, a Associação de Luta Contra o câncer em Moçambique alertou que a prevalência das lesões intraepiteliais cervicais e câncer do colo do útero no país tende a aumentar, atingindo níveis preocupantes. O câncer cervical é um problema de saúde pública em Moçambique devido à importância epidemiológica e pode ser prevenido através do diagnóstico e do tratamento das lesões precursoras. Dentre os diagnósticos citológicos possíveis, destacam-se as atipias de células escamosas, as alterações citológicas mais frequentes, e de correspondência histológica, podendo representar desde alterações inflamatórias até carcinoma invasor.

Dados epidemiológicos mostram que Moçambique ocupa o segundo lugar entre os países do mundo com maior prevalência de câncer do colo do útero, è o primeiro câncer que acomete as mulheres, 11 mulheres morrem por dia em todo o país devido ao câncer cervical. Tendo, no entanto poucos estudos sobre fatores de risco associados às lesões cervicais e câncer do colo do útero em Moçambique, isto motivou em realizar este estudo.

Estudos dessa natureza auxiliam aos profissionais da saúde que realizam atendimento primário à mulher a distinguir os fatores associados às lesões cervicais, a fim de melhor orientar, tratar e encaminhar ao serviço especializado as mulheres com maior potencial de desenvolver o câncer cervical. Faz-se relevante no sentido de poder contribuir na definição de políticas públicas de saúde adequadas à redução das lesões cervicais e câncer uterino, uma vez que sua morbidade apresenta elevada vulnerabilidade.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo Geral

- Caracterizar a prevalência e os fatores de risco para lesões cervicais e câncer do colo do útero em mulheres atendidas no Departamento de ginecologia e obstetrícia do HCM no período de 2013 -2015, com do diagnóstico citológico de células escamosas atípicas (ASC).

1.3.2 Objetivos Específicos

- Estimar a prevalência das lesões cervicais de baixo e alto grau e câncer cervical em mulheres com diagnóstico citológico de células escamosas atípicas.
- Determinar os fatores de risco (sócio-demográficos, reprodutivos, comportamentais) associados às lesões cervicais em mulheres com diagnóstico citológico de células escamosas atípicas.
- Verificar a influência dos agentes etiológicos de doenças no desenvolvimento das lesões cervicais e do câncer cervical em mulheres com diagnóstico citológico de células escamosas atípicas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Papilomavírus humano (HPV)

O HPV é um vírus DNA icosaédrico, não envelopado, pertencente à família Papillomaviridae e ao gênero Papilomavírus. Possui um capsídeo com 72 capsômeros, e genoma em dupla fita circular, com cerca de 8.000 pares de bases. Seu genoma em dupla fita circular possui oito regiões: as fases de leitura aberta e uma região não-codificadora. Consta na literatura que mais de 200 tipos de HPV já foram identificados, e que aproximadamente 40 têm a capacidade de infectar o trato genital feminino. São epiteliotrópicos e específicos para cada hospedeiro (BRAVO *et al.*, 2012, FERRAZ *et al.*, 2012, CARTER *et al.*, 2011; DOOBAR *et al.*, 2012).

Dos 200 tipos de HPV identificados através da análise da sequência de DNA, variam no seu tropismo tecidual, associações com diferentes lesões e potencial oncogênico (CARTER *et al.*, 2011; HAEDICKE, IFTNER, 2013). Cerca de 40 tipos diferentes de HPV infectam o trato anogenital, e pelo menos 12 destes estão classificados como carcinogênicos (BOUVARD *et al.*, 2009; De SANJOSE *et al.*, 2010; DOOBAR *et al.*, 2012). Os HPVs genitais podem infectar o epitélio escamoso e as membranas mucosas da cérvix, da vagina, da vulva, do pênis e da região perianal, podendo induzir ao aparecimento de verrugas anogenitais (condiloma acuminado), lesões intraepiteliais escamosas pré-cancerosas ou cânceres (CARTER *et al.*, 2011; GAGE *et al.*, 2011).

São classificados de acordo com seu potencial oncogênico como: baixo risco (NIC I) (HPVs 6, 11, 40, 42, 43 e 44), causadores de verrugas genitais externas (condiloma acuminado) e lesões benignas do colo uterino. Os HPVs de risco médio (31, 33, 35, 39, 51, 52, 58 e 61) são mais encontrados em lesões de alto grau (NIC II e III) e, com menor frequência, em cânceres. Alto risco (HPVs tipos 16, 18, 45, 56, 59, e 68) encontrados em lesões de alto grau e carcinoma invasor. Os tipos 16 e 18 causam aproximadamente 70% de todos os casos de câncer cervical em todo o mundo, enquanto que os tipos 6 e 11 causam a maioria das verrugas genitais, tanto em homens quanto em mulheres (VILLA *et al.*, 2006; ROSA *et al.*, 2009; De SANJOSE *et al.*, 2014; PITTA *et al.*, 2010; DOOBAR *et al.*, 2012, DE VILLIERS *et al.*, 2013; FERRAZ *et al.*, 2012; WHEELER *et al.*, 2013).

A relação entre o câncer de colo e a infecção pelo HPV está bem estabelecida na literatura, com detecção de HPV de alto risco em quase 100% dos casos (TRICCO *et al.*, 2011).

A população infectada por HPV corresponde de 15%-20% das ISTs, com taxas de transmissão maiores que qualquer outra IST de etiologia viral. A incidência anual de todos os tipos de infecção genital ocasionada pelo HPV é estimada em 5,5 milhões nos EUA e acredita-se que 75% dos adultos sexualmente ativos se tornarão infectados com HPV alguma vez na vida (VELDHUIJZEN *et al.*, 2010). A prevalência do HPV é estimada entre 1,6%-41,9% entre mulheres (BRUNI *et al.*, 2010) e de 1,0%-95,0% entre os homens (SMITH *et al.*, 2015), variando com a idade e o comportamento sexual (LISSOUBA *et al.*, 2011).

A estimativa global para infecção pelo HPV, principal causador do câncer cervical é de 11,7%, onde a mais prevalente é na África Subsaariana (24%), seguida da Europa Oriental (21,4%) e América Latina (16,1%) (BRUNI *et al.*, 2010). Nos EUA, estima-se o diagnóstico de aproximadamente 12.340 novos casos de carcinoma cervical invasivo e de 4.030 mortes por este tipo de câncer (AMERICAN CANCER SOCIETY [ACS], 2013).

2.2 Historia natural da infecção por Papilomavírus humano (HPV)

O vírus HPV é altamente contagioso, sendo possível contaminar com uma única exposição, e a sua transmissão se dá por contato direto com a pele ou mucosa infectada. A principal forma é pela via sexual, que inclui contato oral-genital, genital-genital (GRAVITT, 2011; KJAER *et al.*, 2010; CASTLE, CRAMER, 2013).

A infecção pelo HPV ocorre quando uma partícula viral penetra na camada basal da cérvix uterina, em especial na junção escamo-colunar ou em regiões com micro lesões, resultante de abrasão que pode ocorrer durante o intercuro sexual. Após o período de incubação, que varia de meses a anos, podem surgir manifestações clínicas como lesões vegetantes (verrugas) e até o câncer cervical (PINTO *et al.*, 2011).

Muitas mulheres adquirem infecções por HPV na adolescência através de transmissão sexual. Em aproximadamente 80% dessas mulheres, a infecção pelo HPV é transitória e regride espontaneamente na maior parte dos casos entre seis meses a dois anos após a exposição, e não resulta em anormalidades epiteliais. Nas 20% restantes, a infecção por HPV resulta no desenvolvimento de lesões no colo uterino além de infecção persistente, um pré-requisito para a transformação maligna, fatores como carga e tipo viral, infecção única ou múltipla podem contribuir para progressão ou não do câncer cervical (LOWY *et al.*, 2008; ROSA *et al.*, 2009; JUCKETT, ADAMS, 2010; GRAVITT, 2011).

As descobertas da história natural da infecção pelo HPV levaram ao questionamento sobre os estágios pré-cancerosos progressivos contínuos, concluindo que

lesões de baixo e alto-grau são processos distintos de uma infecção. LSIL parece ser uma manifestação transitória da infecção viral produtiva, onde o epitélio infectado passa pela diferenciação e maturação, exibindo anormalidades celulares. HSIL, precursor do câncer cervical, ocorre quando a infecção pelo HPV impede a diferenciação de células epiteliais, levando à replicação celular contínua e ao acúmulo de anormalidades genéticas, o que levam ao surgimento das células cancerosas. Dessa forma, LSIL pode se estabelecer antes, ao mesmo tempo, ou na ausência de HSIL (CASTELLSAGUE, 2008; MOSCICKI *et al.*, 2012).

A história natural do câncer de colo de útero passa por estágios bem definidos que se dividem em uma fase pré-clínica, sem sintomas, na qual só podem-se detectar lesões precursoras por meio de exames, e uma fase sintomática, conforme progrida a doença, com presença de sangramento vaginal, corrimento e dor (SILVA *et al.*, 2014; CARVALHO, 2016; FERREIRA *et al.*, 2017).

As formas genitais mais comuns da infecção por HPV são as latentes (sem lesão visível mesmo com magnificação) e as subclínicas. Para as últimas é essencial o uso de métodos de magnificação como a genitoscopia (ELEUTÉRIO JR. *et al.*, 2004), enquanto para as primeiras métodos de biologia molecular são necessários (ELEUTÉRIO JR. *et al.*, 2007).

2.3 Epidemiologia das lesões HPV induzidas e Câncer cervical

O carcinoma de células escamosas usualmente se origina no nível da zona de junção escamocolunar (JEC). É precedido, em geral, por neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) de alto grau que não tratada, pode evoluir para carcinoma invasor em 30% a 40% dos casos. O carcinoma da cérvix é epidermóide (escamoso) em 75% a 90% dos casos. É nessa zona de transição, a junção escamo colunar (JEC), em que se localizam mais de 90% das lesões cancerosas do colo do útero (ARAUJO, 2011; RIBEIRO, 2014; TACCA, 2011, 2016; MAFFINE; SILVA, 2017).

A infecção pelo HPV é extremamente comum. Em estudo de metanálise da prevalência do HPV por região do mundo (África, Europa, Américas e Ásia), incluindo 157.879 mulheres com citologia normal, foi estimado que cerca de 291 milhões de mulheres eram portadoras do DNA do HPV, e que 23% dessas infecções eram relacionadas ao HPV-16 e 8,5% ao HPV-18 (CLIFFORD *et al.*, 2005).

A OMS estima que 25 a 30% das mulheres com menos de 25 anos estejam infectadas pelo HPV de alto risco, ressaltando que em determinadas comunidades a prevalência reduz abruptamente com o aumento da idade. Em geral, a prevalência do HPV na

população é muito superior ao número de casos de câncer do colo do útero (DUARTE *et al.*, 2011; GONÇALVES,2011; MENDOZA-SASSI; *et al.*, 2011).

Câncer do colo do útero é o câncer mais comum em mulheres moçambicanas. O primeiro estudo realizado no Hospital central de Maputo avaliou a distribuição dos tipos virais do HPV em lesões intraepiteliais e neoplásicas cervicais. Como resultado mostrou que os tipos de HPV coincidem com os descritos em outros Países: os tipos do HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45 e 58 foram os mais prevalentes(CARRILHO, 2003).

Dados epidemiológicos mostram que Moçambique ocupa o segundo lugar entre os vinte países do mundo com maior prevalência de câncer do colo do útero (WHO, 2012). Segundo a OMS, cerca de 3.690 mulheres são diagnosticadas com câncer cervical e 2.356 morrem da doença em Moçambique. Os dados do Hospital Central de Maputo mostram que o câncer cervical é o câncer mais comum em mulheres adultas e representam 27,6% de todos os cânceres diagnosticados em pacientes do sexo feminino (LORENZONI, 2009).

Em 2012 o câncer do colo do útero acometeu cerca de 5.600 Moçambicanas, das quais 75% morreram. Num universo de 66.000 mulheres rastreadas num período compreendido entre 2010 a 2012, cerca de 6.800 apresentaram lesões Intraepiteliais iniciais precursoras do colo do útero em todo o país, tendo sido já considerado como um problema para a saúde pública. Já em 2013 foram rastreadas 64.200 mulheres, das quais cerca de 5 mil apresentaram lesões pré-cancerosas (MISAU, 2014).

Todos os anos, aproximadamente 5,600 moçambicanas são diagnosticadas com lesões cervicais e câncer do colo do útero. Deste número, 4.000 morrem - 11mulheres morrem todos os dias. De Janeiro a Abril de 2015, 36.525 mulheres foram rastreadas e cerca de 3.000 foram diagnosticadas com lesões invasoras. Só um pouco mais da metade dos Moçambicanos tem acesso a cuidados médicos, portanto muitos morrem em casa sem serem diagnosticados (MISAU, 2015).

Uma característica importante do câncer do colo do útero é a sua consistente associação, em todas as regiões do mundo, com o baixo nível socioeconômico, ou seja, com os grupos que têm maior vulnerabilidade social. São nesses grupos que se concentram as maiores barreiras de acesso à rede de serviços para detecção e tratamento precoce da doença e de suas lesões precursoras, advindas de dificuldades econômicas e geográficas, insuficiência de serviços e questões culturais, como medo e preconceito dos companheiros (MOSCISKI *et al.*, 2012; FORMAN *et al.*, 2012; KARJANE *et al.*, 2013).

A alta prevalência da infecção pelo HIV em Moçambique tem sido proposta como a mais provável explicação para o aumento da incidência de câncer do colo uterino observado

em vários países da África subsaariana. De acordo com o Relatório Global da ONUSIDA, a prevalência de HIV em Moçambique em pessoas de 15-49 anos foi de 9% em 2001, mas era tão alta quanto 45% em mulheres com idades entre 28-47 em um recente estudo de base comunitária num distrito rural da província de Maputo. Estudos de ligação de HIV/SIDA e câncer indicam um aumento de 2 a 22 vezes no câncer do colo do útero em pacientes HIV positivo em comparação com as mulheres do HIV negativo (CLIFFORD *et al.*, 2005; SACARLAL, 2009; DAMASCENO, 2009; LORENZONI *et al.*, 2015).

Cerca de 30 em cada 100 novos casos, de todos os cânceres na mulher, são casos de câncer do colo do útero, correspondendo cerca de 3.690 casos e 2.356 mortes por ano, sendo assim o tipo de câncer mais comum nas mulheres moçambicanas, 64 em cada 100 mulheres que têm câncer do colo do útero, morrem porque o diagnóstico é feito em fases já avançadas da doença (MISAU, OMS, USAID, 2014).

2.4 Fatores de riscos associados às lesões cervicais e câncer cervical

O conceito de fator de risco é tido como toda característica ou circunstância que acompanha um aumento de probabilidade de ocorrência da situação indesejada, sem que o dito fator tenha de intervir necessariamente em sua causalidade (BARBOSA, 2016). Sua análise configura-se como uma das armas mais poderosas que a epidemiologia fornece para avaliação das hipóteses relativas à etiologia das doenças (GOMES, 2003).

O câncer é um conjunto de mais de cem doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas. Essas transformações são resultantes da ação de substâncias chamadas carcinógenos, que podem ser físicas, químicas e biológicas, encontradas no meio ambiente e nos hábitos ou costumes próprios de um ambiente social e cultural. Estes fatores têm sido relacionados com o desenvolvimento da doença em 80% a 90% dos casos, o restante é explicado pelas alterações genéticas herdadas (INCA 2014).

Embora muitas mulheres sejam infectadas por HPV, a maioria não irá desenvolver o câncer cervical. O carcinoma cervical desenvolve-se a partir de lesões precursoras, as quais têm potencialidade para a progressão se não forem diagnosticadas e tratadas precocemente. A infecção pelo HPV é o principal fator associado ao desenvolvimento de lesões intraepiteliais cervicais e carcinoma do colo uterino. A distribuição dos tipos de

HPV nessas lesões cervicais tem sido reportada em diversos estudos descritos pelo mundo. Sabe-se que o HPV está presente em mais de 99 % dos tumores invasivos, sendo os tipos 16 e 18 os mais frequentes (ROSA *et al*, 2009; DE SANJOSE *et al*, 2010; JAISAMRARN *et al*, 2013; WHEELER, 2014).

Idade

A precocidade da atividade sexual, ou seja, aquela realizada antes dos 18 anos está diretamente ligada ao aumento do risco do câncer uterino, época em que os hormônios não se estabilizam e a cérvice não estão completamente formadas, isso porque a zona de transformação do epitélio cervical é mais proliferativa durante a puberdade e a adolescência, sendo assim mais susceptíveis a fatores de risco associados a neoplasia (DUARTE *et al*, 2011; NASCIMENTO *et al*, 2005).

Metanálise de Smith *et al.*(2007) mostrou que a infecção cervical pelo HPV é mais frequente nas pacientes jovens, menores de 25 anos, sendo observado um segundo pico em algumas regiões do mundo entre 35 e 50 anos, relacionado à mudança no comportamento sexual dessas mulheres. A idade e o número de parceiros sexuais foram os principais determinantes do risco para o desenvolvimento de lesões cervicais (ALMONTE *et al.*, 2008).

Profissão

O câncer do colo do útero tem sido relatado mais frequentemente nas áreas pobres, também caracterizadas por alto índice de analfabetismo e falta de ocupação. Em estudo feito por Lima (2011), foi observado que 100% das mulheres no grupo das acometidas por câncer cervical tinham o 1º grau incompleto ou nenhuma instrução. Já para Rama (2008) não foi observada essa associação através da citologia. Entretanto, vários estudos apontam a pouca escolaridade com a baixa adesão aos programas de prevenção do câncer cervical (SOARES *et al.*; 2010; CIRINO *et al.*, 2010), o que aumenta o risco para o desenvolvimento de câncer cervical nesta parcela da população.

A baixa escolaridade é considerada como um fator de risco para não realização do exame de Papanicolaou, de acordo com a literatura existente. Além de influenciar na não realização do exame com a periodicidade adequada, o baixo nível de escolaridade influencia também no retorno para receber o resultado do exame preventivo do câncer do colo uterino (BATISTA *et al.*, 2014; GOMES, 2010).

As mulheres domésticas ou donas de casa na sua maioria têm o nível de escolaridade muito baixo e algumas são analfabetas, a falta da ocupação pode contribuir para

a vulnerabilidade. O estudo de Albuquerque *et al.*, (2009) encontrou diferenças por grau de escolaridade, embora não estatisticamente significativas, com o maior percentual de realização de exame preventivo entre as mulheres com ensino fundamental completo 49 (71%), sendo as mulheres com o ensino elementar incompleto as que tiveram menor cobertura do exame(DUARTE *et al.*,2011).

Anticoncepcional oral

O uso prolongado da pílula anticoncepcional expande a zona de transição o que ocasionalmente eleva as chances de eversão do tecido glandular e conseqüentemente leva à exposição para a agressão do HPV (SÃO BENTO *et.al.*, 2016). Melo *et. al.* (2009) defendem que o uso de contraceptivos orais induz à liberdade sexual, referindo-se a preocupação de evitar uma gestação indesejada.

O uso de anticoncepcional hormonal também é considerado um fator de risco para o câncer cervical. Presume-se que com o seu uso há maior liberação sexual, pois a preocupação seria evitar uma gravidez. Infelizmente, muitas mulheres confundem o uso de anticoncepcional com prevenção de doenças sexualmente transmissíveis, o que acaba gerando uma situação de vulnerabilidade que precisa ser combatida (DE BRITO *et al.*,2016).

Os contraceptivos hormonais podem agir como co-fatores no desenvolvimento do câncer cervical devido ao aumento da expressão génica do HPV na cérvix através de elementos de resposta a hormônios (estrógeno e/ou progesterona) presentes na LCR do HPV (LAGE *et al.*, 2013).

Vários estudos evidenciaram risco aumentado, principalmente entre as usuárias de anticoncepcionais orais de longo prazo, após o ajuste dos maiores fatores de discrepância (SILVA *et al.*, 2017; BRINTON *et al.* 2013; SHIFFMANN *et al.*, 2007, FERENCZY e FRANCO, 2001).

É bastante contraditória a associação entre contraceptivo hormonal (CO) e a SIL (NASCIMENTO *et al.*, 2005). Constata-se esta associação em mulheres positivas para HPV que fazem uso de contraceptivo oral por longo período (maior que 5-6 anos) (ELUF-NETO; NASCIMENTO, 2001; HILDESHEIM, 2001; MORENO *et al.*, 2002).

Conjetura-se que a mulher que faz uso de contraceptivo oral apresenta menor probabilidade de usar, concomitantemente, métodos de barreira, elevando o risco de exposição ao HPV, reduzindo assim, o risco do contraceptivo oral de forma independente (SILVA *et al.*, 2013; FREITAS *et al*, 2006). Entretanto, são as usuárias de CO que buscam

assistência à saúde com maior frequência nas unidades de saúde quando comparadas com as não usuárias (PEREIRA, 2005).

Estudos demonstram que a contracepção oral prolongada está associada ao desenvolvimento da HSIL (KRUGER-KJAER *et al.*, 2016). Presume-se que os anticoncepcionais orais induzem a uma deficiência local de ácido fólico que interfere na síntese do DNA, aumentando a susceptibilidade das células ao vírus oncogênico ou agentes químicos carcinogênicos, resultando em um fator de risco para lesão intraepitelial cervical (KJELBERG; HALLMANS, 2000; CASTELLSAGUE *et al.*, 2011). No entanto, não há estudos com dados suficientes que permitam comprovar esta correlação (RAMOS; TUBAKI, 2005).

Paridade

O número elevado de partos leva à manutenção da zona de transformação na exocérvice por longos períodos, sendo associada a um maior risco de desenvolvimento de lesão cervical (BATISTA *et al.*, 2014).

Um estudo realizado na Costa Rica mostrou um significativo aumento na frequência de câncer cervical e neoplasia epitelial de alto grau associado ao aumento do número filhos. Muñoz *et al.* (2003) avaliaram oito estudos de casos e controles em quatro continentes e constataram que existe uma associação direta entre o número de gestações a termo e o risco de carcinoma escamoso cervical, encontrando uma razão de chances de 3,8 (IC95%: 2,7-5,5) para seis ou mais gestações (TELES *et al.*, 2013).

Schiffman *et al.* (2007) referem que a multiparidade pode duplicar ou triplicar o risco de lesões cervicais e câncer cervical entre mulheres infectadas com os tipos de HPV oncogênicos. As mulheres que pariram muitas vezes e eram infectadas pelo HPV têm um aumento maior de risco para a doença, comparadas com mulheres nulíparas. A literatura ressalta ainda que as lesões de alto grau sejam mais frequentes nas mulheres que tiveram de um a três partos, e carcinoma infiltrante, nas que tiveram entre quatro a seis partos, salientando a importância da associação entre a alta paridade e o aumento do risco de desenvolver câncer cervical (SILVA *et al.*, 2013).

A ocorrência de partos antes dos 20 anos é um fator de risco consistente para SIL em mulheres que tem DNA do HPV. Este risco dobra nas mulheres que tiveram quatro filhos, quando comparado com as que tiveram um ou nenhum filho. Mulheres com sete ou mais gestações apresentam um risco de 3,9 vezes maior quando comparadas

com mulheres nulíparas. A explicação possível seria o trauma à cérvix durante o parto, ou o aumento da susceptibilidade à infecção resultante da imunossupressão, influências hormonais e deficiências dietéticas. Embora ainda não seja suficientemente comprovada (BURD, 2003; MUÑOZ *et al.*, 2003; RIBEIRO, 2015).

Hildesheim e colaboradores (2001), concluíram em seu estudo, que o risco de acometimento de lesão intra-epitelial escamosa de alto grau é diretamente proporcional ao aumento da paridade. A justificativa para essa associação decorre dos fatores hormonais, traumáticos e imunológicos.

A multigestação associada às condições socioeconômicas precárias pode debilitar o organismo da mulher, além de dificultar o acesso aos serviços de saúde (assistência ginecológica preventiva e assistência obstétrica), contribuem para aumentar a incidência de SIL entre as multíparas (FRANCO *et al.*, 2001).

Tabagismo

O tabagismo representa o principal fator de risco não só do câncer, como também de doenças cardiovasculares e respiratórias, sendo hoje considerado um dos mais graves problemas de saúde pública no mundo. O tabaco diminui significativamente a quantidade da função das células de Langherans, que são responsáveis pela defesa do tecido epitelial, além do cigarro conter mais de 300 substâncias cancerígenas (QUEIROZ; CANO; ZAIA, 2007).

Uma consistente associação entre tabagismo e câncer cervical tem sido demonstrada por diversos estudos. Um estudo de revisão e uma metanálise evidenciam o papel do fumo como fator de risco para o câncer cervical (TACCA, 2016).

Winkelstein (1977), levantou a hipótese de que o tabagismo estivesse relacionado ao carcinoma do colo uterino. Esta hipótese baseava-se na observação de que o tabagismo estivesse estreitamente relacionado ao mesmo tipo histológico (carcinoma epidermóide) predominante no pulmão, laringe e colo do útero (DE PALO e VECCHIONE, 1996).

O estudo retrospectivo de Eltabbakh e colaboradores (2000) correlacionou os diagnósticos colpocitológicos e histológicos e a história clínica de 126 mulheres com diagnóstico de ASCUS, atendidas na Divisão de Oncologia Ginecológica da Universidade de Vermont, entre 1997 e 1999. O risco de apresentar neoplasia intra-epitelial foi 2,8 vezes maior em mulheres tabagistas, comparadas às não fumantes (IC 95% 1,06-7,37).

Na mulher tabagista pode-se observar entre outras intercorrências a menopausa precoce, a diminuição da fertilidade e o aumento de risco para câncer de colo uterino. O

tabagismo desempenha papel imunomodulador da resposta imunológica por meio da redução da contagem de células de langerhans. A nicotina facilita a infecção e a sua persistência pelo HPV, pois induz a um aumento da atividade mitótica do epitélio cérvico-vaginal e também devido ao seu efeito depressor no sistema imunológico São secretadas substâncias mutagênicas no muco cervical de fumantes, com modificações do DNA no epitélio cervical. As fumantes têm risco relativo para câncer de colo entre 3,4 e 7,0 e as passivas de 3,0 (PESSINI *et al.*, 2009; BABER *et al.*, 2016; FERREIRA, 2017).

Co-infecções

Mulheres que possuem alguma doença sexualmente transmissível (DST) apresentam cinco vezes mais lesões precursoras de neoplasia do colo do útero do que mulheres que não possuem nenhum tipo de DST (OLIVEIRA *et al.* 2013).

Estudos demonstram que o HPV tem papel importante no desenvolvimento da SIL e na sua transformação em células cancerosas. Este vírus está presente em mais de 95% dos casos de câncer do colo do útero e é, atualmente, a doença sexualmente transmissível (DST) mais frequente. É transmitido sexualmente, sendo mais prevalente em mulheres com iniciação sexual precoce, e com múltiplos parceiros. Entretanto, nem todas as mulheres infectadas pelo HPV progredirão para câncer e mesmo a SIL pode apresentar regressão espontânea (FRANCO *et al.*, 2001; SYRJANEN; SYRJANEN, 2011; BRASIL, 2012).

A vulvovaginite é um problema comum que representa cerca de 70% das queixas ginecológicas, que se caracteriza por toda manifestação inflamatório-infecciosa do trato genital feminino inferior. Pode haver corrimento vaginal de características variadas, apresentar ou não odor, dor, irritação, prurido ou ardência. Suas formas mais comuns são candidíase, vaginose e tricomoníase. O pH maior que 4,5 sugere tricomoníase e/ou vaginose e pH menor do que 4,0, candidíase (BRITO, 2011; BRASIL, 2012).

A associação de infecções, principalmente por *Candida sp* e *Trichomonas vaginalis* podem mimetizar um diagnóstico de ASC-US, podendo diminuir a reprodutibilidade do exame, enquanto na realidade se trata de um processo inflamatório intenso, portanto, não devemos utilizar o ASC-US na vigência destes agentes (LIMA, 2011; DE AGUIAR *et al.*, 2014; TELES *et al.*, 2013).

Vaginose bacteriana é um desequilíbrio da flora vaginal normal devido ao aumento de bactérias (*Gardnerella vaginalis*, *Bacteróides sp*, *Mobiluncus sp*, *Micoplasmas*, *Peptoestreptococos*). Não é de transmissão sexual exclusiva, assim como a candidíase, que é

causada por um fungo comensal que cresce quando o meio se torna favorável, sendo que pode fazer parte da flora de até 50% das mulheres. Já a tricomoníase, causada pelo *Trichomonas vaginalis*, tem a principal fonte de transmissão a via sexual (SINGER,2002; SOUZA,2017).

A infecção HPV associada a outros agentes transmitidos sexualmente, tais como *Chlamydia trachomatis* e o herpes simples 2 têm sido relacionada ao desenvolvimento do câncer cervical. De acordo com Mendonça e outros (2008), a pré-existência de outras doenças sexualmente transmissíveis, como a *Chlamydia Trachomatis*, o Herpes vírus-2 e o HIV, também se apresentam como fatores potenciais de risco para o câncer de colo de útero (SOARES, 2010; SILVA, 2013).

A imunossupressão e ou a imunodeficiência são consideradas fatores de risco para a infecção genital por HPV como para sua progressão no desenvolvimento de SIL (BURD, 2003). A imunidade local pode ser medida pelas células de Langerhans no mecanismo de defesa do hospedeiro contra a infecção pelo HPV e progressão para lesão intra-epitelial escamosa (UCHIMURA *et al.*, 2005).

Segundo Pereira (2006), o risco para progressão da SIL nas mulheres encaminhadas ao serviço de patologia cervical em Niterói, no período de 2000 a 2005, por apresentarem citologia cervical alterada, foram HPV de alto risco ($p < 0,001$), baixa escolaridade ($p = 0,015$).

Em um estudo de prevalência de HPV em um grupo de 81 mulheres com idade entre 15 e 62 anos, atendidas em uma clínica para tratamento de DST na cidade de Aracaju-SE, verificou que 62% tiveram sexarca antes dos 16 anos (12 – 15anos), 50% somente um parceiro sexual, 60% relataram história prévia DST, 23,2% usavam contraceptivo hormonal oral, 82,7% tinham realizado teste de Papanicolaou pelo menos uma vez na vida e 72,5% apresentavam infecção de HPV. Segundo o autor, não foi possível estabelecer qualquer associação entre a elevada prevalência de HPV e os fatores de risco (GONÇALVES, 2008).

As mulheres com infecção pelo HIV com importante imunossupressão (definida como contagem de células CD4 abaixo de $200 \times 10^6/L$) possuem maior risco de desenvolver NIC. Uma forte associação entre infecção por HPV e as lesões intraepiteliais escamosas também foi demonstrada em mulheres sintomáticas infectadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Ao comparar-se as características clínicas do câncer invasivo de colo uterino entre mulheres com infecção por HPV e aquelas sem a infecção, as mulheres infectadas por HIV apresentaram maior probabilidade de ter doença clinicamente avançada no momento de apresentar-se ao médico, taxa de recorrência mais elevada após

terapia primária e um prognóstico geral mais desfavorável, em comparação com as mulheres não infectadas pelo HIV (MELO; CASTRO, 2009; NEVES,2010; DA SILVA,2017).

2.5 Prevenção do câncer do colo

Apesar do sucesso na prevenção do câncer cervical nos países onde há eficientes programas de rastreamento, um dos maiores problemas que os laboratórios de citopatologia enfrentam em sua rotina são as altas taxas de resultados falso-negativos. Estudos têm demonstrado que resultados falso-negativos variam de 6% a 56% e as principais causas de erros estão relacionadas à coleta, erros de escrutínio e de interpretação dos diagnósticos (AMARAL *et al.*, 2006, HUH *et al.*,2015).

O rastreamento do câncer do colo do útero baseia-se na história natural da doença e no reconhecimento de que a mesma evolui a partir de lesões precursoras. Estas têm longa fase de latência até a invasão, variando entre 10 a 20 anos (COELHO *et al.*, 2008; SYRJANEN, 2008; JUCKETT, 2011), podendo ser detectadas e tratadas adequadamente, impedindo a progressão para o câncer (BAL *et al.* ,2012; CASTLE, CRAMER, 2013; REBES,2016).

O preceito básico para as doenças sexualmente transmissíveis é interromper a cadeia de transmissão e o aparecimento de novos casos. A prevenção como estratégia para o controle da transmissão do HPV e promoção do diagnóstico precoce, deve ter como componente a constante informação para a população em geral. São necessárias atividades educativas capazes de promover a percepção dos fatores de risco associados. É também fundamental o aconselhamento das pessoas infectadas e seus parceiros, enfatizando-se a associação entre o HPV e outras DST. O câncer do colo do útero é o câncer que apresenta maior potencial de prevenção e cura, chegando perto de 100%, quando diagnosticado precocemente (JUCKETT *et al.*, 2010; ALENCAR,2017).

A prevenção do câncer do colo do útero tem sido uma das grandes preocupações do Ministério da Saúde em Moçambique, e como tal em Dezembro de 2009 foi lançado o Programa Nacional de Prevenção e Controle do câncer do Colo do Útero e da Mama (CACUM). De 2010 até Dezembro de 2012 foram rastreadas cerca de 66.000 mulheres em todo País, e cerca de 6.800 (ou seja 10 em cada 100 mulheres rastreadas) foram positivas para lesões ou feridas iniciais, tendo sido tratadas imediatamente (MISAU,USAID, 2014).

Foram criados serviços básico de rastreio do câncer do colo do útero em 75 Unidades sanitárias do país. Em 2012, cerca de 36.700 mulheres foram rastreadas com uma

positividade de 5,9% para lesões pré-cancerígenas do colo uterino. O país possui 1.500 médicos e cerca de 24 milhões de habitantes, o que significa um médico para 22 mil habitantes. Um número que está muito abaixo do recomendado pela Organização Mundial de Saúde OMS - no mínimo 1 médico para cada 10 mil habitantes (MISAU, 2015).

A prevenção primária do câncer refere-se a toda e qualquer ação voltada para a redução da exposição da população a fatores de risco de câncer, tendo como objetivo diminuir a ocorrência da doença (incidência) através da promoção da saúde e proteção específica, sensibilizando as mulheres no uso de preservativos (BRASIL, 2014; COSTA *et al.*, 2011).

A prevenção secundária abrange o conjunto de ações que permitem o diagnóstico precoce da doença e o seu tratamento imediato, aumentando a possibilidade de cura, melhorando a qualidade de vida e a sobrevivência e diminuindo a mortalidade por câncer. A principal estratégia para detecção precoce da doença é a realização da citologia oncológica (CARDOSO, 2017). Assim, a prevenção secundária deve abranger a detecção precoce das lesões precursoras do colo uterino, bem como das lesões invasivas em seus estágios iniciais, tendo como objetivo final a diminuição da morbimortalidade dessa neoplasia (SASLOW *et al.*, 2012; BAL *et al.*, 2012; BARBOSA *et al.*, 2017).

As vacinas (Gardasil e Cervarix) vêm se mostrando mais efetivas quando administradas antes do início da atividade sexual, sendo alvo os adolescentes e pré-adolescentes. Espera-se que com seu uso disseminado sejam evitados 70% dos cânceres cervicais, sendo uma esperança para o futuro, visto que ela protege especialmente pessoas que ainda não foram infectadas com o vírus (GARLAND, 2007).

O uso das vacinas contra os subtipos 6, 11, 16, e 18 do HPV mostrou eficácia na redução do risco para o aparecimento de verrugas genitais e neoplasias intraepiteliais do trato genital inferior (MUÑOZ *et al.*, 2009; GRAVITT, 2011). Existem hoje duas versões comerciais da vacina contra o HPV, uma produzida pela GlaxoSmithKline (GSK; Cervarix) contra os HPV 16 e 18, responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer do colo uterino e outra produzida pela Merck (Gardasil), quadrivalente, contra os HPV 16, 18 e também contra os HPV 6 e 11, causadores de cerca de 90% das verrugas genitais (GRAVITT, 2011; REY-ARES *et al.*, 2012; DENNY, 2012; XIAN *et al.*, 2013).

Atualmente os programas de prevenção do câncer cervical incluem ciclos repetidos de triagem em mulheres na população em geral, com seleção dos resultados anormais de citologia, visão colposcópica quando mandatória, acompanhamento pós-colposcópico e tratamento imediato quando necessário (CDC, 2009; SEHGAL, SINGH, 2015; SCHWARTZ, 2009).

A prevenção do câncer do colo do útero é uma prioridade de saúde pública em Moçambique, e é feita em três vertentes: rastreio e tratamento de lesões, prevenção da infecção por HPV ou Papilomavírus Humano, através de sensibilização dos comportamentos sexuais, e finalmente a vacinação de meninas, de preferência antes do início da sua atividade sexual, que deverão receber três doses num período de seis meses (MISAU, 2014).

Em 2014 iniciou o projeto-piloto da vacina contra o Vírus do Papiloma Humano (HPV) em três distritos, nas regiões sul, norte e centro de Moçambique, 8.500 mulheres foram vacinadas em 2014. A vacina é administrada antes do início da atividade sexual às meninas que tenham ou completem 10 anos de idade nos anos de 2014 e 2015. Trata-se da vacina Bivalente (CERVARIX), para prevenção do HPV do tipo 16 e 18, e não com a quadrivalente GARDASIL (MISAU, 2014).

2.6 Métodos de diagnóstico

O diagnóstico das lesões induzidas por HPV leva em conta os dados da história, exame físico e exames complementares com a pesquisa direta do vírus ou indiretamente através de alterações provocadas pela infecção nas células e nos tecidos (MACHADO, 2010; DEMATHE *et al.*, 2011).

O diagnóstico das lesões precursoras e da neoplasia invasora do colo do útero baseia-se no tripé clássico: citopatologia (teste de Papanicolaou), colposcopia e exame histopatológico (JACYNTHO, 2005; LOPES *et al.*, 2016).

Os métodos de diagnóstico das lesões induzidas pelos HPV têm como base a identificação de alterações celulares características associadas à replicação viral e podem ser avaliados através dos exames clínicos e laboratoriais, que incluem: citopatologia, colposcopia, histologia, histoquímica, imunohistoquímica, citometria. Outros métodos mais precisos são as técnicas de biologia molecular: Hibridização, Reação em Cadeia da Polimerase e análise do genoma com *biochip* ou *microarray* (DE VILLIERS *et al.*, 2013; VIDAL *et al.*, 2012; MASSAD *et al.*, 2013; MACHADO *et al.*, 2017).

Métodos de rastreamento alternativos ou aditivos vem sendo apresentados e desenvolvidos com o intuito de melhorar a acurácia diagnóstica. Entre eles podem se destacar: citologia em meio líquido, fluorescência induzida pelo laser, colposcopia digital computadorizada e os métodos moleculares para a detecção da infecção pelo HPV (captura híbrida, hibridização *in situ*, reação em cadeia da polimerase - PCR, Dot blot, Southern blot) (LORINCZ, 2010; WRIGHT, 2015; RODRIGUES *et al.*, 2016)

Estratégias de prevenção ao câncer do colo do útero consistem no diagnóstico precoce da doença. Esse diagnóstico é realizado por meio de técnicas de rastreamento populacional com exames citológicos, colposcópicos e histopatológicos (padrão ouro). A associação entre esses métodos diagnósticos é uma das mais eficientes condutas terapêuticas utilizadas no combate às lesões intraepiteliais escamosas e câncer cervical (SANTOS *et al.*, 2011; BRENNAN *et al.*, 2001; VARGAS *et al.*, 2002; BONDANTUON *et al.*, 2002).

2.6.1 Pesquisa de DNA-HPV como screening em mulheres com ASC

A tipagem do HPV e sua classificação nos grupos de alto e baixo risco são de extrema importância, já que o tratamento preventivo pode ser guiado com mais eficácia quando o tipo de vírus é identificado, pois quando descobertos precocemente podem ser tratados, tendo assim um prognóstico satisfatório para o paciente (XICOTENCATL *et al.*, 2009). Existem duas principais técnicas de tipagem do HPV descritas na literatura, a reação em cadeia polimerase (PCR), que amplifica o DNA do HPV e a captura híbrida, método molecular mais utilizado para detecção do HPV e faz uso de sondas específicas contra tipos do grupo de alto risco (ZAMPIROLO *et al.*, 2007).

Como o risco de câncer cervical invasivo na mulher está diretamente relacionado à presença de HPV de alto risco, pesquisas utilizando métodos moleculares tem tido grande relevância para o acompanhamento de mulheres com alterações citológicas. O uso do teste para HPV combinado com a citologia oncótica aumenta a sensibilidade, com valor preditivo negativo de 99 a 100%. Conduta conservadora deve ser adotada com novo exame citológico e/ou teste para HPV em 12 meses em mulheres HPV positivas com citologia negativa, enquanto mulheres com citologia normal e HPV negativas podem retornar ao controle habitual (SANTOS, 2011).

O vírus HPV não pode ser cultivado *in vitro*, ele possui DNA de cadeia dupla, dessa forma vários testes foram desenvolvidos para detectar a sua presença, os principais métodos de detecção incluem avaliação citomorfológicas por citologia e detecção de DNA do HPV de alto risco por vários ensaios moleculares, pode ocorrer em alguns casos, a citologia cervical detectar o efeito morfológico citopático viral de HPV, algumas técnicas de detecção envolvem a hibridação de DNA complementar ou RNA, as sondas para os segmentos de DNA viral combinado com qualquer uma amplificação do sinal ou a amplificação do alvo (NISHINO, *et al.*, 2011).

2.6.1.1 Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

A reação em cadeia da polimerase (PCR) é uma das técnicas moleculares comumente utilizadas para detecção do HPV, sendo um método de biologia molecular baseado na amplificação seletiva de uma sequência de DNA específica (GUTIERREZ-XICOTENCATL *et al.*, 2009). A técnica de PCR aproveita, como iniciadores (primers), seguimentos mantidos da região L do HPV (BRINGHENTI, *et al.*, 2010).

Nas amostras com DNA identificado, permite a detecção do genótipo do HPV através da ampliação de regiões específicas para cada tipo de vírus, sendo esses de alto ou baixo grau, a análise do DNA do HPV, empregada em associação à citologia, torna-se consideradamente eficiente, especialmente para análise precoce, sendo possível realizar assistências clínicas ou terapêuticas para a continuação das pacientes que contem o DNA de HPV de alto grau e impedir o progresso para o câncer (BURD, 2003).

A análise dos produtos amplificados da PCR pode ser realizada de diferentes formas, incluindo a eletroforese em gel (agarose ou poliacrilamida), hibridização em pontos (dot blot), hibridização reversa em linhas (reverse line-blot method), e o sequenciamento direto do DNA (GUTIERREZ-XICOTENCATL *et al.*, 2009).

O método PCR, um procedimento que inovou a virologia, pelo fato de ser muito sensível, pode identificar até um genoma viral em 100.000 células, com excelentes condições experimentais, é a técnica de identificação com mais sensibilidade, contudo atualmente, as duas técnicas mais largamente utilizadas, possuindo semelhança em termos de sensibilidades, são o de captura híbrida e PCR com primers gerais, esse tipo de PCR tem potencial apto de identificar todos os HPV mucosos (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

2.6.2 Exame citológico

Papanicolaou e Traut (1943) introduziram a técnica da citologia, baseada na esfoliação espontânea ou induzida de células normais ou patológicas do colo uterino. O exame é utilizado em campanhas de massa, na população, para detecção precoce (*screening*) de lesões precursoras e neoplasia do colo uterino (HUH *et al.*, 2015; DALLA, 2016).

O método padrão de rastreamento do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras é o exame citológico. É realizado durante a consulta ginecológica de rotina, após a introdução do espéculo vaginal, sem colocação de nenhum lubrificante (pode ser usado apenas o soro fisiológico). As mulheres devem ter sido previamente orientadas a não terem

relações sexuais ou fazerem uso de duchas, medicamentos ou exames intravaginais (como por exemplo, a ultrassonografia) durante as 48 horas que precedem o exame. O exame deve ser realizado fora do período menstrual, pois o sangue dificulta a leitura da lâmina, podendo até tornar o esfregaço inadequado para o diagnóstico citológico. O procedimento de coleta deve ser realizado na ectocérvice e na endocérvice (MACHADO, 2010; RIBEIRO *et al.*, 2016).

Após a raspagem das regiões endocervical, e ectocervical o material coletado deve ser transferido para uma lâmina de vidro de maneira delicada e uniforme, evitando-se a formação de artefatos, e imediatamente fixado em álcool 96% ou outros fixadores citológicos. Posteriormente as lâminas são encaminhadas ao laboratório, coradas pela coloração de Papanicolaou e examinadas ao microscópio óptico (HUH *et al.*, 2015, RIBEIRO *et al.*, 2016).

A coleta cervical é realizada sob controle visual, após a colocação de um espéculo vaginal, com espátula de madeira (Ayre), que possui uma extremidade moldada para raspar a ectocérvice em uma amplitude de 360°. Para a coleta endocervical utiliza-se a escovinha de náilon (SANTOS *et al.*, 2016; RODRIGUES, 2017).

Apenas 1,4% dos esfregaços endocervicais com citobrush não contém células cervicais. As amostras são espalhadas, rapidamente, sobre uma lâmina de microscopia e fixadas em álcool etílico a 95% para envio ao laboratório, onde são coradas e lidas por citotécnicos e citopatologistas (DALMOLIM, PARABOCZ, 2016).

No caso de mulheres em período gestacional, a amostra é colhida do fundo-do-saco vaginal posterior e ectocérvice, para não estimular as contrações uterinas (ALBUQUERQUE *et al.*, 2009; CARESTIATO *et al.*, 2006; VALE *et al.*, 2010; SOARES; SILVA, 2016).

No diagnóstico citológico, a LSIL apresenta 15% a 30% de chance de biópsia compatível com NIC II e NIC III, considerando que cerca de 60%, dessa lesão, vão apresentar regressão espontânea, 30% podem persistir como tal, 10% evoluirão para HSIL e cerca de 1% para câncer invasor, enquanto que aproximadamente 70% a 75% dos diagnósticos de citopatológico de HSIL apresentam confirmação diagnóstica histopatológica e de 1% a 2% terão diagnóstico histopatológico de carcinoma invasor (VIEGAS, 2006; SOARES, 2016).

2.6.3 Colposcopia

O principal papel da colposcopia é determinar o local da biópsia que propicia o diagnóstico histológico, considerado padrão de referência para a definição de doença em colposcopias satisfatórias. A colposcopia foi introduzida por Hinselmann (1925) e consiste de

um aparelho óptico com magnificação iluminada, permitindo visualização com aumento de até 40 vezes; sendo possível reconhecer e delimitar os aspectos normais e anormais da ectocérvice, vagina e genitália externa (MAFFINI, 2017).

A colposcopia com biópsia dirigida é o principal passo para o diagnóstico em mulheres com alterações na citologia oncótica, sendo o padrão para avaliar todos os graus de lesões intraepiteliais cervicais, exceto ASCUS (WRIGHT *et al.*, 2015).

Segundo Souza *et al.*, (2011), cerca de 70% das mulheres portadoras de esfregaço com diagnóstico de ASC-US não possuem lesão cervical visível ao exame colposcópico; 20 a 40% terão uma lesão intraepitelial escamosa associada, sendo que em 5 a 15% será com a lesão de alto grau. E, embora seja raro, um carcinoma oculto pode estar presente em 0,1% das vezes.

A colposcopia tem um papel central na investigação diagnóstica e manejo de mulheres com lesões pré-malignas do colo uterino detectadas através de CO em programas de rastreamento de câncer cervical. Para mulheres com anormalidades CO discretas, tem havido uma tendência a encaminhá-las para colposcopia mais que mantê-las sob acompanhamento colpocitológico justamente porque algumas podem estar sob risco de não serem tratadas enquanto outras podem estar sob o risco de lesões persistentes não investigadas. Sua sensibilidade é da ordem de 80%, com baixa especificidade; os índices de falso-positividade são de 10 a 15%. Atualmente o método tem adquirido importância fundamental na identificação das lesões HPV induzidas, possibilitando precisão diagnóstica bem próxima a 100% dos casos de patologia cervical maligna ou precursora do carcinoma do colo do útero (SOUZA, 2004; FOCCHI, 2005).

De acordo com um estudo de 208 casos de ASC-US, observou-se atipia em 60% dos casos em que foi realizada a colposcopia e acompanhando 86 pacientes com diagnóstico de ASC-US, dentro de 4 a 6 meses após a primeira citologia detectou-se a presença de lesão em 12,5% (ELEUTÉRIO JUNIOR, 2000). Observaram também que 10,9% tiveram um exame subsequente, entre 3 e 6 meses, evidenciada citologicamente uma lesão intraepitelial escamosa de baixo grau, e em 1,6% foi identificada lesão intraepitelial escamosa de alto grau (ELEUTÉRIO JUNIOR, 2000).

Quando a colposcopia é satisfatória mas sem alterações colposcópicas, considera-se negativa. Quando satisfatória com alterações epiteliais, o diagnóstico final é dado pela biópsia. Quando é insatisfatória, considera-se o diagnóstico de alguma alteração observada e biopsiada e, quando não são vistas alterações colposcópicas em exame insatisfatório, considera-se o diagnóstico limitado e mantém-se a paciente em seguimento citocolposcópico

até que se obtenha diagnóstico positivo ou, após um ano, quando não há mais suspeita citológica. A biópsia dirigida é realizada quando presente qualquer alteração colposcópica sugestiva de lesão intraepitelial ou câncer. A biópsia dirigida pela colposcopia permite biópsias nas zonas francamente neoplásica ou colposcopicamente suspeitas, poupando zonas não suspeitas (REZENDE, 2017).

Segundo Jeronimo *et al.* (2015), a colposcopia é um teste subjetivo, com o objetivo de obter material representativo para estudo histopatológico das alterações cervicais. Cotton *et al.* (2010) consideram desnecessária a biópsia cervical quando a colposcopia é adequada, com zona de transformação normal.

2.6.4 Exame histopatológico

A histologia consiste no diagnóstico definitivo para lesões cervicais. A lesão inicial é biopsiada, dirigida pela colposcopia, que, muitas vezes, também serve como terapêutica. O exame histopatológico é considerado padrão-ouro, mas há possibilidade de resultados falsos-negativos se a lesão for biopsiada em local menos representativo (PESSINI *et al.*, 2009).

O diagnóstico histológico das lesões cervicais considerado como padrão ouro, é baseado na análise de um pequeno fragmento retirado do colo uterino através de biópsia incisional dirigida ou CAF (Cirurgia de Alta Frequência), fixado e incluído em parafina. Cortes de pequena espessura (em média de 4 μ m), corados pela hematoxilina-eosina (HE) são então examinados ao microscópio ótico, sendo avaliado o grau de comprometimento no processo de diferenciação do epitélio, além da presença de alterações celulares como cromatina grosseira, borda nuclear irregular, núcleos aumentados, entre outras (JENKINS, 2007).

Outro trabalho para avaliar a eficácia da biópsia de colo uterino e a PCR para diagnóstico da infecção cervical pelo HPV em lesões do colo uterino de mulheres soropositivas mostrou que a histopatologia teve 100% de acerto para o diagnóstico do HPV em biópsias positivas (SOUZA; MELO; CASTRO, 2011).

A histopatologia é realizado em amostras retiradas de uma superfície suspeita da presença de lesão ou malignidade. Para a histopatologia é utilizada a classificação de Richart, que reúne as lesões intraepiteliais escamosas em um grupo denominado de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), subdividido em NIC I, II e III conforme o grau da lesão (FEBRASGO, 2010; VARGAS, 2004).

Segundo o tipo histológico, a grande maioria dos cânceres do colo é do tipo escamoso (epidermóide), responsável por cerca de 94% das neoplasias malignas primárias do colo uterino. Pode ser subclassificado em: carcinoma de grandes células queratinizado; de grandes células não queratinizado e de pequenas células não queratinizado. O adenocarcinoma representa 5% dos casos. Outros tipos histológicos podem comprometer o colo uterino: adenoescamoso, sarcomas, linfomas, melanomas, tumores mistos, indiferenciados e tumores metastáticos (CARVALHO, 2016, BERTRAND, 2014).

2.7 Classificação dos exames citológicos

A primeira tentativa de classificar os exames citológicos foi 1943, quando George Papanicolaou (1883-1962) diferenciou os esfregaços em cinco classes distintas:

- Classe I (ausência de células atípicas ou anormais);
- Classe II (presença de células atípicas sem evidencia de malignidade);
- Classe III (sugestivo de malignidade);
- Classe IV (muito suspeito de malignidade);
- Classe V (maligno).

Reagan em 1953 propôs os termos displasia e carcinoma *in situ*, para descrever as atipias celulares restritas ao epitélio do colo uterino. As displasias foram distinguidas em três graus de intensidade (leve, moderada e acentuada) conforme acometessem os terços (inferior, médio e superior) do revestimento epitelial. O carcinoma *in situ* seria a lesão maligna que não ultrapassasse a membrana basal do revestimento epitelial (VIANNA, 2008; SOLOMON; NAYAR, 2005).

Em 1967, Richart questiona as classificações justificando que elas não permitem prever a evolução clínica e propõe a denominação de Neoplasia Intra-epitelial Cervical (NIC) de graus I (leve), II (moderada) e III (acentuada), conforme acometessem os terços inferior, médio e superior do revestimento epitelial, respectivamente. (Quadro 1)

A NIC constitui um leque de lesões cervicais escamosas identificadas pela histologia, pode ser classificada em graus I, II e III. A graduação da NIC consiste na definição do aspecto morfológico de severidade da lesão precursora do câncer. Esse sistema atual de classificação agrupa os aspectos sugestivos de NIC I e sinais de infecção pelo HPV nas chamadas lesões de baixo grau (LSIL), e os de NIC II e III em lesões de alto grau (HSIL) (SOLOMON; NAYAR, 2005).

Nas evoluções das neoplasias intraepiteliais, o arranjo das células escamosas da ectocérvice fica desorganizado, chamadas de células atípicas. Quando a desorganização ocorre apenas no terço profundo, temos a displasia leve, conhecida como NIC grau I (ou NIC I). Quando a desordem envolve os dois terços profundos da espessura do epitélio, preservando apenas as camadas mais superficiais, temos a displasia moderada que é conhecida como NIC II. Se o desarranjo é observado em toda a espessura, envolvendo mais de dois terços do epitélio, NIC III. A lesão intraepitelial escamosa cervical de alto grau compreende as NIC graus II, III e carcinoma *in situ* (NEVES *et al.*, 2010).

As lesões escamosas intraepiteliais podem regredir, persistir ou progredir, dependendo da resposta imune de cada paciente (GRAVITT, 2011). Nas lesões do tipo NIC I, em cerca de 60% dos casos ocorre regressão espontânea, 30% podem apresentar persistência e menos de 10% podem evoluir para NIC II ou III, sendo a progressão ao câncer invasor estimada em 1%. Nos casos de NIC II, 43% das mulheres podem apresentar regressão espontânea, 35% poderão persistir nessa lesão, 22% poderão progredir à NIC III e 1,5% ao câncer. Com relação à NIC III, a probabilidade de regressão é bem menor (32%), enquanto 56% dessas lesões podem persistir e 12% podem progredir ao câncer (ZUR HAUSEN, 2002; SCHLETCHT *et al.*, 2003; GRAVITT, 2011).

Atualmente a NIC III é considerada a verdadeira lesão precursora do câncer cervical e existem dúvidas sobre o manejo das lesões de menor grau, principalmente a NIC I, cuja incidência é maior em jovens e cuja evolução ainda é pouco conhecida (SINGER, 2000). Buscam-se fatores de risco para adquirir a lesão assim como fatores preditivos de prognóstico, ou seja, marcadores que possam predizer qual será a evolução natural da NIC I (SOLOMON; NAYAR, 2005)

A neoplasia intraepitelial cervical pode permanecer em um estágio não invasivo por até vinte anos e desprender células anormais que podem ser detectadas pelo exame citológico, o que aumenta a eficácia da citologia na prevenção desse câncer. Também pode não evoluir necessariamente para um câncer, inclusive regredir espontaneamente. O risco de persistir ou evoluir para um câncer aumenta de acordo com a gravidade da displasia. Além disso, vários estudos indicam que a persistência da infecção pelo HPV, principalmente de alto risco, é necessária para o desenvolvimento e progressão da NIC para carcinoma invasivo (BRITO; VIANNA, 2008; VIANNA, 2013).

A terminologia LAST classifica lesões intra-epiteliais histológicas (SIL) HPV-associado dois graus, lesões de "baixo grau" (LSIL) e lesões "de alta qualidade" (HSIL). Aceita-se que lesões intra-epiteliais (LSIL / CIN1) são a expressão histológica de uma

infecção produtiva e HPV auto-limitada compartilhando a mesma história natural e na maioria das vezes retorna espontaneamente. A adesão estrita a estas mulheres minimiza o risco representado pela falta de detecção inicial de lesões de alto grau. Por outro lado, as lesões de alto grau (HSIL / CIN3) são considerados autênticos neoplasias intraepiteliais com elevado potencial para a progressão da lesão e é necessário precursor do câncer do colo do útero. Por outro lado, o significado biológico de lesões HSIL / CIN2 é mal definido porque, na sua evolução, tanto pode voltar como progresso Terminologia LAST propõe utilizar a mesma terminologia (LSIL e HSIL) para todas as lesões intra-epiteliais escamosas associados com HPV independentemente de a sua localização no colo do útero, da vulva, vagina, ânus, pênis ou região perianal (DA COSTA, 2014).

Quadro 1 : Nomenclatura utilizada para diagnóstico das lesões cervicais escamosas

Classificação citológica de Papanicolaou (1941)	Classificação histológica da OMS (1952)	Classificação histológica de Richart (1968)	Classificação citológica do sistema Bethesda (1988)	Classificação citológica do sistema Bethesda (2001)
CLASSE I	Normal	Normal	Dentro dos limites da normalidade	Negativo para lesões intra-epiteliais e malignidade
CLASSE II	Atipia	Inflamatório	Alterações benignas ASCUS	Alterações benignas ASC-US ASC-H
CLASSE III	Displasia leve/moderada/acentuada	NIC I NIC II/ NIC III	LSIL HSIL	LSIL HSIL
CLASSE IV	Carcinoma <i>in situ</i>	NIC III	HSIL	HSIL
CLASSE V	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

ASC-US – células escamosas atípicas de significado indeterminado;

ASC-H – células escamosas atípicas, quando não se pode excluir lesão intra-epitelial de alto grau;

NIC – neoplasia intra-epitelial cervical;

LSIL – lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau;

HSIL – lesão intra-epitelial escamosa de alto grau.

Posteriormente a estes ajustes ocorreram algumas modificações na classificação proposta por Richart. Um grupo de especialistas em 1988, reunidos na cidade de Bethesda,

nos Estados Unidos, assumiu as críticas endereçadas às outras classificações e propuseram prioridades que refletem três princípios fundamentais nas terminologias anteriores em que se tornou conhecida como Sistema de Bethesda (2001):

- A terminologia deve comunicar informações clinicamente relevantes a partir do laboratório para o médico responsável pelo atendimento do paciente;
- A terminologia deve ser uniforme e razoavelmente reprodutível entre diferentes patologistas e laboratórios, devendo ser suficientemente flexível para se adaptar a uma grande variedade de situações laboratoriais e localizações geográficas;
- A terminologia deve refletir a compreensão mais atual das lesões.

O objetivo desses princípios sempre foi promover uma correlação eficaz entre os achados relevantes da citologia, os achados clínicos e os laboratoriais, permitindo assim uma simplificação da análise tanto para o clínico como para o patologista. A última revisão do sistema de Bethesda data de 2001 e foi elaborada pelo Seminário de Trabalho do Sistema de Bethesda de 2001, no qual participaram quarenta e quatro organizações internacionais com interesse na citologia cervical (SOLOMON et al.,2002; VIANNA, 2008).

2.7.1 Lesões Intraepiteliais Escamosas

O conceito de lesões precursoras do câncer do colo uterino remonta ao final do século XIX, quando Williams (1888) notou, nas margens dos cânceres invasores, áreas de epitélio atípico, reconhecidas como sendo não invasoras. Broders (1932) introduziu o termo carcinoma *in situ* para designar o padrão microscópico no qual toda a espessura do epitélio escamoso cervical é completamente substituída por células anormais indiferenciadas, morfologicamente indistinguíveis do câncer, não ocorrendo invasão do estroma subjacente (WRIGHT,2015 ;AOYAMA *et al*,2015;GUO *et al*.,2015).

2.7.2 Classificação das Lesões Epiteliais cervicais segundo o sistema Bethesda

Em 1988 surgiu o Sistema de Classificação de Bethesda (TBS), que foi baseada em dois princípios fundamentais: (i) a terminologia deveria ser capaz de transmitir ao médico informações clinicamente relevantes; (ii) as informações deveriam ser uniformes e razoavelmente reproduzíveis entre diferentes patologistas e laboratórios (SOLOMON; NAYAR, 2005).

As lesões intraepiteliais escamosas encontram-se divididas em lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) e de alto grau (HSIL). As LSIL são alterações que histologicamente se restringem ao terço inferior do epitélio e abrangem o efeito citopático do HPV, correspondente as antigas denominações de displasia leve e neoplasia intraepitelial de baixo grau (NIC I). As HSIL são alterações que na histologia comprometem o terço médio e superior do epitélio, correspondendo às displasias moderada e avançada, as neoplasias Intraepiteliais de médio e alto grau (NIC II e III) e o carcinoma *in situ* (VIANNA, 2008).

2.7.3 Células Escamosas Atípicas

O termo células escamosas atípicas (ASC) surgiu em 1988, através do Sistema de Bethesda, com a finalidade de facilitar o diagnóstico das alterações celulares que não se enquadravam às características de processo reativo ou às características de neoplasia (APGAR *et al.*, 2003; SOLOMON; NAYAR, 2005).

Segundo os critérios de Bethesda (2001), a designação de Células Escamosas Atípicas (ASC), é utilizada toda vez que são encontradas células escamosas com alterações da reação núcleo/citoplasma, sendo os núcleos hipercromáticos, irregulares, podendo apresentar multinucleação. Com essa designação subentende-se que o processo é indefinido, podendo estar incluídas alterações não somente relacionadas ao Papilomavírus humano (HPV), como também inflamações, dessecamento, degeneração ou outros problemas não relacionadas ao mesmo (BENNETT; GOLDMAN, 2001).

ASC constitui um achado citológico de difícil reprodutibilidade entre citopatologistas experientes. São consideradas aceitáveis taxas inferiores a 5% do total de exames realizados em um laboratório. Seu significado clínico depende de fatores como idade da paciente, história clínica e subclassificação do resultado em ASC-US ou ASC-H (CONFORTINI M. *et al.*, 2003).

As ASC podem ser subdivididas entre aquelas de significado indeterminado (ASC-US) e aquelas em que não é possível excluir uma lesão de alto grau (ASC-H). As células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) são aquelas que apresentam aumento da relação núcleo/citoplasma, com um volume nuclear 2 a 3 vezes maior do que o núcleo de uma célula escamosa intermediária normal, núcleos discretamente hipercromáticos, com a cromatina distribuída de forma um pouco irregular e o citoplasma densamente orangeofílico (SOLOMON; NAYAR, 2005).

As células escamosas atípicas em que não é possível excluir lesão de alto grau (ASC-H) são alterações nas quais as células alteradas têm o tamanho das células metaplásicas, aparecendo de forma isolada ou em pequenos agrupamentos com menos de dez células. Essas células apresentam núcleos hipercromáticos, irregulares, formas alteradas e com tamanho de 1 a 2 vezes maiores do que o núcleo de uma célula normal (SOLOMON; NAYAR, 2005; VIANNA, 2008).

Atipias em células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) foi um termo técnico criado em Bethesda para definir uma anormalidade mais significativa do que a esperada como uma alteração puramente reativa, mas que, quantitativa e qualitativamente, não são suficientes para um diagnóstico de lesão intraepitelial escamosa, ou seja, não podem ser relacionadas como processo reativo e nem como processo displásico (ELEUTÉRIO Jr., 2000; DAVEY, 2000; ANDRADE, 2006).

As atipias escamosas de significado indeterminado constituem a alteração citológica cervical mais prevalente, sendo que cerca de 5 a 10% delas correspondem à lesão de alto grau, e uma parcela pequena à doença invasora (ELTABBAK *et al.*, 2000; BECKER *et al.*, 2001).

São consideradas aceitáveis taxas inferiores a 5% do total de exames realizados em um laboratório. Seu significado clínico depende de fatores como idade da paciente, história clínica e subclassificação do resultado em ASC-US ou ASC-H (LEE *et al.*, 2006).

Em 1991, na primeira revisão do Sistema de Bethesda foi acrescentada uma qualificação complementar das ASC-US de acordo com as alterações observadas: ASC-US favorecendo processo reativo (ASCUS-R) ou ASCUS favorecendo um processo neoplásico (ASCUS-N) (APGAR *et al.*, 2003).

Atualmente, as atipias escamosas celulares (ASC-US) representam a anormalidade citológica mais comumente descrita nos resultados dos laudos citopatológicos do colo do útero. Segundo dados registrados no sistema de informação do câncer do colo do útero (SISCOLO) em 2009 (BRASIL/MS, 2010), no Brasil, o diagnóstico citológico de ASC representou 1,4% de todos os exames realizados e 53,5% de todos os exames alterados. Os respectivos valores para o resultado ASC-US foram 1,2% e 46% (INCA, 2014).

Monteiro *et al.* (2009) determinaram a incidência de lesões cervicais em mulheres com idade inferior a 20 anos. As atipias em células escamosas de significado indeterminado foi encontrado em 5,5% da amostra, lesão intraepitelial escamosa de baixo grau em 28% e lesão intraepitelial escamosa de alto grau em 3%. A incidência de alterações citopatológicas é alta no início da vida sexual, associada à infecção pelo HPV.

Mulheres com idade acima de 35 anos apresentam menor incidência de alterações escamosas pois parece existir maior resistência ao HPV ou aquisição de algum tipo de imunidade. Entre as mulheres na pós-menopausa, o percentual de neoplasia cervical observada após o resultado de ASC é pequeno, pois as modificações causadas por atrofia são, muitas vezes, classificadas como atipias de significado indeterminado (PEDROSA, 2008).

Em um estudo retrospectivo, Vlahos e colaboradores (2000) analisaram o prontuário de 186 mulheres com citologia ASC, que foram acompanhadas no Hospital Johns Hopkins, Baltimore. Foram coletados dados referentes a diagnósticos citológico, colposcópico e histológico. Os autores verificaram que 118 (63,4%) mulheres apresentavam características colposcópicas e histológicas normais, 44 (23,7%) apresentavam NIC I e 24 (12,9%) NIC II /NICIII.

Lonky *et al.*,(2002) estudaram, na Califórnia , 3094 mulheres com colpocitologia classificada como ASC-US. Através da realização de colposcopia e biópsia cervical ou curetagem endocervical em todos os casos, foram identificados 2053 (66,3%) resultados sem alterações à colposcopia e histologia, 764 (24,7%) NIC I; 274 (8,9%) NIC II/ NIC III e 3 casos de doença invasora.

3 MÉTODOS

3.1 Área do Estudo

O estudo foi realizado na cidade de Maputo no Departamento de ginecologia e obstetrícia, e no serviço de anatomia patológica (SAP) do Hospital Central de Maputo (HCM), em Moçambique.

Localiza-se a sudeste do continente africano, é limitado a leste pelo Oceano Índico, a norte pela Tanzânia, a noroeste pelo Malawi e Zâmbia. A oeste faz fronteira com o Zimbabwe, e a sul faz fronteira com África do Sul e Suazilândia (Figura 1).

Figura 1-Localização geográfica de Moçambique



Fonte: INE,2007

O Hospital Central de Maputo localiza-se na cidade de Maputo, na Avenida Eduardo Mondlane (Apêndice B), e tem aproximadamente de 1.550 leitos, dos quais 387 leitos pediátricos, 347 de clínica geral, 310 de cirurgia, 244 de obstetrícia e ginecologia, 200 ortopédicos, 20 de unidades de cuidados intensivos e 40 de clínica especializada. Fornece o nível mais avançado de cuidados no país e é o centro de referência nacional para o câncer. Esses serviços têm a ajuda dos seguintes serviços: Anatomia patológica, radiologia, medicina forense, banco de sangue, farmácia, serviço de emergência, unidades operativas, análises clínicas laboratoriais, serviços de anestesia unidade dor e a unidade de esterilização.

3.2 Tipo de estudo

Estudo transversal, com a coleta de dados retrospectiva, e abordagem quantitativa dos resultados dos exames citológicos das mulheres atendidas nos serviços ginecológicos do HCM, que foram submetidas ao exame citológico e diagnosticadas células escamosas atípicas (ASC) pelos Serviços de Anatomia Patológica (SAP) do HCM no período de Janeiro 2013 a Dezembro 2015.

A origem dos dados o estudo é documental, pois os dados foram coletados a partir de fontes secundárias: banco de dados, livros de registros do SAP e requisições.

3.3 População e amostra

A população foi constituída por 6.407 mulheres foram diagnosticadas com ASC. Amostragem foi do tipo probabilística sistemática. A partir dos livros de registro fez se a seleção aleatória da primeira paciente para a amostra e logo selecionaram se as outras utilizando intervalos fixos até chegar ao tamanho da amostra desejada. A amostra foi de 524 prontuários.

3.4 Critérios de inclusão e exclusão

- **Inclusão:** 358 mulheres que realizaram o rastreamento citopatológico através de esfregaço corado pelo método de Papanicolaou, com diagnóstico de células escamosas atípicas.
- **Exclusão:** 60 Mulheres hysterectomizadas, 106 prontuários com informações incompletas .

Dos 358 prontuários das pacientes estudados com diagnóstico ASC, 243 realizaram biópsias por terem apresentado alterações colposcópicas e a existência de NIC foi definida pelo exame histopatológico do material dessas biópsias. A ausência de NIC foi definida como colo uterino sem lesão intraepitelial cervical à citologia oncótica e com colposcopia normal ou com resultado de biópsia negativo para NIC.

3.5 Classificação das variáveis

As variáveis do estudo foram agrupadas em variáveis sócio-demográficas, variáveis reprodutivas, variáveis relacionadas ao comportamento sexual, e variáveis relacionadas ao seguimento clínico-laboratorial (citologia oncótica e estudo microbiológico).

- Variável dependente: lesões intraepiteliais cervicais e câncer cervical.
- Variáveis independentes são os fatores de risco: variáveis sócio-demográficas, reprodutivas, comportamentais: idade, profissão, gestação, paridade, menopausa, método anticoncepcional, tabagismo.
- Variáveis clínico- laboratorial: resultados da citologia de células escamosas atípicas (ASC-US e ASC-H), Lesões de baixo grau (LSIL) e alto grau (HSIL), resultados histopatológicos (neoplasia intraepitelial cervical grau I (NIC I), neoplasia intraepitelial cervical grau II e III (NIC II e III), e carcinoma invasor. Resultados microbiológicos: agentes etiológicos de doenças sexualmente transmissíveis (*Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex vírus 2* , HIV, HPV).

3.6 Técnicas e instrumentos de coleta de dados

Os dados foram coletados a partir dos livros de registros de informações das pacientes, requisição de exames citológico, através de um formulário elaborado mediante o modelo da requisição de exame citológico do HCM (Apêndice A). Foram revistos os processos clínicos das pacientes das consultas de ginecologia do período do estudo.

As informações sócio-demográficas, reprodutivas, comportamentais e clínico-laboratorial foram coletadas a partir das fichas de anamnese aplicadas na primeira consulta destas mulheres. Os resultados citológicos, colposcópicos, histológicos e microbiológicos foram obtidos através da revisão das requisições médicas e banco de dados dos Serviços de Anatomia Patológica (SAP).

3.7 Aspectos éticos

Para a coleta de dados foram respeitados todos os princípios éticos com seres humanos de acordo com o Decreto nº71/2007. O projeto foi aprovado pelo comitê institucional de bioética e o conselho científico da Faculdade de Medicina da Universidade Eduardo Mondlane, sob registro nº: 052/2016 (Anexo A e B).

Nenhuma das informações individuais das pacientes foi divulgada, garantiu-se o sigilo dos dados e a privacidade das mulheres cujas histórias clínicas foram analisadas. A identificação das participantes foi realizada através do número de registro das requisições dos exames citológicos. As informações foram apresentadas de forma coletiva, sem quaisquer riscos ou prejuízo para as pessoas que estiveram envolvidas na pesquisa, principalmente no que diz respeito à menção de nomes das pacientes.

3.8 Sistematização e Análise de Dados

Os dados foram coletados, digitados e armazenados no software Excel 2010 e posteriormente foram transportados e organizados em um banco de dados utilizando o software *Stata versão 11.2*, e procedeu-se à análise de cada variável. O tratamento estatístico incluiu a codificação, digitação e armazenamento dos dados. Em seguida, realizou-se análise estatística descritiva, que consistiu em resumir os dados e organizar por meio de tabelas.

A análise dos dados foi feita a partir dos resultados do diagnóstico dos exames citopatológico. Para as variáveis qualitativas foram apresentadas as frequências absolutas e as frequências relativas. Para as variáveis quantitativas foram apresentados cálculos de medidas de tendência central e de dispersão: média, a mediana e desvio-padrão, mínimo e máximo para verificar a variabilidade. Foram apresentados cálculos de qui quadrado, com correção de Yates ou teste de Fisher.

As razões de prevalência (RP) e intervalos de confiança foram calculados para verificar as possíveis associações entre as variáveis dependentes e independentes. Para todos os testes considerou-se um nível de significância de 5%. Desta forma, foram observadas às diferenças entre os grupos quando p valor foi menor que 0,05 ($p\text{-valor} < 0,05$). Para estabelecer a prevalência de lesões, calculou-se a frequência de diagnósticos com seus respectivos intervalos de confiança a 95% (IC95).

RESULTADOS

ARTIGO

Prevalência e fatores de risco associados às lesões cervicais e câncer cervical em mulheres com diagnóstico citológico de células escamosas atípicas

Filomena Boaventura Siteo¹, Francisco Herlânio Costa Carvalho², José Eleutério Junior³

Raquel Autran Coelho Peixoto⁴, Carlos Henrique Moraes de Alencar⁵, Edgar Gomes Marques Sampaio⁶

RESUMO

Introdução: O câncer cervical é uma doença de evolução lenta, apresenta altas taxas de prevalência e mortalidade feminina e representa um sério problema de saúde pública.

Objetivos: Estimar a prevalência das lesões de baixo e alto grau e câncer cervical em mulheres com diagnóstico citológico de atípicas de células escamosas, verificar a influência dos agentes etiológicos de doenças no desenvolvimento das lesões cervicais. **Métodos:**

Estudo transversal com abordagem quantitativa, coleta de dados retrospectiva. Foram estudados 358 prontuários de mulheres com diagnóstico de células escamosas atípicas atendidas no Hospital central do Maputo, Departamento de ginecologia, no período entre 2013 e 2015. A presença das lesões e o grau de associação entre as variáveis foi verificada através do cálculo do coeficiente de correlação de Pearson e razão de prevalência (RP). Para todos os testes considerou-se um nível de significância de 5%. Para estabelecer a prevalência de lesões, calculou-se a frequência de diagnósticos com seus respectivos intervalos de confiança a 95% (IC95%). **Resultados:** a média da idade foi de 38,1 anos, mediana 36,6 e o desvio padrão de 12,3. A idade variou entre 17 a 71 anos. A prevalência das lesões cervicais foi de 153 casos (63%), sendo lesão de baixo grau (NIC I) 50 (32,7%) e lesão de alto grau /carcinoma invasor (NIC 2+) 103 (67,3%). Os fatores associados às lesões mais severas em pacientes com citologia de ASC foram: idade (40-49) (P=0,001), profissão (doméstica) (P=0,016), Paridade (+de 5) (P=0,001) menopausa (P=0,001) , HPV (P=0,001) e *Tricomonas vaginalis* (P=0,001). **Conclusão:** A prevalência das lesões cervicais de alto grau em mulheres com diagnóstico citológico de células escamosas atípicas foi alta. Os fatores de risco associados às lesões cervicais mais severas em pacientes com citologia ASC foram: idade, paridade, profissão, menopausa, HPV, e *Tricomonas vaginalis*.

Palavras-chave: Citologia oncótica, neoplasia intraepitelial cervical, câncer cervical, fatores de risco.

ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer is a slow-growing disease with high rates of female prevalence and mortality and a serious public health problem. **Objectives:** To estimate the prevalence of low and high grade lesions and cervical cancer in women with cytologic diagnosis of atypical squamous cells, to verify the influence of the etiological agents of diseases in the development of cervical lesions. **Methods:** Cross-sectional study with quantitative approach, retrospective data collection. A total of 358 medical records of women diagnosed with atypical squamous cells treated at the Central Hospital of Maputo, Department of gynecology, between 2013 and 2015 were studied. The presence of lesions and degree of association between the variables was verified by calculating the coefficient of Pearson's correlation and prevalence ratio (PR). For all the tests a level of significance of 5% was considered. To establish the prevalence of lesions, the frequency of diagnoses with their respective 95% confidence intervals (95% CI) was calculated. **Results:** The mean age was 38.1 years, median 36.6 and the standard deviation was 12.3. Age ranged from 17 to 71 years. The prevalence of cervical lesions was 153 (63%), with low grade lesion (NIC I) 50 (32.7%) and high grade lesion / invasive carcinoma (CIN 2+) 103 (67.3%). The factors associated with the most severe lesions in patients with ASC cytology were: age (40-49) ($P = 0.001$), profession (domestic) ($P = 0.016$), Parity (+5) ($P = 0.001$) menopause $P = 0.001$), HPV ($P = 0.001$), and *Trichomonas vaginalis* ($P = 0.001$). **Conclusion:** The prevalence of high-grade cervical lesions in women with cytologic diagnosis of atypical squamous cells was high. The risk factors associated with the most severe cervical lesions in patients with ASC cytology were: age, parity, occupation, menopause, HPV and *Trichomonas vaginalis*.

Key words: oncology cytology, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer, risk factors.

-
1. Mestranda em saúde pública na Universidade Federal do Ceará (UFC).
 2. Docente no Departamento de Saúde Materno Infantil da UFC.
 3. Professor associado do Departamento de Saúde Materno Infantil- Faculdade de medicina da UFC
 4. Docente no Departamento de Saúde Materno Infantil da UFC
 5. Docente no Departamento de Saúde comunitária (UFC)
 6. Mestrando em saúde pública na Universidade Federal do Ceará (UFC).

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é um importante problema de saúde pública em países em desenvolvimento em decorrência da crescente exposição a fatores de risco e modificação de hábitos de vida da população, pois apresenta altas taxas de prevalência e mortalidade em mulheres em fase reprodutiva e de nível socioeconômico baixo.^{1,2,3,4,5}

Ao contrário do que ocorre em países desenvolvidos, em Moçambique as taxas de mortalidade por câncer de colo de útero continuam elevadas, sendo considerado o tipo de câncer mais comum entre as mulheres. Moçambique ocupa o segundo lugar entre os países do mundo com maior prevalência de câncer do colo do útero.^{6,7} Anualmente 5,600 mulheres recebem um diagnóstico positivo para câncer de colo de útero, 4 mil mulheres morrem por ano devido a essa doença; uma em cada três mulheres moçambicanas é portadora do HPV.⁶

O diagnóstico citológico constitui o principal método utilizado para a detecção e prevenção do câncer do colo uterino e de suas lesões precursoras. As células escamosas atípicas são as mais comuns anormalidades epiteliais diagnosticadas nos esfregaços corados pelo método de Papanicolaou.^{8,9,10} Vários estudos epidemiológicos realizados no decorrer do século XX indicaram consistentemente que o risco de câncer cervical está fortemente influenciado pelo baixo nível sócio econômico e o comportamento sexual: idade prematura do início da vida sexual, multiplicidade de parceiros e co-infecção com infecção sexualmente transmissível;⁸ além de multiparidade, tabagismo, uso prolongado de contraceptivos orais, imunossupressão.^{9,10,11,}

Entender a epidemiologia das lesões cervicais e câncer cervical e os co-fatores envolvidos na progressão da doença são passos importantes no desenvolvimento de estratégias para prevenção do câncer cervical em populações com perfis semelhantes. Os objetivos deste estudo são: estimar a prevalência das lesões cervicais de baixo e alto grau e câncer cervical em mulheres com diagnóstico citológico de células escamosas atípicas e determinar os fatores associados com a presença das lesões cervicais de alto grau e câncer cervical, incluindo associação das infecções sexualmente transmissíveis.

MÉTODOS

Estudo de delineamento transversal com revisão retrospectiva dos prontuários onde se investigou a prevalência e fatores associados às lesões de alto grau e de câncer cervical em mulheres com células escamosas atípicas atendidas no Hospital Central de

Maputo (HCM) no período de Janeiro 2013 a Dezembro 2015. Amostragem foi do tipo probabilística sistemática. Dos 524 prontuários selecionados foram incluídos 358 prontuários por respeitarem todos os critérios de inclusão e excluídos 166 destes: 60 mulheres histerectomizadas, 106 prontuários com dados incompletos.

As variáveis dependentes: lesões cervicais e câncer cervical. Variáveis independentes: demográficas, comportamentais e reprodutivas (idade, profissão, paridade, menopausa, método anticoncepcional, tabagismo). Variáveis clinico-laboratorial: resultados da citologia atípicas de células escamosas (ASC-US e ASC-H), Lesões de baixo grau (LSIL) e alto grau (HSIL), resultados histopatológicos (neoplasia intraepitelial cervical grau I (NIC I), neoplasia intraepitelial cervical grau II e III (NIC II e III), e carcinoma invasor. Resultados microbiológicos: agentes etiológicos de doenças sexualmente transmissíveis (*Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex vírus 2*, HIV, HPV).

A presença de NIC foi definida pelo exame histopatológico do material obtido pela biópsia de colo dirigida pela colposcopia, e a ausência de NIC foi definida como colo uterino sem alteração colposcópica ou com resultado negativo na biópsia. Para o diagnóstico do HPV, foram realizados testes de biologia molecular.

Os dados foram coletados através de um formulário e armazenados (Microsoft Excel 2010), posteriormente foram transportados para o software *Stata versão 11.2* para as análises. Foram apresentadas as frequências absolutas e relativas das variáveis através das análises univariadas. As associações entre as variáveis e o desfecho tiveram sua significância estatística avaliada por meio de testes de qui-quadrado de Pearson. Para a investigação de fatores associados às lesões de alto grau foram calculadas as razões de prevalência (RP) com seus respectivos intervalos de confiança (IC95%). Em todos os testes foi utilizado o nível de significância ($p < 0,05$). Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de bioética e o conselho científico da Faculdade de Medicina da Universidade Eduardo Mondlane, sob registo n°: 052/2016.

RESULTADOS

Dos 358 (68,3%) prontuários revisados com diagnóstico citológico de células escamosas atípicas (ASC) a prevalência das lesões cervicais de baixo grau foi de 90 (25,1%), e 87 (24,3%) lesão de alto grau (Tabela1). A idade da população estudada variou de 17 a 71 anos, tendo como média 38,1 anos. A mediana mais o desvio padrão foram de 36,6 e 12,3 anos, respectivamente. A paridade variou de 0 a 9, com média de 3,5, mediana de 3 e desvio padrão de 2.

Tabela 1 - Distribuição das pacientes segundo o diagnóstico citológico

Diagnóstico citológico	Frequência	Porcentagem
	n	(%)
LSIL	90	25,1
HSIL	87	24,3
ASC-US	108	30,2
ASC-H	73	20,4
Total	358	100,0

LSIL – lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau;

HSIL – lesão intra-epitelial escamosa de alto grau

ASC-US – células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas

ASC-H – células escamosas atípicas, quando não se pode excluir lesão intra-epitelial de alto grau;

Na análise do diagnóstico citológico ASC e as variáveis (demográficas, comportamentais e reprodutivas) observou-se maior frequência da lesão de baixo grau 80 (85,1%) na faixa etária de 17-29 e lesão de alto grau 110 (78%) na faixa etária de 30-39, profissão (doméstica) 104 (92,9%), paridade 113 (77,4%) 3-4, anticoncepcionais hormonal, 170 (66,7%), HPV 98 (53,6%), *Tricomonas vaginalis* 77 (82,8%), e HIV 86 (74,1%).

Foram observados fatores de risco associados às lesões cervicais: idade (30-39 anos) 100 (78%) (P=0,001), profissão–doméstica 104(92,9%) (P=0,001), paridade (3-4) 114(77,4%) (P=0,001), menopausa 48(P=0,001), *Tricomonas vaginalis* 77(88,2) (P=0,001), estas variáveis foram estatisticamente significante (Tabela 2).

Tabela 1- Características das variáveis segundo o tipo de lesão no diagnóstico citológico de ASC

Variáveis	Lesão		RP (IC 95%)	p*
	Baixo grau	Alto grau		
Faixa etária				<0,001
17 a 29	80 (85,1)	14 (14,9)	1,00	
30 a 39	31 (22)	110 (78)	5,24 (3,21 - 8,56)	
40 a 49	5 (7,7)	60 (92,3)	6,2 (3,8 - 10,1)	
50 a 59	1 (3,1)	31 (96,9)	6,5 (4 - 10,59)	
60 ou mais	0 (0)	26 (100)	6,71 (4,14 - 10,89)	
Profissão				<0,001
Desempregada	14 (18,7)	61 (81,3)	7,97 (3,45 - 18,42)	
Doméstica	8 (7,1)	104 (92,9)	9,1 (3,96 - 20,92)	
Funcionária	44 (43,6)	57 (56,4)	5,53 (2,37 - 12,92)	
Outra	7 (33,3)	14 (66,7)	6,53 (2,7 - 15,81)	
Estudante	44 (89,8)	5 (10,2)	1,00	
Gestante				0,133
Sim	10 (47,6)	11 (52,4)	1,00	

Não	107 (31,8)	230 (68,2)	1,3 (0,86 - 1,97)	
Paridade				<0,001
1 ou 2	63 (70)	27 (30)	1,58 (0,62 - 4,02)	
3 ou 4	33 (22,6)	113 (77,4)	4,06 (1,68 - 9,86)	
5 ou mais	4 (4)	97 (96)	5,04 (2,09 - 12,19)	
Nenhum	17 (81)	4 (19)	1,00	
Menopausa				<0,001
Sim	0 (0)	48 (100)	1,61(1,47-1,75)	
Não	117 (37,7)	193 (62,3)	1	
Tabagismo				0.613
Sim	26 (35,1)	48 (64,9)	1,00	
Não	91 (32)	193 (68)	1,05 (0,87 - 1,26)	
Métodos anticoncepcionais				0.038
DIU	7 (29,2)	17 (70,8)	1,35 (0,91 - 2)	
Hormonal	85 (33,3)	170 (66,7)	1,27 (0,93 - 1,73)	
Nenhum	7 (17,1)	34 (82,9)	1,58 (1,13 - 2,2)	
Outros	18 (47,4)	20 (52,6)	1,00	
HIV/SIDA				0.057
Sim	30 (25,9)	86 (74,1)	1,16 (1 - 1,34)	
Não	87 (36)	155 (64)	1,00	
HPV				0.083
Sim	98(53,6)	34(46,4)	0,98 (0,8-1,2)	
Não	27(12)	199(88)	1,00	
Tricomonas vaginalis				<0,001
Sim	16 (17,2)	77 (82,8)	1,34 (1,17 - 1,53)	
Não	101 (38,1)	164 (61,9)	1,00	
Chlamydia trachomatis				0.007
Sim	19 (52,8)	17 (47,2)	1,00	
Não	98 (30,4)	224 (69,6)	1,47 (1,04 - 2,1)	
Herpes simplex virus2				<0,001
Sim	15 (65,2)	8 (34,8)	1,00	
Não	102 (30,4)	233 (69,6)	2 (1,14 - 3,52)	

RP- Razão de prevalência

IC95%- Intervalo de confiança 95%

* Teste qui-quadrado

Das biopsias realizadas 243 (67,9%), 153 (63%) foram positivas para: neoplasia intraepitelial cervical grau I (NIC I) 50 (32,7%) e neoplasia intraepitelial grau II, III/carcinoma invasor (NIC 2+) 103 (67,3%) (Tabela 3).

Tabela 2- Distribuição dos achados histológicos das pacientes submetidas à biopsia

Exame	Histologia alterada	
	Frequência (n)	Porcentagem (%)
Citológico		
ASC-US	31	28,7
ASC-H	45	61,6
LSIL	19	21,1
HSIL	58	66,7
Colposcopia		
NIC 2+	103	67,3
<NIC 2+	50	32,7
Total	153	100,0

NIC 2+- Neoplasia intraepitelial cervical grau (2-3,carcinoma invasor)

<NIC2+- Neoplasia intraepitelial cervical grau 1

O resultado histológico da biopsia foi considerado padrão ouro para diagnóstico de NIC. Os fatores de risco associados às lesões cervicais foram: idade (40-49) 41 (68,3%) (P=0,001), profissão (doméstica) 75(72,1%) (P=0,016) menopausa 39 (83%) (P=0,001), paridade (+5) 77(80,2%) (P=0,001), HPV 82 (67,2%) (P=0,001), e *Trichomonas vaginalis* 88(65,6%) (P=0,001) estas variáveis foram estatisticamente significante.

Tabela 3- Características das variáveis segundo diagnóstico histológico

Variáveis	Histologia		RP (IC 95%)	p*
	Alterada n (%)	Normal n (%)		
Faixa etária				
17 a 29	4 (28,6)	10 (71,4)	1	<0,001
30 a 39	55 (49,1)	57 (50,9)	1,7 (0,74 - 4,02)	
40 a 49	41 (68,3)	19 (31,7)	2,4 (1,03 - 5,57)	
50 a 59	27 (87,1)	4 (12,9)	3 (1,32 - 7,06)	
60 ou mais	26 (100)	-	3,5 (1,53 - 8,01)	
Profissão				
Desempregada	40 (65,6)	21 (34,4)	1,4 (1,03 - 2)	0,016
Doméstica	75 (72,1)	29 (27,9)	1,6 (1,16 - 2,13)	
Estudante	3 (50)	3 (50)	1,1 (0,47 - 2,55)	
Funcionária	27 (45,8)	32 (54,2)	1	
Outra	8 (61,5)	5 (38,5)	1,3 (0,81 - 2,24)	
Gestante				
Sim	8 (72,7)	3 (27,3)	1,2 (0,8 - 1,69)	0,751
Não	145 (62,5)	87 (37,5)	1	
Faixa paridade				

Nenhum	2 (50)	2 (50)	1	<0,001
1 ou 2	12 (42,9)	16 (57,1)	0,9 (0,29 - 2,5)	
3 ou 4	62 (53,9)	53 (46,1)	1,1 (0,4 - 2,91)	
5 ou mais	77 (80,2)	19 (19,8)	1,6 (1,52 - 4,3)	
Menopausa				
Sim	39 (83)	8(17)	1,8 (1,63 - 2,1)	<0,001
Não	106 (54,1)	90 (45,9)	1	
Tabagismo				
Sim	24 (49)	25 (51)	1	0,023
Não	129 (66,5)	65 (33,5)	1,4 (1 - 1,84)	
Métodos anticoncepcionais				
DIU	10 (55,6)	8 (44,4)	1 (0,57 - 1,79)	0,165
Hormonal	105 (61,4)	66 (38,6)	1,1 (0,74 - 1,69)	
Nenhum	27 (79,4)	7 (20,6)	1,4 (0,94 - 2,22)	
Outros	11 (55)	9 (45)	1	
HIV/SIDA				
Sim	60 (69)	27 (31)	1,2 (0,96 - 1,4)	0,148
Não	93 (59,6)	63 (40,4)	1	
HPV				
Sim	82 (67,2)	52 (32,8)	1,7 (1,24- 2,32)	
Não	71 (59,1)	38 (40,9)	1	
<i>Tricomonas vaginalis</i>				
Sim	88 (65,6)	58 (34,6)	1,6 (1,14 - 2,39)	<0,001
Não	65 (54,2)	32(45,8)	1	
<i>Chlamydia trachomatis</i>				
Sim	12 (70,6)	5 (29,4)	1,1 (0,82 - 1,56)	0,500
Não	141 (62,4)	85 (37,6)	1	
<i>Herpes simplex virus2</i>				
Sim	4 (50)	4 (50)	1	0,473
Não	149 (63,4)	86 (36,6)	1,3 (0,63 - 2,55)	

RP- Razão de prevalência

IC95%- Intervalo de confiança 95%

* Teste qui-quadrado

DISCUSSÃO

As células escamosas atípicas (ASC) são as mais comuns anormalidades epiteliais diagnosticadas nos esfregaços corados pelo método de Papanicolaou. O Sistema de Bethesda foi novamente revisado em 2001, as atípias escamosas ficaram divididas em duas subcategorias: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) e células escamosas atípicas, onde não é possível excluir uma lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H, sendo o H do inglês HSIL - high-grade squamous intraepithelial lesion).^{11,12}

Em um estudo foi apreciado 127 casos de ASC- US e 57 casos com diagnóstico de ASC-H. Foram considerados os diagnósticos histológicos ou, quando não cabível, o diagnóstico colposcópico. A prevalência encontrada de HSIL foi de 1,8% nas citologias ASC-US e de 19,2% nas citologias ASC-H não foram encontrados casos de câncer nesta amostra.^{13,14,15}

Em um estudo foi determinada a incidência de lesões intraepiteliais em mulheres com idade inferior a 20 anos, as atipias em células escamosas de significado indeterminado foi encontrado em 5,5% (22) da amostra, lesão intraepitelial escamosa de baixo grau em 28% (113) e lesão intraepitelial escamosa de alto grau em 3% (12).^{16,17} A incidência de alterações citológicas é alta no início da vida sexual, associada à infecção pelo HPV. Estes resultados estão de acordo com este estudo, pois observou-se maior prevalência do HPV 98 (53,6%) em mulheres com idade na faixa etária de 17-29 anos (Tabela 2).

Enquanto a infecção pelo HPV diminui com a idade, a incidência de câncer aumenta, sugerindo que a persistência da infecção pelo HPV produza lesões de alto grau. A neoplasia intraepitelial cervical de alto grau que não tratada, pode evoluir para carcinoma invasor em 30% a 40% dos casos.^{18,19} Estes dados estão de acordo com este estudo observou-se maior prevalência de lesão alto grau inicia na faixa etária de 30-39 anos (Tabela 2).

Apesar da eliminação espontânea do vírus do HPV ser frequente nas mulheres mais jovens, a capacidade de eliminação do mesmo diminui quanto maior a faixa etária dessas mulheres. Em estudo para identificar os fatores de risco para câncer do colo uterino em mulheres portadoras de lesões cervicais baixo grau LSIL/ HPV, observaram que 57% dos casos ocorrem na faixa etária entre 18 e 38 anos^{18,20,21,23}.

Said *et al.*(2009) determinaram a prevalência de HPV em 91% dos casos sendo que o HPV de alto risco foi detectado em todas as lesões intra-epiteliais de alto grau (HSIL), 69% de lesões intraepiteliais de baixo grau (SIL), 57% de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) e 86% células escamosas atípicas, onde não é possível excluir uma lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H). A infecção por HPV de alto risco foi encontrada em aproximadamente 80% das mulheres com HSIL. Aproximadamente 15 a 30% das mulheres com diagnóstico citológico de LSIL podem ter lesão compatível com lesão de alto grau na biópsia.^{1,9,15,19,28} Borges e colaboradores (2004), em estudo transversal com 110 mulheres com diagnóstico de lesão intra-epitelial cervical por meio de citologia oncológica e ou biópsia, foi detectado HPV de alto risco oncogênico em 77,3% da população, sendo de 85,9% nas mulheres com diagnóstico de HSIL.^{19,27} No estudo foi encontrada positividade para HPV pela colpocitologia e pela histopatologia: em 67,2% dos casos e observou-se significância

estatística ($P < 0,001$) (Tabela 4).. Esse percentual foi inferior ao encontrado por Goncalves (2008), de HPV em 84,5% de casos de HPV. Em outro estudo de Oliveira e colaboradores (2006) na cidade do Rio de Janeiro, em mulheres atendidas na rede SUS encontraram 94,4% e na rede não SUS 93,1%.^{16,24}

Neste estudo, observou-se que 31.3 % das mulheres eram domésticas e 20.9 % desempregadas. As mulheres domésticas em Moçambique possuem grau de escolaridade muito baixo e a maioria delas não tem nenhum grau de escolaridade o que pode influenciar na não realização do exame com a periodicidade adequada, e no retorno para receber o resultado do exame preventivo do câncer cervical^{20,21}. A profissão (doméstica) foi estatisticamente significativa (Tabela 2).

Melo *et. al.* (2009) defendem que o uso de contraceptivos orais induz à liberdade sexual, referindo-se a preocupação de evitar uma gestação indesejada.^{11,14,22} Neste estudo observou se que a 105 (61.4%) das mulheres usam anticoncepcional hormonal, o que pode levar ao desenvolvimento da HSIL, apesar de não se observar significância $P = 0,165$ ao contrário dos resultados de vários estudos (Tabela 2). Estudo realizado com 4273 mulheres com HPV e ASC-US, destas, 2192 mulheres foram submetidas à biópsia com uma prevalência 5,1% para lesões de alto grau (NIC II e III) e 43,6% para lesões de baixo grau (NIC I)^{11,26}.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado forte associação entre a multiparidade e as lesões de alto grau-câncer. A International Agency for Research on Câncer (IARC), ao estudar 1.853 gestantes e 255 controles, observou que mulheres com sete ou mais gestações a termo tiveram risco de desenvolver câncer cervical, aumentado em quatro vezes quando comparados com as nulíparas.^{22,24} O número elevado de partos leva à manutenção da zona de transformação na exocérvice por longos períodos, sendo associada a um maior risco de desenvolvimento de lesão cervical^{19,24}. No que tange ao número de partos, neste estudo as mulheres com mais idade pariram mais vezes do que as mulheres mais jovens, observou-se que a paridade na faixa de +5 gestações 77(80,2%) $P < 0,001$ (Tabela4).

O tabagismo representa o principal fator de risco não só do câncer, como também de doenças cardiovasculares e respiratórias, sendo hoje considerado um dos mais graves problemas de saúde pública no mundo. O tabaco diminui significativamente a quantidade da função das células de Langherans, que são responsáveis pela defesa do tecido epitelial, além do cigarro conter mais de 300 substâncias cancerígenas.^{14,25,26} Neste estudo ser fumante não foi significativo ao contrario de vários estudos.

Mulheres que possuem alguma infecção de transmissão sexual apresentam cinco vezes mais lesões precursoras de neoplasia do colo do útero do que mulheres que não possuem nenhum tipo de ITS²⁵. Neste estudo *Trichomonas vaginalis* foi estatisticamente significativa (Tabela 2). Em contrapartida, autores indicaram que a vaginose bacteriana e *Trichomonas vaginalis* não mostraram nenhuma associação com a neoplasia intraepitelial cervical.^{19,23} As mulheres com infecção pelo HIV com importante imunossupressão (definida como contagem de células CD4 abaixo de 200 x 10⁶/L) possuem maior risco de desenvolver NIC. Uma forte associação entre infecção por HPV e as lesões intraepiteliais escamosas também foi demonstrada em mulheres sintomáticas infectadas com o vírus da imunodeficiência humana^{17,28, 29}. A infecção do HIV não foi estatisticamente significativa neste estudo (Tabela 4). **CONCLUSÃO:** A prevalência das lesões cervicais de alto grau em mulheres com diagnóstico citológico de células escamosas atípicas (ASC) foi alta. Os fatores de risco associados às lesões cervicais e câncer cervical foram: idade, paridade, profissão, menopausa. Os agentes etiológicos de doenças que influenciaram no desenvolvimento das lesões cervicais e câncer cervical segundo foram o HPV e *Trichomonas vaginalis*.

LIMITAÇÕES

Muitos prontuários com dados incompletos, o que constituiu uma das dificuldades encontradas. Alguns prontuários com dados não bem claros. A amostra pequena pode levar a resultados instáveis. O desenho transversal não permite distinções entre as lesões cervicais persistentes e transitórias.

REFERÊNCIAS

- 1 BATISTA, José Eduardo, et al. "fatores associados ao vírus HPV e lesões cervicais em mulheres quilombolas/factors associated with hpv virus and cervical lesions in quilombola women." *Revista de Pesquisa em Saúde* 15.1 (2014).
- 2 FERLAY, JACQUES, et al. "Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012." *International journal of cancer* 136.5 (2015).
- 3 DE BRITO, Daniele Mary Silva, and Marli Teresinha Gimenez Galvão. "Fatores de risco para câncer de colo uterino em mulheres com HIV." *Northeast Network Nursing Journal* 11.1 (2016).

- 4 DUARTE, Henrique, et al. "factores de riesgo de cáncer de cuello uterino en mujeres asistidas por un equipo de salud de la familia en cuiabá, mt, brasil." *Ciencia y enfermería* 17.1 (2011): 71-80.
- 5 FERREIRA, Ana Carolina Matias, et al. "Análise dos fatores de risco para câncer de colo uterino de evolução rápida." *Revista Educação em Saúde* 5 (2017).
- 6 MINISTÉRIO DA SAÚDE MOÇAMBIQUE, campanha sobre cancro , doenças sexualmente transmissíveis . Maputo, 2014
- 7 World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Cervix cancer screening. Lyon; 2013.
- 8 BRITO, D.M.S; Galvão, M.T.G. Fatores de risco para câncer de colo uterino em mulheres com HIV. *Rev. Rene.*, v. 11, n.1, 2010.
- 9 COSTA, R.F. *et al.* Prevalência de lesões intraepiteliais em atípias de significado indeterminado em um serviço público de referência para neoplasia cervicais. *ACTA citológica*. São Paulo, v.24, n.3, p.400-406, 2011
- 10 LOPES, Nadjane Gonçalves, et al. "Avaliação da eficácia do exame de rastreamento de lesões hpv em mulheres." *Revista de enfermagem UFPE on line-ISSN: 1981-8963* 10.4 (2016): 1292-1298.
- 11 DUARTE, Henrique, *et al.* "factores de riesgo de cáncer de cuello uterino en mujeres asistidas por un equipo de salud de la familia en cuiabá, mt, brasil." *Ciencia y enfermería* 17.1 (2011): 71-80.
- 12 MACHADO, Hyago Santos, Maria Cristina de Souza, and Sebastião Jorge da Cunha Gonçalves. "Câncer de colo de útero: análise Epidemiológica e Citopatológica no município de Vassouras-RJ." *Revista Pró-UniverSUS* 8.1 (2017).
- 13 MAFFINI, Cibele Feroldi. "O papel do examinador experiente no diagnóstico colposcópico em mulheres com células atípicas de significado indeterminado quando não se pode afastar lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H)." (2017).
- 14 FERREIRA, Ana Carolina Matias, et al. "Análise dos fatores de risco para câncer de colo uterino de evolução rápida." *Revista Educação em Saúde* 5 (2017).
- 15 RODRIGUES, Alana Kezya Pereira, et al. "análise do perfil de mulheres atendidas pela sesma diagnosticadas com ASCUS no periodo de 2013 A 2015 no estado do Pará." *Revista Conexão UEPG* 13.2 (2017): 328-339.
- 16 MATOS, Lara de, Isabela Dorneles Pasa, and Jane Dagmar Pollo Renner. "análise da relação entre a inspeção de colo uterino e a prevalência de lesões citopatológicas em

- mulheres que realizaram o exame de papanicolaou em um laboratório de santa cruz do sul." Seminário de Iniciação Científica (2016): 88.
- 17 SANTOS, Anna Cecilia Soares, and Claudete Dantas da Silva Varela. "Prevenção do câncer de colo uterino: motivos que influenciam a não realização do exame de papanicolaou." *Revista Enfermagem Contemporânea* 4.2 (2016).
 - 18 REZENDE, Mariana Trevisan. "Comparação dos exames citopatológicos do colo do útero do município de Ouro Preto-MG, submetidos ao monitoramento externo da qualidade." (2017).
 - 19 RIBEIRO, Andrea Alves, et al. "HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors." *Infectious agents and cancer* 10.1 (2015): 16.
 - 20 GOMES ,L.M; et al . Exame de papanicolaou: fatores que influenciam as mulheres a não receberem o resultado. *Enferm. glob.* [online], n.20, pp. 0-0, 2010. ISSN 1695-614
 - 21 OLIVEIRA, M.V.; Guimarães, M.D.C., França, E.B. Fatores associados a não realização de Papanicolaou em mulheres quilombolas. *Ciência e Saúde Coletiva*, 2013.
 - 22 SILVA Bezerra dos Anjos, Saiwori de Jesus, et al. "Fatores de risco para o câncer de colo do útero em mulheres reclusas." *Revista Brasileira de Enfermagem* 66.4 (2013)
 - 23 DA SILVA Maia, Maria Conceição. "Lesões precursoras do câncer uterino em mulheres HIV-positivo e sua relação com linfócitos CD4+ e carga viral do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle–UNIRIO." *RBAC* 49.1 (2017): 65-9.
 - 24 KJELLBERG, L., et al. "Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection." *British journal of cancer* 82.7 (2000): 1332.
 - 25 TACCA, Ana Lúcia Munaro. "estudo de polimorfismos nulos nos genes *gstt1* e *gstm1* e suas associações ao tabagismo e ao câncer de colo uterino." (2016).
 - 26 TEIXEIRA NCP, Araújo ACL, Correa CM, Lodi CTC, Lima MIM, Carvalho NO, et al. Prevalence and risk factors for cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women. *Braz J Infect Dis.* 2012; 16(2):164-9
 - 27 DALLA Libera, Larisse Silva. "Avaliação da infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) em exames citopatológicos." *Brazilian Journal of Clinical Analysis* 48.2 (2016): 138-43.
 - 28 JUNIOR, Benito Pio Vitorio CeCCato. "Prevalência de infecção cervical por papilomavírus humano e neoplasia intraepitelial cervical em mulheres HIV-positivas e negativas." *CEP* 30130 (2015): 110

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, K. M. et al. Cobertura do teste de Papanicolaou e fatores associados à não-realização: um olhar sobre o Programa de Prevenção do Câncer do Colo do Útero em Pernambuco, Brasil. *Cadernos saúde pública*, Rio de Janeiro, v. 25, p. 301-309, dez. 2009. Suplemento

ALMONTE, M. et al. Risk factors for human papillomavirus exposure and co-factors for cervical cancer in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*, v. 26, p. L16-L36, 2008.

AMARAL RG, Ribeiro AA, Miranda FA, Tavares SBN, Souza NLA, Manrique EJC et al. Fatores que podem comprometer a qualidade dos exames citopatológicos no rastreamento do câncer do colo do útero. RBAC 2006.

ANDRADE, J.M. O diagnóstico de células escamosas atípicas em citologia oncológica cervical. Editorial. São Paulo. 2006.

AOYAMA, et al. "Histologic and immunohistochemical characteristics of neoplastic and nonneoplastic subgroups of atypical squamous lesions of the uterine cervix." *American journal of clinical pathology* 123.5 (2015): 699-706.

APGAR B, Zoschnick L, Wright TC. The 2001 Bethesda System Terminology. *American Family Physician*. 2003; 68(10):1992-98.

ARAÚJO, Camila Silva, Hiumara Amâncio da Luz, and Gracy Tadeu Ferreira Ribeiro. "Exame preventivo de Papanicolaou: percepção das acadêmicas de enfermagem de um centro universitário do interior de Goiás." *Revista Mineira de Enfermagem* 15.3 (2011): 378-385.

BABER, R. J., N. Panay, and A. Fenton. "2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy." *Climacteric* 19.2 (2016): 109-150.

BAL MS, Goyal R, Suri AK. Detection of abnormal cervical cytology in papanicolou smears. *J Cytol*. 2012;29:45-47.

BARBOSA, Diana Calhau, and Elvira Caires de Lima. "compreensão das mulheres sobre o câncer de colo do útero e suas formas de prevenção em um município do interior da bahia, brasil." *Revista de APS* 19.4 (2017)

BARBOSA, Isabelle Ribeiro, et al. "Regional inequalities in cervical cancer mortality in Brazil: trends and projections through to 2030." *Ciencia & saude coletiva* 21.1 (2016): 253-262.

BARBOSA, L. M. M. Glossário de epidemiologia e saúde. In: Rouquayrol, M. Z.; Almeida Filho, N. *Epidemiologia e saúde*. Rio de Janeiro: MEDSI, 2003. p. 649-690.

BARRETO A, Gujral L, Matos CS. Normas e instrumentos para a notificação das doenças transmissíveis em Moçambique. Maputo: Ministério da Saúde/Direção Nacional de Saúde/Gabinete de Epidemiologia, 2003. 113p 3ª edição.

BASTOS R. Guia para o tratamento e controle das DTS: níveis primários e secundários. Maputo: Ministério da Saúde de Moçambique. Direção Nacional de Saúde. Programa Nacional de Controle das DTS/SIDA, março 2001. 56p.

BATISTA, José Eduardo, et al. "fatores associados ao vírus hpv e lesões cervicais em mulheres quilombolas/factors associated with hpv virus and cervical lesions in quilombola women." *Revista de Pesquisa em Saúde* 15.1 (2014).

BECKER Jr E, Edelweiss MI, Nonnenmacher B, Bozzetti MC. Prevalence and epidemiologic correlates of atypical squamous cells of undetermined significance in women at low risk for cervical cancer. *Diagn Cytopathol.* 2001;24(4):276-82.

BERTRAND, Nicolas, et al. "Cancer nanotechnology: the impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology." *Advanced drug delivery reviews* 66 (2014): 2-25.

BEZERRA, S. J. S.; Gonçalves, P. C.; Franco, E. S.; Pinheiro, A. K. B. Perfil de mulheres portadoras de lesões cervicais por HPV quanto aos fatores de risco para câncer de colo uterino. *DST J. Bras. Doenças Sex. Transm.*, Rio de Janeiro, v. 17, n. 2, p. 143-148, 2005.

BOSCH FX; LORINCZ A; Muñiz N; Meyjer CJLM; Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. **J. Clin Pathol**, v.55, p.244-65, 2002.

BOUVARD, Véronique, et al. "A review of human carcinogens—Part B: biological agents." (2009): 321-322.

BRAVO, Luis Eduardo, et al. "Trends of cancer incidence and mortality in Cali, Colombia. 50 years experience." *Colombia Médica* 43.4 (2012): 246-255.

BRENNA, Sylvia Michelina Fernandes, et al. "Conhecimento, atitude e prática do exame de Papanicolaou em mulheres com câncer de colo uterino." *Cadernos de Saúde Pública* (2001).

BRINGHENTI, M.E.Z.; Dozza, T.G.; Dozza, T.G.; Martins, T.R.; Bazzo, M.L. Prevenção do Câncer Cervical: Associação da Citologia Oncótica a Novas Técnicas de Biologia Molecular na Detecção do Papilomavírus Humano (HPV). *DST - J bras Doenças Sex Transm* 2010; 22(3): 135 140.

BRINTON, L.A.; Hamman, R.F.; Huggins, G. R. et al. **Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer.** *J. Natl. Cancer Inst.* 79:23-29, **2013**

BRITO, D.M.S; Galvão, M.T.G. Fatores de risco para câncer de colo uterino em mulheres com HIV. *Rev. Rene.*, v. 11, n.1, 2010.

BRITO, D.M.S; Galvão, M.T.G.; Pereira, M.L.D. Marcadores de vulnerabilidade ao câncer de colo do útero em mulheres infectadas pelo HIV. *Rev. Latino-Am.Enfermagem.*, v.19, n.3, 2011.

BRITO, N. M. B., Viana. et al. Fatores de risco em mulheres jovens portadoras de lesões pré neoplásicas de colo uterino atendidas em Hospital de Referência. *Rev. para. med*, 22(4),2008

BRUNI, Laia, et al. "Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings." *Journal of Infectious Diseases* 202.12 (2010): 1789-1799.

BURD, Eileen M. "Human papillomavirus and cervical cancer." *Clinical microbiology reviews* 16.1 (2003): 1-17.

CARDOSO, Eugênia Márcia Moreira. "Aspectos históricos, fisiopatológicos e preventivos da infecção por Papiloma Vírus Humano-HPV." (2017).

CARESTIATO, F. N. et al. Analysis of molecular biology techniques for the diagnosis of human papillomavirus infection and cervical câncer prevention. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 39, n. 5, p. 428-432, set./out. 2006

CARRILHO C, Gouveia P, Cantel M, Alberto M, Buane L, David L. Caracterização de humano infecção pelo papilomavírus, P53 e expressão Ki-67 no câncer de colo do útero da mulher moçambicana. *PatholRes Pract*. 2003; 199: 303-311

CARRILHO et al., papilomavírus humano em neoplasia intraepitelial e carcinoma de células escamosas da conjuntiva: estudo de Moçambique, 2003.

CARRILHO. C, Cancro do colo do útero em Moçambique: Papel do Papilomavírus Humano (HPV) na etiopatogenia do câncer do colo e avaliação da utilidade de alguns marcadores no Diagnóstico, 2003

CARTER JR, Ding Z, Rose BR. HPV infection and cervical disease: a review. *J Obstet Gynaecol*. 2011;51:103-8.

CARVALHO MOO. Diagnóstico Molecular das Infecções Causadas Pelos papilomavírus humano no Colo Uterino. Dissertação (Mestrado em Patologia Experimental) Universidade Federal Fluminense UFF. Niterói. P.80, 2004.

CARVALHO, Renata Santos, et al. "Preventive profile uterine cervical cancer in nursing workers." *Journal of Nursing UFPE on line-ISSN: 1981-8963* 11.6 (2016): 2257-2263.

CASTELLSAGUÉ X, Diaz M, Vaccarella S, Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical câncer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2011; 12:1023-31.

CASTELLSAGUÉ, X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. **Gynecologic oncology**, v. 110, n. 3, p. S4-S7, 2008.

CASTELLSAGUE, X., Menendez, C., Loscertales, M. P. & 9 outra autores (2001). genótipos de HPV na rural Moçambique. *Lancet* 358, 1429-1430

CASTLE PE, Cramer M. Human papillomavirus testing in cervical câncer screening. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2013;40:377-90

Centers for Disease Control and Prevention – CDC. Sexually Transmitted Diseases/ HPV & cervical cancer ,2009.

CHATURVEDI, A. K. et al. Prevalence and clustering patterns of human papillomavirus genotypes in multiple infections. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 14, n. 10, p. 2439-2445, 2005.

CLIFF J, et al., Estudos das principais causas de morte registadas, nas cidades de Maputo, Beira, Chimoio e Nampula, em 2001. Maputo: Mozambique: Ministério de Saúde; 2003.

CLIFFORD, G. 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**, v. 366, n. 9490, p. 991-998, 2005.

COELHO RA, Focchi GR, Nogueira-de-Souza NC, Sartori MG, Silva ID, Ribalta JC. Prognostic markers of low-grade squamous intraepithelial lesions: the role of topoisomerase IIalpha and active caspase-3. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008;29:499-501

CORREA CM, Teixeira NCP, Araújo ACL, Carvalho NO, Del Castillo DM, Campos RR, et al. Prevalence and multiplicity of HPV in HIV women in Minas Gerais, Brazil. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57(4):425-30.

COSTA, R.F. et al. Prevalência de lesões intraepiteliais em atipias de significado indeterminado em um serviço público de referência para neoplasia cervicais. *ACTA citológica.* São Paulo, v.24, n.3, p.400-406, 2011

CIRINO, F.M.S.B.; Nichiata, L.Y.I.; Borges, A.L.V. Conhecimento, atitude e práticas na prevenção do câncer de colo uterino e HPV em adolescentes. *Escola Anna Nery Enfermagem,* v.14, p. 126-134, 2010

CYTRYN A. Risco de lesão intra-epitelial de alto grau e câncer cervical nas pacientes com diagnóstico de células escamosas atípicas, quando não se pode excluir lesão intra-epitelial de alto grau [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2008

DA COSTA, Mariana Cruz. "CINtec R PLUS (Ki-67 e p16INK4a) vs Métodos Biomoleculares em casos de Lesão Intraepitelial Baixo Grau do colo do útero." (2014).

DA SILVA Maia, Maria Conceição. "Lesões precursoras do câncer uterino em mulheres HIV-positivo e sua relação com linfócitos CD4+ e carga viral do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle–UNIRIO." *RBAC* 49.1 (2017): 65-9.

DALLA Libera, Larisse Silva. "Avaliação da infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) em exames citopatológicos." *Brazilian Journal of Clinical Analysis* 48.2 (2016): 138-43.

DALMOLIN, Suelen Pizzolatto. "Mulheres com exames citopatológicos alterados: Avaliação do seguimento de acordo com as condutas preconizadas pelo Ministério da Saúde." *RBAC* 48.3 (2016): 235-9.

DAVEY DD. Cytopathology update on atypical squamous cells. *J Low Genit Tract Dis.* 2005;9:124-29.

DE AGUIAR, Sylvia Regina Vasconcellos, et al. "Human papillomavirus: prevalence and factors associated in women prisoners population from the Eastern Brazilian Amazon." *Journal of medical virology* 86.9 (2014): 1528-1533.

DE BRITO, Daniele Mary Silva, and Marli Teresinha Gimenez Galvão. "Fatores de risco para câncer de colo uterino em mulheres com HIV." *Northeast Network Nursing Journal* 11.1 (2016).

DE FREITAS, Antonio Carlos, et al. "Susceptibility to cervical cancer: an overview." *Gynecologic oncology* 126.2 (2012): 304-311.

DE MARCHI Lima, Fernando, and Carlos Floriano de Moraes. "comparação entre dois métodos colpocitológicos: citologia convencional versus citologia em meio líquido." *Revista Thêma et Scientia* 3.2 (2016): 125-129.

DE Palo G., Vecchione A, Bandieramonte G, Boselli F, Ghione M, Gilardi EM, et al. *Colposcopia e Patologia do Trato Genital Inferior*. 2a ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1996.

DE SANJOSÉ S, Quint WG, Alemany L. On Behalf of Retrospective International Survey and HPV time Trends Study Group. Human Papilomavirus genotype attribution in Invasive cervical Cancer: A Retrospective Cross-sectional Worldwide Study. *Lancet Oncol*. 2010;11:1048-56

DE SANJOSÉ, Silvia, Laia Bruni, and Laia Alemany. "HPV in genital cancers (at the exception of cervical cancer) and anal cancers." *La Presse Médicale* 43.12 (2014): e423-e428.

DE VILLIERS, Ethel-Michele. "Cross-roads in the classification of papillomaviruses." *Virology* 445.1 (2013): 2-10.

DEMATHE, A.; GARCIA, J.F.; MATTAR, N.J.; SIMONATO, L.E.; MIYAHARA, G.I. Detecção do papiloma vírus humano (HPV) em carcinoma espinocelular de lábio: correlação com aspectos clínicos e fatores de risco. *REV BRAS EPIDEMIOL*, 2011; 14 (1): 98-105.

DENNY L. Cervical cancer: prevention and treatment. *Discov Med*. 2012;14:125-31.

DOORBAR J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR. The biology and lifecycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30:55–70

DUARTE, Henrique, et al. "factores de riesgo de cáncer de cuello uterino en mujeres asistidas por un equipo de salud de la familia en cuiabá, mt, brasil." *Ciencia y enfermería* 17.1 (2011): 71-80.

ELEUTÉRIO JUNIOR, J. *et al.* Atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS)- Estudio de 208 casos. RBGO. Fortaleza, v.22, n.3, p.135-139, 2000)

ELEUTÉRIO Junior, Jose, et al. "Association between high risk HPV viral load, p16INK4A expression and intra-epithelial cervical lesions." *Revista da Associação Médica Brasileira* 53.6 (2007): 530-534.

ELEUTÉRIO, Renata Mirian N., et al. "Identificação de DNA-HPV em adolescentes e mulheres jovens sem coito vaginal." *J brasil Doenças Sex Transmissíveis* 23.2 (2011): 66-8.

ELLERBROCK, T. V. et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *Jama*, v. 283, n. 8, p. 1031-1037, 2000.

FEBRASGO, Jacyntho C. Manual de orientação em trato genital inferior e colposcopia: vulvovaginites. São Paulo: FEBRASGO; 2010.

FERENCZY A, Coutlée F, Franco E, Hankins C. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *Can Med Am Journal*. 2003; 169(5):431-4.

FERLAY, JACQUES, et al. "Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012." *International journal of cancer* 136.5 (2015).

FERRAZ, L.C.; SANTOS, A.B.R.; DISCACCIAT I.M.G. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos. *J HEALTH SCI INST*, 2012, 30 (2), 107-11.

FERREIRA, Ana Carolina Matias, et al. "Análise dos fatores de risco para câncer de colo uterino de evolução rápida." *Revista Educação em Saúde* 5 (2017).

FITZMAURICE, Christina, et al. "The global burden of cancer 2013." *JAMA oncology* 1.4 (2015): 505-527

FOCCHI GRA, Simões MJ, Focchi J, Simões RS, Baracat EC. Histologia do trato genital inferior. In: Martins NV. *Patologia do Trato Genital Inferior*. São Paulo: ROCA; 2005

FORMAN, David, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*, 2012, 30: F12-F23.

FRANCO, E. L.; DUARTE-FRANCO, E.; FERENCZY, A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. **Canadian Medical Association Journal**, v. 164, n. 7, p. 1017-1025, 2001.

GARLAND SM, Avila MH, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leotolder S, et al. Quadrivalent vaccine against papillomavirus to prevent anogenital diseases (FUTURE I). *N Engl J Med*. 2007;356:1928-43.

GOMES ,L.M; et al . Exame de papanicolaou: fatores que influenciam as mulheres a não receberem o resultado. *Enferm. glob.* [online], n.20, pp. 0-0, 2010. ISSN 1695-6141

GOMES FAM. Fatores associados à infecção clínica e subclínica do trato genital feminino pelo papiloma vírus humano. *DST- J bras. Doenças Sex. Transm* 2003; 15(1): 16-22.

GONÇALVES MC. Fatores de risco associados às lesões precursoras do câncer do colo do útero na ilha de Santa Luzia – Sergipe [dissertation]. Aracaju: Universidade Tiradentes; 2008

GONÇALVES, C. V. et al. Cobertura do citopatológico do colo uterino em Unidades Básicas de Saúde da Família. 2011.

GONÇALVES, C. V. et al. Perdas de oportunidades na prevenção do câncer de colo uterino durante o pré-natal Missed opportunities for cervical cancer prevention during prenatal care. 2011.

GONZAGA, Carolina Maciel Reis, et al. "Cervical cancer mortality trends in Brazil: 1980-2009." *Cadernos de saude publica* 29.3 (2013): 599-608.

GRAVITT, Patti E., et al. Looking ahead: A case for human papillomavirus testing of self-sampled vaginal specimens as a cervical cancer screening strategy. *International journal of cancer*, 2011, 129.3: 517-527.

GUO et al. "The predictive value of p16INK4a and hybrid capture 2 human papillomavirus testing for high-grade cervical intraepithelial neoplasia." *American journal of clinical pathology* 122.6 (2015): 894-901.

HILDESHEIM A. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *Br. J. Cancer*. v. 84, p. 1219–26, 2001.

HO GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338(7):423-8

HUH, Warner K., et al. "Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance." (2015): 178-182.

HURT, K. Joseph, et al. *Manual de ginecologia e obstetrícia do Johns Hopkins*. Artmed Editora, 2016.

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Smokeless Tobacco Products, **Lyon, Inc.**, Vol. 90,689 p. (2007).

INCA. Cancer National Institute. Ministry of Health estimated 2012 cancer incidence in Brazil. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012>

INE: Inquérito Demográfico e de Saúde. Maputo: Instituto Nacional de Estatística; 2007

Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA; 2014. 124p

JACYNTHO, C. **HPV - O vírus do câncer pelo sexo? Nossas dúvidas!** Rio de Janeiro. Editora Cláudia Jacyntho, **2001**

JACYNTHO, Cláudia, and Paulo Giraldo. "A importância do exame cito-anuscópico sob visão ampliada para o diagnóstico das neoplasias intra-epiteliais anais em pacientes com neoplasias intra-epiteliais genitais." *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 27 (2005): 44-45.

JAISAMRARN U, Castellsagué X, Garland SM, Naud P, Palmroth J, Raymundo MR, et al. HPV PATRICIA Study Group. Natural History of Progression of HPV Infection to Cervical Lesion or Clearance: Analysis of the Control Arm of the Large, Randomised PATRICIA Study. *PLoS ONE* 2013; 8: e79260.

JENKINS, David. "Histopathology and cytopathology of cervical cancer." *Disease markers* 23.4 (2007): 199-212.

JERONIMO, Camila Gondim da Fonseca, and Marina do Nascimento Moraes. "Analysis of the results of cytopathological tests of uterine cervix." *Journal of Nursing UFPE on line* 9.3 (2015): 7510-7515.

JHPIEGO Cervical Cancer Project. Visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: test qualities in a primary-care setting. *Lancet*. 1999;353 (9156):869-73.

JOSHI, S. N. et al. Cervical squamous intra-epithelial changes and human papillomavirus infection in women infected with human immunodeficiency virus in Pune, India. **Journal of medical virology**, v. 76, n. 4, p. 470-475, 2005.

JUCKETT G, Adams HH. Human papillomavirus: clinical manifestations and prevention. *Am Fam Physician*. 2010;82:1209-14.

JUNIOR, Benito Pio Vitorio CeCCato. "Prevalência de infecção cervical por papilomavírus humano e neoplasia intraepitelial cervical em mulheres HIV-positivas e negativas." *CEP* 30130 (2015): 110

JUNIOR, José Eleutério, et al. "Citologia Oncótica, Colposcopia e Histologia no Diagnóstico de Lesões Epiteliais do Colo Uterino." *Newslab, São Paulo* 63 (2004): 126-132.

JUNIOR, José Eleutério, Paulo C. Giraldo, and Ana K. Gonçalves. "Marcadores imunoistoquímicos de lesões precursoras do câncer do colo uterino associadas ao HPV: o papel da proteína de supressão tumoral p16ink4a." *J Bras Doenças Sex Transm* 18.1 (2006): 62-65.

KARJANE, Nicole; Chelmow, David. "New cervical cancer screening guidelines, again." *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 2013, 40.2: 211-223.

KJAER, Susanne K., et al. "Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence." *Journal of the National Cancer Institute* 102.19 (2010): 1478-1488.

KJELLBERG, L., et al. "Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection." *British journal of cancer* 82.7 (2000): 1332.

KOH, Wui-Jin, et al. "Cervical cancer, version 2.2015." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 13.4 (2015): 395-404.

KOLHS, Marta, Andra Carla Sebolt, and Jucimar Frigo. "Comparative evaluation of positive cytology, colposcopy and histopathology: a method of screening for cancer of the cervix." *Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online* 4.2 (2012): 2357-2366.

KRUGER, Erika Christine Fernandes, Sara Anna Chaves Chan, and Andrea Alves Ribeiro. "Prevalência de anormalidades nos exames citopatológicos realizados no laboratório de análises clínicas da Pontifícia Universidade Católica de Goiás-LC PUC-Goiás." *Estudos* 43 (2016): 27-33.

LAGE, Adriene Cristina, Milene Cristine Pessoa, and Jorge Gustavo Velásquez Meléndez. "Fatores associados à não realização do Teste de Papanicolaou em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2008." *Revista Mineira de Enfermagem* 17.3 (2013): 565-576.

LAZZARINI de Castro, Eneida, et al. "O conhecimento e o ensino sobre doenças sexualmente transmissíveis entre universitários." *Ciência & Saúde Coletiva* 21.6 (2016).

LEE SJ, Song SY, Kim BG, Lee JH, Park CS, Bae DS. Analyses of atypical squamous cells refined by the 2001 Bethesda System: the distribution and clinical significance of follow up management. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16:664-9.

LEVI, J. E. et al. Human papillomavirus prevalence, viral load and cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 6, n. 3, p. 129-134, 2002.

LI N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus typedistribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011; 28(4):927-35.

LIMA, S.F.J.; Fernandes, M.C.M.; Heráclio, S.A.; Souza, P.R.E.; Maia, M.M.D. Prevalência dos genótipos do papiloma vírus humano: comparação entre três métodos de detecção em pacientes de Pernambuco, Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*, v.33, n. 10, p. 315- 320, 2011

LIN, B. Y. et al. Chaperone proteins abrogate inhibition of the human papillomavirus (HPV) E1 replicative helicase by the HPV E2 protein. **Molecular and cellular biology**, v. 22, n. 18, p. 6592-6604, 2002.

LISSOUBA, Pascale, Philippe Van de Perre, and Bertran Auvert. "Association of genital human papillomavirus infection with HIV acquisition: a systematic review and meta-analysis." *Sex Transm Infect* (2013): sextrans-2011.

LONGATTO-FILHO A, Hammes LS, Sarian LO, Roteli-Martins C, Derchain SF, Erzen M, et al. Hormonal contraceptives and the length of their use are not independent risk factors for high-risk HPV infections or high-grade CIN. *Gynecol Obstet Invest*. 2011;71(2):93-103

LONKY, Neal M. "Reducing death from cervical cancer: examining the prevention paradigms." *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 29.4 (2002): 599-611.

LOPES, Nadjane Gonçalves, et al. "Avaliação da eficácia do exame de rastreamento de lesões hpv em mulheres." *Revista de enfermagem UFPE on line-ISSN: 1981-8963* 10.4 (2016): 1292-1298.

LORENZONI CF: Cancro no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Central do Maputo, estudo Retrospectivo de 18 anos (1991–2008). Maputo: Hospital Central do Maputo; 2009.

LORENZONI et al., tendências e incidência do Cancer em Maputo, Moçambique, 1991-2008, 2015

LORENZONI, Câncer Cervical no Departamento de Patologia do Hospital Central de Maputo: um jovem de 18 anos estudo retrospectivo (1991-2008). Universidade Eduardo Mondlane; Maputo: 2010

LOWY DR, Solomon D, Hildesheim A, Shiller JT, Schiffman M. Human papillomavirus infection and the primary and secondary prevention of cervical cancer. *Cancer*. 2008;113:1980-93.

MACHADO, Hyago Santos, Maria Cristina de Souza, and Sebastião Jorge da Cunha Gonçalves. "Câncer de colo de útero: análise Epidemiológica e Citopatológica no município de Vassouras-RJ." *Revista Pró-UniverSUS* 8.1 (2017).

MACHADO, Maria de Fátima Antero Sousa, et al. "Comportamento sexual de mulheres com papiloma vírus humano em serviços de referência de fortaleza, ceará." *Revista Brasileira em Promoção da Saúde* 23.1 (2010): 43-47.

MAFFINI, Cibele Feroldi. "O papel do examinador experiente no diagnóstico colposcópico em mulheres com células atípicas de significado indeterminado quando não se pode afastar lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H)." (2017).

MATOS, Lara de, Isabela Dorneles Pasa, and Jane Dagmar Pollo Renner. "análise da relação entre a inspeção de colo uterino e a prevalência de lesões citopatológicas em mulheres que realizaram o exame de papanicolau em um laboratório de santa cruz do sul." *Seminário de Iniciação Científica* (2016): 88.

MELO, Simone C. C. S, et al. Alterações citopatológicas e fatores de risco para a ocorrência do câncer de colo uterino. *Rev. Gaúcha Enferm.*, Porto Alegre, v.30, n.4, 2009

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Secretaria Nacional de Assistência à Saúde (Conprev). Instituto Nacional do Câncer. Viva Mulher: Programa Nacional de Controle do Câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: MS/INCA; 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE MOÇAMBIQUE, campanha sobre cancro , doenças sexualmente transmissíveis . Maputo, 2014

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014.

MISAU. Política e Plano Nacional de Controlo de doenças infecciosas. Maputo: MISAU, 2014.

MISAU: National Strategic Plan for the Prevention and Control of Non Communicable Diseases: 2008–2014. Maputo: Ministério da Saúde; 2009.

Moçambique Ministério da Saúde. Plano estratégico nacional de combate às ITS, HIV e SIDA: Setor saúde 2004-2008. Maputo, 2004. 123p.

MONTANARI, G.R. e STEFANON, B. *Exame citológico e biopsia*. In: DE PALO, G. et al. Colposcopia e Patologia do Trato Genital Inferior. Rio de Janeiro: Medsi Editora, 2. ed. **1996**

MORENO V, Muñoz N, Bosch FX, Sanjosé S. Risk factors for progression of cervical intraepithelial neoplasm grade III to invasive cancer. *Cancer Epidemiol.* 2002;4:459-467.

MOSCISKI AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the Natural History of Human Papillomavirus and Anogenital Cancers. *Vaccine*. 2012; (30S):24–33

MUÑOZ N, Manalaster R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Aut K. Immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16,18) recombinant vaccine in women aged 24-25 years: a randomized, doubling trial. *Lancet*. 2009; 373:1949-57

MUÑOZ, Nubia, and Luis Eduardo Bravo. "Epidemiology of cervical cancer in Colombia." *Colombia Médica* 43.4 (2012): 298-304.

NAIR, S.; PILLAI, M. R. Human papillomavirus and disease mechanisms: relevance to oral and cervical cancers. *Oral diseases*, 2005, 11.6: 350-359.

NASCIMENTO, Maria I. et al. Características de um grupo de adolescentes com suspeita de neoplasia intraepitelial cervical. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v.27, n.10, 2005.

NEVES, D. R., Ramos, D. G., Magalhães, G. M., Rodrigues, R. D. C., & Souza, J. B. A. D. Photodynamic therapy for treatment of multiple lesions on the scalp in nevroid basal cell carcinoma syndrome: case report. *Anais brasileiros de dermatologia*, 2010. 85(4), 545-548.

NISHINO, H.T.; TAMBOURET, R.H.; WILBUR, D.C. Testing for Human Papillomavirus in Cervical Cancer Screening. *Cancer Cytopathology*, August 25, 2011.

NONNENMACHER, B. et al. Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. **Revista de Saúde Pública**, v. 36, n. 1, p. 95-100, 2002.

OLIVEIRA, M.V.; GUIMARÃES, M.D.C., FRANÇA, E.B. Fatores associados a não realização de Papanicolaou em mulheres quilombolas. **Ciência e Saúde Coletiva**, 2013.

OLIVEIRA, Márcio Vasconcelos, and Manoela Correia de Almeida. "Prevalência de citologia inflamatória cervical em mulheres atendidas pelo laboratório de citologia da Fundação de

Saúde de Vitória da Conquista: achados citológicos e agentes causais." *Ciência & Desenvolvimento-Revista Eletrônica da FAINOR* 7.1 (2014).

OMS, Organización Mundial de la Salud. Prevención y control integrales del cáncer cervicouterino: un futuro más saludable para niñas y mujeres. Geneva; 2013.

PAPANICOLAOU, G. N.; TRAUT, H. F. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 42, p. 193, 1943.

PARABOCZ, Ana Cristine Pepe, and Eliangela Saraiva Oliveira Pinto. "análise de dados do sistema de informações do câncer do colo do útero: exames citopatológicos e anatomopatológicos de viçosa, MG." *ANAIS SIMPAC* 6.1 (2016).

PARKIN, D. M. et al. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. **International journal of cancer**, v. 94, n. 2, p. 153-156, 2001.

PEDROSA, ML. Perfil Epidemiológico de Mulheres Portadoras de Atipias Escamosas de Significado Indeterminado Atendidas pelo Programa de Controle do Câncer de Colo Uterino no Município do Rio de Janeiro [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2008.

PEREIRA, S.M.M. et al. O Impacto do diagnóstico citológico de atipias indeterminadas no sistema público de saúde- The Impact of cytological diagnosis of undetermined atypias in public health system. *DST – J bras Doenças Sex Transm* v.17, n.4, p. 251-254, 2005.

PESSINI, Suzana Arenhart, and Raquel Papandreu Dib. "Rastreamento e diagnóstico do carcinoma de endométrio Screening and diagnosis of endometrial cancer." *Revista da AMRIGS* 53.1 (2009): 64-71.

PINTO, Denise da Silva, Hellen Thais Fuzii, and Juarez Antônio Simões Quaresma. "Prevalence of genital HPV infection in urban and rural women in the Eastern Brazilian Amazon." *Cadernos de saude publica* 27.4 (2011): 769-778.

PITTA, D.R.; CAMPOS, E.A.; SARIAN, L.O.; ROVELLA, M.S.; DERCHAIN, S.F.M. Prevalência dos HPV 16,18,45 e 31 em mulheres com lesão cervical. *Rev Ginecol Obstet*, v.32, n.7, p. 315-320, 2010.

QUEIROZ AMA, Cano MAT, Zaia JE. O papiloma vírus humano (HPV) em mulheres atendidas pelo SUS na cidade de Patos de Minas – MG. *Rev Bras Anál Clín*. 2007;39(2):151

RAMA C.H, Roteli-Martins CM, Derchain SFM, Longatto-Filho A, Gontijo RC, Sarian LOZ et al. Rastreamento anterior para câncer de colo uterino em mulheres com alterações citológicas ou histológicas. *Rev Saúde Pública* 2008; 42(3): 411-9.

REAGAN, J.W; Seidermann, I.L.; Saracusa, Y. **The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix.** *Cancer*,6, 224-235, **1953**.

REBÉS, Gabriel Panassolo, Cleci Loudes Schmidt Piovesan, and Jonatan Fernando Bescharia Bueno. "estudo da frequência de infecção pelo papilomavírus humano (hpv) diagnosticado pelo exame citopatológico em uma determinada população universitária de são borja." *Salão do Conhecimento 2.2* (2016).

REYARES, Lucila, Agustín Ciapponi, and Andrés Pichon-Riviere. "Efficacy and safety of human papilloma virus vaccine in cervical cancer prevention: systematic review and meta-analysis." *Arch Argent Pediatr* 110.6 (2012): 483-9.

REZENDE, Mariana Trevisan. "Comparação dos exames citopatológicos do colo do útero do município de Ouro Preto-MG, submetidos ao monitoramento externo da qualidade." (2017).

RIBEIRO, Andrea Alves, et al. "HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors." *Infectious agents and cancer* 10.1 (2015): 16.

RIBEIRO, Andrea Alves. "Prevalência de infecção pelo Papilomavírus humano (HPV), anormalidades citológicas e fatores associados em adolescentes e adultas jovens." (2014).

RIBEIRO, Luciane, et al. "Rastreamento oportunístico versus perdas de oportunidade: não realização do exame de Papanicolaou entre mulheres que frequentaram o pré-natal." *Cadernos de Saúde Pública* 32.6 (2016).

RICHART, R. M.; WRIGHT, T. A **Histologia da Neoplasia do Trato Anogenital Inferior**. In: Singer., A; Monaghan, J. M. colposcopia, patologia & tratamento do Trato Genital Inferior. Tradução Mauro Bertuol. Porto Alegre, Artes Médicas, **1995**

RIVOIRE, Waldemar Augusto, et al. "Molecular biology of cervical cancer." *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* 6.4 (2006): 447-451.

RODRIGUES, Alana Kezya Pereira, et al. "análise do perfil de mulheres atendidas pela sesma diagnosticadas com ASCUS no período de 2013 A 2015 no estado do Pará." *Revista Conexão UEPG* 13.2 (2017): 328-339.

RODRIGUES, Josenira Freitas, et al. "Rastreamento do câncer do colo do útero na região ampliada oeste de Minas Gerais." *Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro* 6.2 (2016).

ROSA, M. I. D. et al. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Cadernos de saúde pública. Rio de Janeiro. Vol. 25, n. 5 (maio 2009), p. 953-964, 2009.**

SACARLAL, Jahit, et al. A 10 year study of the cause of death in children under 15 years in Manhica, Mozambique. *BMC public health*, 2009, 9.1: 67.

SANTOS, A.L.F.; Derchain, S.F.M.; Sarian, L.O.; Campos, E.A.; Santos, M.R.; Fonsechi-Carvasan, G.A. Resultados histológicos e detecção do HPV em mulheres com células escamosas atípicas de significado indeterminado e lesão escamosa intra-epitelial de baixo grau na colpocitologia oncológica. *RBGO*, v 26, n 6, 2004. Santos, C.G.S. O diagnóstico do câncer cérvico vaginal. Universidade Paulista, 2011.

SANTOS, Anna Cecilia Soares, and Claudete Dantas da Silva Varela. "Prevenção do câncer de colo uterino: motivos que influenciam a não realização do exame de papanicolaou." *Revista Enfermagem Contemporânea* 4.2 (2016).

SASLOW D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam S L, Cain J. American Cancer Society for Colposcopy and Cervical Pathology and American Society for Clinical Pathology Screening guidelines for the Prevention and Early Detection for Cervical Cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:147-72

SCHIFFMAN M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007;370(9590):890-907. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61416-0

SCHIFFMAN M, Slomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL triage study (ALTS). *Arch Pathol Med* 2003; 127(*):946-949

SCHWARTZ LA. Cervical cancer: disease prevention and informational support. *Can Oncol Nurs J.* 2009;19:6-9

SEHGAL A, Singh V. Human papillovarirus infection (HPV) & screening strategies for cervical cancer. *Indian J Med Res.* 2009;130:234-40

SILVA Bezerra dos Anjos, Saiwori de Jesus, et al. "Fatores de risco para o câncer de colo do útero em mulheres reclusas." *Revista Brasileira de Enfermagem* 66.4 (2013).

SILVA, Diego Salvador Muniz da, et al. "Cervical cancer screening in the State of Maranhão, Brazil." *Ciencia & saude coletiva* 19.4 (2014): 1163-1170.

SILVA, Elaine Regina Prudencio Hipólito da. *Controle do câncer do colo do útero em mulheres privadas de liberdade em Mato Grosso do Sul.* MS thesis. 2017.

SILVA, I.F. Contribuição dos fatores clínicos, epidemiológicos e genéticos na evolução das lesões precursoras do câncer do colo do útero. 2008.

SILVA, Jani, Fátima Cerqueira, and Rui Medeiros. "Chlamydia trachomatis infection: implications for HPV status and cervical cancer." *Archives of gynecology and obstetrics* 289.4 (2014): 715-723.

SILVANY FILHO, A.M.S. Lesões precursoras do câncer do colo do útero. In: DIAS, H.E.A. Manual do câncer ginecológico . Rio de Janeiro: Revinter, 1998.

SILVEIRA GPG, Pessini AS. Câncer do colo do útero: lesões precursoras. In: Halbe HW. Tratado de ginecologia. 3ª ed. São Paulo: Roca; 2004. p. 2128-49

SIMONETTI, A. C. et al. Immunological's host profile for HPV and Chlamydia trachomatis, a cervical cancer cofactor. **Microbes and Infection**, v. 11, n. 4, p. 435-442, 2009.

SINGER A, Monaghan JM. Colposcopia. Patologia e Tratamento do Trato Genital Inferior. 2º ed. São Paulo: Revinter; 2002

SINGH N, Bansal B, Singh U, Qureshi S, Tripathi AK. Comparative study of preinvasive and invasive lesions of the cervix in HIV-positive and HIV-negative women. *Clin Cancer Invest J*. 2015;4(1):39-42.

SINGH, Gopal K. "Rural–urban trends and patterns in cervical cancer mortality, incidence, stage, and survival in the United States, 1950–2008." *Journal of community health* 37.1 (2012): 217-223.

SMELTZER, S.C.; BARE, B.G. Tratado de enfermagem médico-cirúrgico. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

SMITH, J. S. et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. **International journal of cancer**, v. 121, n. 3, p. 621-632, 2007.

SMITH, Robert A., et al. "Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening." *CA: a cancer journal for clinicians* 65.1 (2015): 30-54.

SOARES, M. C. et al. Câncer de colo uterino: caracterização das mulheres em um município do sul do Brasil. **Esc Anna Nery**, v. 14, n. 1, p. 90-6, 2010.

SOARES, Maurícia Brochado Oliveira, and Sueli Riul da Silva. "Resultados de citologia oncológica em uma regional de saúde no período de 2007-2008." *Northeast Network Nursing Journal* 11 (2016).

SOLOMON D, Nayar R. Sistema Bethesda para Citopatologia Cervicovaginal: definições, critérios e notas explicativas. 2ªEd. Rio de Janeiro: Revinter, 2005. p. 192

SOUZA JHK, Kalil IV, Leite JM, Geber S. Avaliação de lâminas de colpocitologia oncológica previamente diagnosticadas como ASCUS: comparação interensaio e interobservadores. *Rev Bras Ginecol Obstetricia*. 2004; 26(3):233-240.

SOUZA SÃO BENTO, Paulo Alexandre, et al. "O câncer do colo do útero como fantasma resistente a prevenção primária e detecção precoce." *Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online* 2.2 (2010).

SOUZA, N.; MELO, V.; CASTRO, L. Diagnóstico da infecção pelo HPV em lesões do colo do útero em mulheres HIV+: acuidade da histopatologia. **RBGO**, v. 23, n. 6, 2001.

SPINILLO A, Gardella B, Roccio M, Alberizzi P, Cesari S, Patrizia M, et al. Multiple human papillomavirus infection with or without type 16 and risk of cervical intraepithelial neoplasia among women with cervical cytological abnormalities. *Cancer Causes Control*. 2014;25(12):1669-76.

SYRJÄNEN K. New concepts on risk factors of HPV and novel screening strategies for cervical cancer precursors. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008;29:205-21

SYRJÄNEN, K. et al. Co-factors of high-risk human papillomavirus infections display unique profiles in incident CIN1, CIN2 and CIN3. **International journal of STD & AIDS**, v. 22, n. 5, p. 263-272, 2011.

TACCA, Ana Lúcia Munaro. "estudo de polimorfismos nulos nos genes *gstt1* e *gstml* e suas associações ao tabagismo e ao câncer de colo uterino." (2016).

TEIXEIRA NCP, Araújo ACL, Correa CM, Lodi CTC, Lima MIM, Carvalho NO, et al. Prevalence and risk factors for cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women. *Braz J Infect Dis.* 2012; 16(2):164-9

TELES, Cássia Caroline Garcia Dalbem, Elíoenai Dornelles Alves, and Rogério Ferrari. "Lesões precursoras para o câncer do colo uterino e seus fatores de risco: estudo reflexivo." *Revista de enfermagem UFPE on line-ISSN: 1981-8963* 7.9 (2013): 5733-5741.

THOMAS KK, Hughes JP, Kuypers JM, Kiviat NB, Lee SK, Koutsky LA. Concurrent and sequential acquisition of different genital human papillomavirus types. *J Inf Dis.* 2000;182:1097-102.

TRICCO AC, Ng CH, Gilca V, Anonychuk A, Pham B, Berliner S. Canadian oncogenic human papillomavirus cervical infection prevalence: Systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* 2011; 11:235 <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/235>.

UCHIMURA, N.S.; Ribalta, J.C.L.; Focchi, J. et al. Langerhans' cells: influence of the oral contraceptives by women with negative Irbid capture for human Papilomavírus. *Rev Bras. Ginecol Obstet*, 27(12), p.726-730, 2005.

VALE, D. B. A. P. et al. Avaliação do rastreamento do câncer do colo do útero na Estratégia Saúde da Família no Município de Amparo, São Paulo, Brasil. **Cadernos de saúde pública**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 2, p. 383-390, fev. 2010.

VARGAS, Vera RA, et al. "Prevalência das lesões intra-epiteliais escamosas em exame citológico numa determinada população de Santo Ângelo, RS." *RBAC* 36.1 (2004): 7-11.

VAZ, L. P. et al. Epidemiologia da infecção pelo HPV em mulheres infectadas pelo HIV. **Femina**, v. 39, n. 1, p. 35-40, 2011.

VEIGA FR, Russomano F, Camargo MJ, Monteiro ACS, Reis A, Tristão MA. Prevalência das lesões intraepiteliais de alto grau em pacientes com citologia com diagnóstico persistente de ASCUS. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28(2):75-80.

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

VIANA, Magda Rogéria Pereira, et al. "Nursing education for prevention of cervical cancer/Formacao do enfermeiro para a prevencao do cancer de colo uterino." *Enfermagem Uerj* 21.SP1 ,2013: 624-631.

VIANNA LMS. Aplicabilidade do Sistema de Bethesda no Diagnóstico das Lesões Escamosas Orais e Importância do Papilomavírus na Gênese Dessas Lesões. Tese de Mestrado, Universidade de Brasília, f.124, 2008.

VIDAL, F.C.B.; Nascimento, M.D.S.B.; Ferraro, C.T.L.; Brito, L.M.O. Análise crítica dos métodos moleculares para detecção do papiloma vírus humano: Revisão da Literatura. *Feminina*. v 40, n 5, 2012.

VILLA LL, Ault K.A, Giuliano AR. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16 and 18. *Vaccine*. 2006; 24:5571-83.

VILLA LL, Perez G, Kjaer k, Paavonen J, Lehtiner M, Munoz N et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus high-grade cervical lesions (FUTURE II). *N England J Med*. 2007;356:1915-27

VLAHOS, G., et al. "Conservative management of cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3) in pregnant women." *Gynecologic and obstetric investigation* 54.2 (2002): 78-81.

WHO, W. H. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: overview and estimates. 2012.

World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Cervix cancer screening. Lyon; 2013. (IARC Handbooks of cancer prevention, 10)

WRIGHT Jr TC, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA*. 2000;283(1):81-6. DOI:10.1001/jama.283.1.81

WRIGHT, Thomas C., et al. "Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test." *Gynecologic oncology* 136.2 (2015): 189-197.


XIAN WJ, Lipold L, Sikon A, Rome E. Human papillomavirus vaccine: safe, effective, underused. *Cleve Clin J Med*. 2013;80:49-60

XICOTÉNCATL, L.G.; Torres, T.P.; Gonzalez, C.L.M.; Marina, V.M. Molecular diagnosis of human papillomavirus in the development of cervical cancer. *J SaludPública de Mexico*, v 51, n 3, 2009.

ZAMPIROLO, J.A.; Merlin, J.C.; Menezes, M.E. Prevalência de HPV de baixo e alto risco pela técnica de biologia molecular (Captura Híbrida II) em Santa Catarina. *RBAC*, v 39, n 4, p 265-268, 2007

ZUR Hausen H & DE Villiers em. Human Papillomaviruses. *Annu. Rev. Microbiol.* v.48, p.427- 47, 2002.

APÊNDICE A - FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

	<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ FACULDADE DE MEDICINA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLECTIVA MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: EPIDEMIOLOGIA</p>
<p>FATORES DE RISCO PARA LESÕES CERVICAIS E CÂNCER CERVICAL EM MULHERES COM DIAGNÓSTICO CITOPATOLÓGICO DE CÉLULAS ESCAMOSA ATÍPICAS, MAPUTO-MOÇAMBIQUE</p>	
<p>Ficha Número: _____ Data do exame: / /</p>	
<p>I.DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS</p>	
<p>1.Idade _____</p>	
<p>2.Profissão: _____</p>	
<p>II. DADOS COMPORTAMENTAIS /HISTÓRIA SEXUAL /ANTICONCEPCIONAL/ REPRODUTIVA</p>	
<p>3.Gestante : 1 sim () ,2 não () ,</p>	
<p>4.Paridade: _____</p>	
<p>5. Menopausa: 1 () Sim,2 () Não</p>	
<p>6.Tabagismo:1 () Sim ,2 () Não,</p>	
<p>7. Métodos anticoncepcionais: 1 hormonal () , 2 DIU () , 3 Esterilização () , 4 outros () , 5 Nenhum()</p>	
<p>RESULTADOS DOS EXAMES CLÍNICOS E LABORATORIAIS</p>	
<p>Citologia oncótica/ Histologia</p>	
<p>8. Lesão de baixo grau (LSIL) 1 () Sim 2() Não</p>	
<p>9. NIC I 1 () Sim 2() Não</p>	
<p>10. Lesão de alto grau (HSIL) 1 () Sim 2() Não</p>	
<p>11. NIC II e III/ carcinoma invasor 1 () Sim 2() Não</p>	
<p>12. Células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas (ASC-US) 1 () Sim 2() Não .</p>	
<p>13. Células escamosas atípicas de significado indeterminado, quando não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau – ASC-H 1 () Sim 2() Não</p>	
<p>14. Agentes etiológicos de doenças :</p>	
<p><i>Trichomonas vaginalis</i> : 1 () Sim 2 () Não</p>	
<p><i>Chlamydia trachomatis</i> 1 () Sim 2 () Não</p>	
<p><i>Herpes simplex virus2</i> 1 () Sim 2 () Não</p>	
<p>HIV/SIDA 1 () Sim 2 () Não</p>	
<p>HPV 1 () Sim 2 () Não</p>	
<p>15. Análises anteriores</p>	
<p>15.1 Citopatológica 1 () Sim 2() Não , se sim resultado positivo() negativo()</p>	
<p>15.2 Histopatológica 1 () Sim 2() Não , se sim resultado positivo() negativo()</p>	

APÊNDICE B - HOSPITAL CENTRAL DE MAPUTO



Fonte: Autora (2016)

ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÉ DE BIOÉTICA DA FACULDADE DE MEDICINA DO HCM



**Comité Institucional de Bioética em Saúde da
Faculdade de Medicina /Hospital Central de
Maputo
(CIBS FM&HCM)**



O DR. Jahit Sacarlal, Presidente do Comité Institucional de Bioética em Saúde da Faculdade de Medicina/Hospital Central de Maputo (CIBS FM&HCM)

CERTIFICA

Que o Comité avaliou a proposta do(s) Investigador (es) Principal (is) :

Nome (s): Filomena Boaventura Siteo

Do estudo:

TÍTULO: Factores de risco para lesões intraepiteliais e cancro cervical em mulheres com diagnóstico citopatológico de atipias escamosa de significado indeterminado, Maputo-Moçambique

E faz constar que :

1º Após revisão pelos membros do Comité das respostas dos investigadores das recomendações feitas durante a reunião pelo Comité e o CIBS FM&HCM, emite este informe notando que não há nenhuma inconveniência de ordem ética que impeça o início do estudo.

2º Que a revisão se realizou de acordo com o regulamento do comité institucional da FM&HCM emenda 2 de 28 de Julho de 2014.

3º Que o protocolo esta registado com o numero CIBS FM&HCM/52/2016.

4º Que a composição actual do CIBS FM&HCM esta disponível na secretaria do Comité.

5º Que não existiu nenhum conflito de interesse registado pelos membros do CIBS FM&HCM.

6º O CIBS FM&HCM faz notar que a aprovação ética não substitui a aprovação científica nem autorização administrativa.

Emite

RESULTADO: APROVADO



Assinado em Maputo aos 09 de Dezembro de 2016

Faculdade de Medicina , Av. Salvador Allende nº 702, Telefone: 21428076

ANEXO B - APROVAÇÃO DO CONSELHO CIENTÍFICO DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE EDUARDO MONDLANE



Faculdade de Medicina

CONSELHO CIENTÍFICO

**Exmo Senhor
Investigador
Filomena Siteo**

Maputo, aos 02/12/2016

Ref: 52/2016

Assunto: Factores de risco para lesões intraepiteliais e cancro cervical em mulheres com diagnóstico citopatológico de atipias escamosas de significado indeterminado, Maputo-Moçambique

O Conselho Científico da Faculdade de Medicina analisou as correcções efectuadas no protocolo acima mencionado e sobre o mesmo chegou a seguinte conclusão:

- O Conselho Científico da Faculdade de Medicina não vê nenhum inconveniente que impeça a realização do estudo pelo que, dá a sua devida aprovação.
- O Conselho Científico da Faculdade de Medicina recomenda que o investigador o mantenha informado do decurso do estudo.

Sem mais de momento as nossas cordiais saudações.

A Presidente do Conselho Científico

Prof. Doutora Esperança Seixane, MD, MSc, PhD
(Professora Associada)