



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM  
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM  
DOUTORADO EM ENFERMAGEM**

**DIEGO JORGE MAIA LIMA**

**EXAMES DIAGNÓSTICOS DE LESÕES CERVICAIS ASSOCIADAS AO  
PAPILOMAVÍRUS HUMANO: ESTUDO DE AVALIAÇÃO**

**FORTALEZA**

**2016**

**DIEGO JORGE MAIA LIMA**

**EXAMES DIAGNÓSTICOS DE LESÕES CERVICAIS ASSOCIADAS AO  
PAPILOMAVÍRUS HUMANO: ESTUDO DE AVALIAÇÃO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito final para obtenção do título de Doutor em Enfermagem. Área de concentração: Enfermagem na Promoção da Saúde

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Ana Karina Bezerra Pinheiro

**FORTALEZA**

**2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Universidade Federal do Ceará

Biblioteca de Ciências da Saúde

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

L697e

Lima, Diego Jorge Maia.

Exames diagnósticos de lesões cervicais associadas ao papilomavírus humano: estudo de avaliação / Diego Jorge Maia Lima. – 2016.  
108 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem. Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Fortaleza, 2016.

Orientação: Profa. Dra. Ana Karina Bezerra Pinheiro.

1. Neoplasias do Colo do Útero. 2. Prevenção e Controle. 3. Avaliação. 4. Sensibilidade e Especificidade. 5. Papillomaviridae. I. Título.

CDD 610.73

---

**DIEGO JORGE MAIA LIMA**

**EXAMES DIAGNÓSTICOS DE LESÕES CERVICAIS ASSOCIADAS AO  
PAPILOMAVÍRUS HUMANO: ESTUDO DE AVALIAÇÃO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito final para obtenção do título de Doutor em Enfermagem.

Data da aprovação: 28/12/2016

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ana Karina Bezerra Pinheiro (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará - UFC

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Paula Renata Amorim Lessa Soares (2º membro)  
Instituto Federal de Educação do Ceará – IFCE

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Camila Félix Américo (3º membro)  
Universidade Federal do Ceará - UFC

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ana Izabel Oliveira Nicolau (4º membro)  
Centro Universitário Estácio do Ceará

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Samila Gomes Ribeiro (5º membro)  
Universidade Federal do Piauí – UFPI

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Thaís Marques Lima (Suplente)  
Centro Universitário Estácio do Ceará

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Régia Christina Moura Barbosa Castro (Suplente)  
Universidade Federal do Ceará - UFC

## AGRADECIMENTOS

A Deus, regente da minha existência, obrigado por ter cumprido todas as suas promessas em minha vida. Por me encher de força e de coragem para lutar pelos meus sonhos e hoje me sentir um CAMPEÃO e um VENCEDOR. Por me dar o equilíbrio necessário nos momentos de desespero e angústia. E por dar a honra de sentir o amor sem tamanho que derrama sobre mim todos os dias. Toda honra e toda glória sejam dadas a ti, meu Deus.

À minha mãe, Lourdes, por saber exercer, de fato, o papel de anjo enviado por Deus para ser meu escudo, minha guardiã e acima de tudo minha amiga. Serei eternamente grato pelo apoio incondicional, obrigado por acreditar e por sonhar comigo. Sinto seu amor no seu olhar, na sua fala e no seu abraço. Seu amor transborda e sempre inundou minha vida, sou feliz porque recebi desde sempre o amor mais sublime que alguém pode receber. Continuo e sempre vou continuar seu amor maior!

Ao meu pai, Dedé, pelo exemplo de homem íntegro, honesto e trabalhador que sempre foi. Pelos olhos de admiração e de amor que vejo a cada reencontro se encherem de lágrimas quando me senta em seu colo, me enche de cheiro e diz que me ama e que sou seu orgulho. Obrigado pelo cuidado estampado na preocupação e pelo apoio em todas as minhas decisões. Te amo!

Aos meus irmãos, Dienne e Diones, obrigado pela união que nos tornam fortes e pela abdicação de tantas coisas que vocês tiveram para que eu chegasse aqui. Dienne, minha amiga e parceira de todos os momentos, que consegue me compreender com um olhar, sem precisar de uma palavra. Estaremos juntos sempre. Diones, esse homem que para mim sempre será menino, a quem tanto esperei, que cuidei e continua tendo todo meu amor. Obrigado aos dois, por terem me dado meus dois sobrinhos lindos, Ivy Louise e Henry Levy, que me fizeram assumir um novo papel e que darão continuidade aos valores de nossa família.

Ao Leony, por ter caminhado comigo nessa trajetória que foi tão árdua e ter me amparado nos momentos mais difíceis. Por termos construído essa relação que persiste baseada no respeito e na lealdade. Sou muito grato a você por saber ser a companhia que preciso ter.

Obrigado aos meus familiares e amigos de Tabuleiro do Norte que apesar da distância sempre torceram e vibraram a nova conquista e vitória. Em especial, agradeço às minhas queridas tias, Maria e Neidinha, que sempre fazem eu me sentir o mesmo menino protegido e amado.

Minha Vó Maura (in memorian), como eu queria que estivesse aqui, sinto tanta saudade e tanto amor. Sempre acreditou tanto em mim e hoje vó, eu digo: Eu consegui!!!

A minha família de Fortaleza, Vó Ana, tia Wylma e tia Valéria, pela acolhida na cidade grande no começo dessa trajetória. Esse apoio inicial foi essencial.

Agradeço de maneira especial a todos que contribuíram para a minha trajetória estudantil e acadêmica, aos professores da Escola Nossa Senhora de Fátima, onde cursei todo o ensino fundamental e que foi essencial na formação do cidadão que sou hoje. Aos professores do ensino, da escola Francisco Moreira Filho, pelo conhecimento e pelo direcionamento quando precisei.

Ao Departamento de Enfermagem da UFC, lugar onde fui feliz, obrigado! Além de ter proporcionado o aprendizado da profissão com zelo e maestria, me oportunizou o relacionamento com pessoas especiais que levarei para toda minha vida. Aos professores do DENF, sem exceções, minha gratidão. Ao PET, pelas oportunidades e pelas amizades que esse programa me trouxe.

Ao programa de Pós-graduação em Enfermagem, grato pela dedicação e capacidade em formar com excelência, tenho imenso orgulho de fazer parte dessa história.

Grato aos colegas e amigos do Hospital das Clínicas pelo incentivo de sempre. A minha chefe Diva Alves, pela ajuda concedida sempre que precisei para concluir o doutorado. A Fatene, pela oportunidade de utilizar os meus conhecimentos em favor da formação de enfermeiros de qualidade.

Quero fazer um agradecimento especial a todos que colaboraram para a realização desse trabalho. Muito obrigado, Viviane, Mayara, Elizian, Hellen, Eveliny e Denize (do HU) pela ajuda, sem vocês tudo teria sido muito mais difícil. A todas funcionárias do CEDEFAM, que tornaram minha coleta muito mais leve e agradável, obrigado pela ajuda!

Ao prof. Paulo César pela disponibilidade de contribuir com a análise estatística.

Agradeço imensamente a banca examinadora: Samila Ribeiro, pela disposição, encorajamento e apoio; Ana Izabel Nicolau, pelo carinho e receptividade de sempre; Camila Félix, obrigado pelo conhecimento compartilhado e pela convivência sempre motivadora; Régia, pelo carinho de sempre, dessa e de outras vidas e Thaís Lima, pelo aprendizado compartilhado.

Paula Renata, minha grande amiga e uma irmã que ganhei de presente da vida, obrigado pela oportunidade de conviver com você. Não existem palavras para dizer o quanto é especial na minha história. Você tem lugar especial na minha vida.

Por fim, a minha orientadora Prof.<sup>a</sup> Dra.<sup>a</sup> Ana Karina Bezerra Pinheiro quero primeiro dizer que o verdadeiro mestre não é aquele a quem tememos e sim aquele que detém o respeito do discípulo. E a senhora reúne qualidades ímpares de um mestre que geram respeito e muita admiração. Por isso, aproveito para agradecer por tudo: pelas oportunidades a mim concedidas, pelos conselhos e direcionamentos profissionais e pessoais sempre que busquei, pelas cobranças que sempre me impulsionaram e pelas muitas risadas que tornaram nossa relação leve e descontraída. Mas, acima de tudo: obrigado pela honra de poder conviver por quase dez anos ao longo da minha trajetória acadêmica com uma referência de pessoa e de profissional que a senhora sabe ser com maestria. Te amo!

*Posso tudo posso naquele que me fortalece.  
Nada e ninguém no mundo vai me fazer  
desistir. Quero, tudo quero, sem medo  
entregar meus projetos. Deixar-me guiar  
nos caminhos que Deus desejou pra mim e  
ali[aqui] estar (Celina Borges)*



## RESUMO

O objetivo do estudo foi analisar a acurácia diagnóstica da citologia oncótica, da cervicografia digital e da inspeção visual com ácido acético para o diagnóstico de lesões precursoras do câncer de colo de útero, comparando os seus desempenhos com teste molecular de polymerase chain reaction, considerado o padrão ouro no diagnóstico da lesão cervical associada ao papilomavírus humano. Estudo de avaliação desenvolvido na Casa de Parto Natural Lígia Barros Costa com trinta e cinco mulheres que já tinham realizado a citologia oncótica com teste de inspeção visual com ácido acético no local da pesquisa e possuíam registro no prontuário de lesão compatível com papilomavírus humano. Após busca dos prontuários que atendessem aos critérios de inclusão entre abril e junho de 2015, aconteceu a segunda fase na qual as mulheres foram recrutadas por meio de contato telefônico para realização da entrevista e da citologia oncótica; cervicografia digital e inspeção visual com ácido acético; e coleta para pesquisa do DNA do papilomavírus humano pela técnica da polymerase chain reaction com data e hora marcadas entre julho e setembro de 2015. Foi utilizado o *Software Statistical Package for the Social Sciences*, 20.0, para armazenamento e codificação dos dados. A análise estatística consistiu na realização de componentes descritivos e as associações entre as variáveis por meio do teste qui-quadrado de Pearson e teste t de Student. A acurácia dos exames foi verificada pela sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo. Os aspectos éticos e legais foram respeitados, e o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, sob protocolo número 329.630. Encontrou-se idade média de 38,3 anos, 54,3% (19) com companheiro, média de 9,7 anos de estudo, 88,6% (31) preta/parda, 74,3% (26) católicas, 22,9% (8) faz uso de álcool, 17,1% (6) faz uso de fumo, 45,7% (16) de mulheres com sobrepeso, idade média do início da vida sexual de 17,4 anos, 74,3% (26) não utiliza o preservativo, 54,3% (19) com histórico de infecção sexualmente transmissível, 80% (28) realizou última prevenção do câncer ginecológico em até um ano. A associação entre ter um companheiro e a infecção pelo papilomavírus humano mostrou diferença estatisticamente significativa ( $p=0,026$ ). Na citologia oncótica, 11,4% (4) NIC I – LSIL, 2,9% (1) NIC II – HSIL e 5,7% (2) ASC-US. Na IVA, 68,6% (24) foram positivos. O papillomavírus 16 e o grupo de HPV alto risco foi positivo em 2,9% (1) e 11,4% (4), respectivamente. Pode-se afirmar que a cervicografia digital (juiz 01) e a inspeção visual com ácido acético obtiveram maior sensibilidade com 100% e 80%, respectivamente. A citologia oncótica, por sua vez, obteve maior especificidade com 89,5% e maior valor preditivo positivo com 60% entre os

exames comparados. Constata-se que a acurácia entre os exames para detecção do papilomavírus humano variou muito, contudo, observou-se que a citologia oncótica mostrou-se como método com sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo mais consistentes.

**Palavras-chave:** Neoplasias do Colo do Útero; Prevenção e Controle; Avaliação; Sensibilidade e Especificidade; Papillomaviridae.

## ABSTRACT

The purpose of the study was to verify the diagnostic accuracy of Oncology Cytology, Digital Cervicography and Visual Inspection with Acetic Acid for the diagnosis of cervical cancer precursor lesions, comparing their performances with the Polymerase Chain Reaction molecular test, considered the gold standard in the diagnosis of cervical lesion associated with Human Papillomavirus. An evaluation study carried out at the Lígia Barros Costa Natural Birth Center with thirty-five women who had already performed Oncology Cytology with Visual Inspection with Acetic Acid test in the Lígia Barros Costa Natural Birth Center and had a record in the Human Papillomavirus compatible lesion record. After searching the charts that met the inclusion criteria, the second phase in which the women were recruited through telephone contact to perform the interview and the Oncology Cytology, Digital Cervicography and Visual Inspection with Acetic Acid; And collection for papillomavirus DNA by Polymerase Chain Reaction technique with date and time marked. The Statistical Package for the Social Sciences, 20.0, was used for data storage and coding. Statistical analysis consisted of descriptive components and associations between the variables using the Pearson chi-square test and Student's t-test. The accuracy of the tests was verified by sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value. Ethical and legal aspects have been respected. It was found a mean age of 38.3 years, 54.3% (19) with partner, mean of 9.7 years of study, 88.6% (31) black / brown, 74.3% 22.9% (8) made use of alcohol, 17.1% (6) smoked, 45.7% (16) of overweight women, mean age of onset of sexual life of 17.4 74.3% (26) did not use the condom, 54.3% (19) with a history of STIs, 80% (28) performed the last gynecological cancer prevention in up to one year. The association between having a partner and HPV infection showed a statistically significant difference ( $p = 0.026$ ). In Oncology Cytology, 11.4% (4) NIC I - LSIL, 2.9% (1) NIC II - HSIL and 5.7% (2) ASC-US. In , Visual Inspection with Acetic Acid 68.6% (24) were positive. Papillomavirus 16 and high risk were positive in 2.9% (1) and 11.4% (4), respectively. It can be stated that Digital Cervicography (judge 01) and Visual Inspection with Acetic Acid obtained greater sensitivity with 100% and 80%, respectively. The Oncology Cytology, in turn, obtained greater specificity with 89.5% and higher positive predictive value with 60% between the comparative exams. It was concluded that the accuracy of Papillomavirus testing varied widely, however, it was observed that CO showed to be a more consistent method of sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value.

**Keywords:** Cervical Neoplasms; Prevention and Control; Evaluation; Sensitivity and Specificity; Papillomaviridae.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 01-	Características sociodemográficas, comportamentos relacionados à saúde e morbidade, dados sexuais e obstétricos. Fortaleza, Jul-Set, 2015.	55
Tabela 02-	Associação das variáveis sociodemográficas e a infecção pelo HPV demonstrada pelo exame de PCR entre mulheres de um serviço de atenção primária a saúde. Fortaleza, Ceará, Jul-Set, 2015.	58
Tabela 03-	Associação dos comportamentos relacionados à saúde e morbidade e a infecção pelo HPV demonstrada pelo exame de PCR entre mulheres de um serviço de atenção primária a saúde. Fortaleza, Ceará, Jul-Set, 2015.	58
Tabela 04-	Associação dos dados sexuais/obstétricos e a infecção pelo HPV demonstrada pelo exame de PCR entre mulheres de um serviço de atenção primária a saúde. Fortaleza, Ceará, Jul-Set, 2015.	60
Tabela 05-	Distribuição dos resultados dos exames diagnósticos Citologia oncótica e Inspeção Visual com Ácido Acético. Fortaleza, Ceará, Jul-Set, 2015.	61
Tabela 06-	Distribuição dos resultados das cervicografias digitais(CD) de acordo com juízes. Fortaleza, Ceará, Jul-Set, 2015.	62
Tabela 07-	Coefficiente de Kappa para verificação da concordância entre juízes. Fortaleza, Ceará, Jul-Set, 2015.	62
Tabela 08-	Distribuição dos resultados do PCR para HPV 16, HPV 18 e HPV de alto risco. Fortaleza, Ceará, Jul-Set, 2015.	63
Tabela 09-	Sensibilidade(S) e Especificidade(E) da CO, CD e IVA comparados a Reação em Cadeia da Polimerase(PCR). Fortaleza, Ceará, Jul-Set, 2015.	63
Tabela 10-	Valores Preditivos Positivos (VPP) e Valores Preditivos Negativos (VPN) da CO, CD e IVA comparados a Reação em Cadeia da Polimerase(PCR). Fortaleza, Ceará, Jul-Set, 2015.	65
Tabela 11-	Sensibilidade, Especificidade, Valores Preditivos Positivos(VPP) e Valores Preditivos Negativos(VPN) da CO, CD e IVA comparados a Reação em Cadeia da Polimerase(PCR). Fortaleza, Ceará, Jul-Set, 2015.	66

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 01-	Classificação dos tipos de HPV em baixo e alto risco.	25
Quadro 02-	Descrição dos artigos selecionados segundo os critérios de inclusão e exclusão em cada base de dados. Ago., 2016.	34
Quadro 03-	Distribuição do número de artigos selecionados para o estudo segundo os cruzamentos e as bases de dados LILACS, PubMed e Cinahl. Ago., 2016.	35
Quadro 04-	Distribuição dos artigos incluídos na revisão integrativa, segundo a base de dados, o ano de publicação, o título e os autores. Ago., 2016.	35
Quadro 05-	Distribuição dos artigos incluídos na revisão integrativa segundo o delineamento do estudo, o nível de evidência, a formação dos autores, o país e o idioma. Ago., 2016.	37
Quadro 06-	Distribuição dos artigos incluídos na revisão quanto a amostra e período da coleta de dados, principais resultados e conclusões. Ago., 2016.	39
Figura 01-	Fotomicrografia eletrônica do HPV. Estrutura do papilomavírus humano observado ao microscópio eletrônico de transmissão. Fonte: CDC – NPIN (2010).	25
Figura 02-	Representação esquemática da estrutura do <i>HPV</i> , mostrando um <i>dsDNA</i> constituído aproximadamente por 8000 nucleótidos (centro do anel) e a posição das <i>open reading frames (ORFs)</i> E1-E7 e L1-L2 (anéis externos). (KOSS, 2006).	26
Figura 03-	Fluxograma do recrutamento da amostra. Jul - Set.2016.	49

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASC-US	células escamosas atípicas de significado indeterminado
CCU	Câncer de Colo do Útero
CH	Captura Híbrida
CPN	Casa de Parto Natural Lígia Barros Costa
CEDEFAM	Centro de Desenvolvimento Familiar
CD	Cervicografia Digital
CO	Citologia Oncótica
CINAHL	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
ESF	Equipe de Saúde da Família
FDA	Food and Drug Administration
IVS	Início da Vida Sexual
IVA	Inspeção Visual com Ácido Acético
IC	Intervalo de Confiança
LACT	Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas
HSIL	lesão intra-epitelial escamosa de alto grau
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
LSIL	lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LCR	<i>Long Control Region</i>
MEAC	Maternidade Escola Assis Chateaubriand
NIC I	neoplasia intra-epitelial cervical I
NIC II	neoplasia intra-epitelial cervical II
NIC III	neoplasia intra-epitelial cervical III
NIC	neoplasia intra-epitelial cervical
ORFs	<i>open reading frames</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
HPV	Papilomavírus Humano
PBE	Prática Baseada em Evidências
PCR	reação em cadeia de polimerase
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida
SPSS	<i>Software Statistical Package for the Social Sciences</i>
USB	<i>Universal Serial Bus</i>

UFC	Universidade Federal do Ceará
URR	<i>Upper Regulatory Region</i>
VPP	valor preditivo positivo
VPN	valor preditivo negativo

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>24</b>
2.1	Objetivo geral.....	24
2.2	Objetivos específicos.....	24
<b>3.</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>25</b>
3.1	Biologia molecular do HPV.....	25
3.2	Infecção do epitélio cervical pelo HPV.....	27
3.3	Métodos para detecção da infecção pelo HPV.....	28
3.4	Estado da Arte.....	32
<b>4.</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>46</b>
4.1	Tipo de Estudo.....	46
4.2	Local do Estudo.....	46
4.3	População e Amostra do Estudo.....	47
4.4	Critérios de seleção.....	48
4.5	Período do estudo.....	48
4.6	Instrumento e procedimentos para coleta de dados.....	50
4.7	Apresentação e análise dos dados.....	53
4.8	Aspectos éticos da pesquisa.....	54
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>55</b>
5.1	Caracterização sociodemográfica e clínica da amostra.....	55
5.2	Associação dos dados sociodemográficos, hábitos pessoais e sexuais/reprodutivos com a infecção pelo HPV demonstrada pelo exame de PCR.....	58
5.3	Resultados dos exames diagnósticos.....	62
5.4	Acurácia diagnóstica da citologia oncótica, cervicografia digital e IVA.....	63
<b>6.</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>67</b>
6.1	Caracterização sociodemográfica e clínica da amostra.....	67
6.2	Associação dos dados sociodemográficos, hábitos pessoais e sexuais/reprodutivos com a infecção pelo HPV demonstrada pelo exame de PCR.....	71
6.3	Resultados dos exames diagnósticos.....	75
6.4	Acurácia diagnóstica da citologia oncótica, cervicografia digital	



	e IVA.....	78
<b>7.</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>80</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>82</b>
	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>93</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>103</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A saúde vem apresentando consideráveis avanços científicos e tecnológicos no decorrer dos anos, contudo a persistência de antigos problemas de saúde pública aponta para demandas urgentes de controle por parte da gestão em saúde (ARREAZA, 2014). Nesse cenário, destaca-se o Câncer de Colo do Útero (CCU) que apesar das taxas de incidência estarem diminuindo ao longo das últimas três décadas na maioria dos países em processo de transição socioeconômica ainda configura-se um importante problema de saúde pública (INCA, 2015).

Dados epidemiológicos recentes sinalizam para aproximadamente 530 mil casos novos de CCU por ano no mundo, sendo considerado o quarto tipo de câncer mais comum na população feminina. Na realidade brasileira, para o ano de 2016, foram esperados 16.340 casos novos de câncer do colo do útero, com um risco estimado de 15,85 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2015).

As taxas de incidência estimada e de mortalidade no Brasil apresentam valores intermediários em relação aos países em desenvolvimento, porém são elevadas quando comparadas às de países desenvolvidos, demonstrando diferenças globais na distribuição dos casos que podem ser explicadas pelas desigualdades no desenvolvimento socioeconômico nas diversas realidades mundiais (HEGADOREN et al, 2014).

A incidência nacional dos casos de CCU apresenta expressivas diferenças regionais que também podem estar relacionadas às desigualdades socioeconômicas das regiões brasileiras. Na análise regional se destaca com a incidência maior a região Norte, com 23,9 casos por 100.000 mulheres. As regiões Centro-Oeste e Nordeste ocupam a segunda posição, com taxas de 20,7/100 mil e 19,4/100 mil, respectivamente. A terceira região mais incidente é a região Sudeste (11,3/100 mil) e o Sul aparece em quarta posição (15,1/100 mil) (INCA, 2015).

Diante da magnitude do problema, o Ministério da Saúde brasileiro adotou as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) para controle do CCU com enfoque na atenção primária à saúde sob a responsabilidade de todos os profissionais de saúde envolvidos. As referidas ações foram formuladas considerando, sobretudo, os fatores de risco relacionados à patogênese cervical e à história natural da doença, sendo direcionadas à detecção precoce, com a garantia dos recursos diagnósticos adequados e do tratamento oportuno (INCA, 2016).

Portanto, quando se trata de CCU a compreensão da história natural da doença adquire um importante papel, visto que esta neoplasia é uma afecção progressiva que se inicia com transformações intra-epiteliais que podem evoluir para um processo invasor em um período que varia de 10 a 20 anos. Dessa forma, existe uma fase pré-clínica, sem sintomas, com alterações intra-epiteliais progressivas importantes, antes de atingir o estágio invasor da doença (BRASIL, 2013).

Assim, devido ao reconhecimento de que o câncer invasivo evolui a partir de lesões precursoras (lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e adenocarcinoma *in situ*), esta pode ser considerada uma neoplasia evitável, diante da disponibilidade de triagem através do exame preventivo, quando as lesões precursoras podem ser detectadas e tratadas adequadamente, impedindo a progressão para o câncer (INA, 2016).

No que se refere ao rastreamento do CCU, o método mais amplamente utilizado é o teste de Papanicolaou ou exame citopatológico do colo do útero, no qual coleta-se material citológico da parte externa e interna do colo. A citopatologia do esfregaço cervical é considerada o método de melhor custo-efetividade para a detecção de lesões precursoras, uma vez que permite a identificação de um conjunto de alterações celulares classificadas de acordo com a presença e o grau das atipias, por isso, este exame é o teste de escolha para programas de rastreamento de câncer do colo uterino (OMS, 2010).

Compreendendo-se que sensibilidade é a capacidade que o teste diagnóstico/triagem apresenta de detectar os indivíduos verdadeiramente positivos, ou seja, de diagnosticar corretamente os doentes. E especificidade como a capacidade que o teste diagnóstico/triagem tem de detectar os verdadeiros negativos, isto é, de diagnosticar corretamente os indivíduos sadios (LOPES *et al.*, 2014). Reconhece-se que citopatologia é um exame de triagem que auxilia na detecção precoce do câncer e de lesões pré-cancerosas da cérvix, apresenta alta sensibilidade, mas baixa especificidade.

Na rotina preconizada pelo programa de rastreamento brasileiro, esse teste deve ser oferecido às mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos, que iniciaram a atividade sexual. A priorização desta faixa etária como população-alvo do programa é justificada por ser a de maior ocorrência das lesões de alto grau, passíveis de ser efetivamente tratadas para não evoluírem para o câncer. A rotina recomendada para o rastreamento no Brasil é a repetição do exame Papanicolaou a cada três anos, após dois exames normais consecutivos realizados com um intervalo de um ano (INCA, 2016).

Nesse contexto, reconhece-se que os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento do CCU são a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV), sendo esse

considerado principal fator de risco; início precoce da atividade sexual; multiplicidade de parceiros sexuais; tabagismo, diretamente relacionados à quantidade de cigarros fumados; baixa condição socioeconômica; imunossupressão; uso prolongado de contraceptivos orais e higiene íntima inadequada (BARASUOL; SCHMIDT, 2014).

Assim, destaca-se a infecção pelo HPV, uma vez que tem sido associada diretamente ao CCU, sendo encontrada a presença de alguns subtipos de HPV em cerca de 99,7% dos casos desse câncer e é considerado o agente sexualmente transmissível mais comum em vários países (BRASIL, 2015).

Portanto, a observação de que quase todos os casos de CCU tem a presença do HPV, permite a afirmação de que a infecção pelo vírus é condição necessária para o desenvolvimento do câncer, sendo atualmente o reconhecido como o agente causal inequívoco de condilomas, neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) e carcinomas cervicais. Ressalta-se que o combate ao CCU teve significativos avanços após a confirmação do papel etiológico do HPV sobre a doença (BOSH et al., 2003).

A partir dessa constatação, aproximadamente 200 tipos de HPV foram completamente descritos e cerca de 100 tipos que acometem o humano já foram identificados por meio de análises das sequências de DNA. Destes, cerca de 40 tipos de HPV infectam o trato genital, e pelo menos 20 estão associados ao CCU (MUNOZ et al, 2003; SILVA, 2006).

Os diferentes tipos virais variam no seu tropismo tecidual, nas associações com diferentes lesões e no seu potencial oncogênico. Deste modo, os HPVs foram classificados a partir desse potencial, os tipos 6, 11, 42, 43 e 44 são considerados de baixo risco oncogênico, pois estão associados a lesões benignas geralmente encontradas em condilomas vulvogenitais, enquanto HPVs 16, 18, 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 e 70 são de alto risco oncogênico, pois estão associados ao câncer cervical (MUNOZ et al, 2003; BOSCH et al, 2003).

A aplicação de métodos de biologia molecular, para a identificação de agentes infecciosos, como o HPV, vem apresentando rápida evolução nos últimos anos devido, em grande parte, ao desenvolvimento de novas técnicas de análise do DNA. Nesse contexto, a introdução de testes mais acurados para a detecção do DNA do HPV em investigações epidemiológicas permitem a confirmação da importância da infecção pelo vírus, principalmente dos tipos de alto risco, da alta carga viral e da infecção persistente como os principais fatores de risco para a progressão da neoplasia intra-epitelial cervical para câncer invasor (BOSCH et al, 2003).

Atualmente, os métodos de escolha para detecção do DNA do HPV são os testes de hibridização em esfregaços e amostras de tecido. O DNA do HPV pode ser detectado por diferentes técnicas de hibridização incluindo o dot blot, Southern blot e a hibridização *in situ*, assim como a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) que é considerada a principal técnica e padrão ouro no diagnóstico molecular, por ser o teste mais sensível (ZARAVINOS, 2009). A PCR caracteriza-se pela amplificação de quantidades diminutas de sequência de DNA-alvo em diversos milhões de vezes (GALVÃO, 2004; GRAVITT et al, 2000).

Através da utilização de técnicas moleculares, os HPV de alto de risco têm sido encontrados em proporções elevadas em mulheres com câncer invasivo e lesões cervicais pré-invasivas de alto grau. Por outro lado, a prevalência é baixa em mulheres com citologia normal. Alguns estudos demonstraram o importante papel na presença e persistência de tipos de HPV de alto risco na progressão de lesões pré-invasivas de baixo grau para lesões de alto grau, ao invés de regressão espontânea (MUNGER et al, 2004).

Assim, constatada a forte associação entre a infecção por alguns tipos de HPV e o CCU e que apenas os testes de biologia molecular permitem a identificação do DNA do HPV, independente ou não de alterações morfológicas induzidas pelo vírus, sugere-se que a incorporação destes testes poderia tornar-se uma alternativa no rastreamento primário de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas, principalmente entre mulheres que já apresentam alguma lesão cervical compatível com o HPV. Os testes de detecção do HPV associados à citologia podem ser úteis na identificação de mulheres de risco para lesões cervicais mais graves, por isso tem sido sugerido como uma possível ferramenta de triagem primária nesses casos (LORINCZ et al, 2002).

No entanto, a incorporação dos testes moleculares ainda configura-se uma realidade distante dos programas de rastreamento, principalmente nos países em desenvolvimento, sobretudo pelos altos custos ou pela inexistência ou mal funcionamento desses programas. Nesse sentido, na tentativa de superar eventuais obstáculos presentes nos programas de rastreamento citológico, diversos estudos têm focado no desenvolvimento de métodos de rastreio alternativos, como a Inspeção Visual com Ácido acético a 5% (IVA) e a Cervicografia Digital (CD), em especial para os locais em que a população apresenta maiores restrições econômicas e acesso dificultado aos serviços de saúde, como na Ásia, África, Índia e América Latina (O'MEARA, 2002; WRIGHT, 2003; GAFFIKIN et al, 2003; FRANCO et al, 2008).

Na IVA, a cérvix passa por uma embrocação com ácido acético a 3 ou a 5% e observada a olho nu à procura de áreas aceto-brancas. Este método é simples, requer mínima

infraestrutura, tem resultado imediato e também pode ser realizado por pessoal paramédico ou enfermeiros, em unidades básicas de saúde (BELINSON et al, 2001). A CD, por sua vez, consiste na captação de imagens digitais do colo do útero, avaliadas sob ampliação em um computador e analisadas de acordo com os critérios de positividade, que consistem na presença de lesão branca antes da aplicação com ácido acético (FRANCO et al, 2008).

Ademais, salientam-se outras características inerentes a esses métodos diagnósticos que reforçam a sua importância para o contexto de prevenção do CCU, como a simplicidade na execução, facilidade no treinamento, rapidez e redução de custos, possibilitando a tomada de decisões terapêuticas mais eficientes, o que diminui as perdas de seguimento e abandono de tratamento, os quais são problemas muito comuns em locais com recursos diminuídos (WRIGHT, 2003).

Embora, esses métodos sejam reconhecidos como relevantes e já sejam, inclusive, empregados no contexto de prevenção na realidade de países com baixas condições socioeconômicas, a validade dessas técnicas precisa ser melhor compreendida para que possam ser definitivamente estabelecidas nos programas de rastreamento, uma vez que possuem o aspecto da interpretação subjetiva do aspecto histomorfológico da lesão. O presente estudo pretende analisar a acurácia da citologia oncótica (CO), da IVA e da CD para o diagnóstico de lesões precursoras para o CCU, comparando os seus desempenhos com teste molecular de PCR, considerado o padrão ouro no diagnóstico da lesão cervical associada ao HPV. Monico (2000) define acurácia como o grau de concordância entre o valor estimado para uma grandeza e o considerado “verdadeiro”.

Considerando que a prevenção do CCU é uma das áreas prioritárias de intervenção na atenção primária à saúde e que a realização do exame ginecológico e a entrega dos laudos citopatológicos são atribuições do enfermeiro, uma vez que compõe a Estratégia de Saúde da Família (ESF), ressalta-se que a compreensão da acurácia dos exames diagnósticos, CO, IVA e CD, contribuirá para solidificação da realização destes testes, fato que traz repercussões diretas na redução dos custos e, conseqüente, ampliação da cobertura da população, uma vez o enfermeiro é muito atuante na realidade da atenção primária à saúde.

Ademais, é de extrema importância realizar pesquisas que determinem a prevalência da infecção pelo HPV, bem como caracterizem a distribuição dos tipos de HPV presentes na população em estudo, comparando as metodologias de detecção e descrevendo variantes gênicas de HPV com o intuito de avaliar o panorama epidemiológico da infecção, sobretudo entre mulheres que já apresentam uma lesão compatível com o HPV.

Este estudo contribuirá, ainda, para o reconhecimento do perfil epidemiológico das infecções por HPV das mulheres atendidas no Centro de Desenvolvimento Familiar (CEDEFAM) da Universidade Federal do Ceará(UFC) e colaborando para este espaço de ensino-aprendizagem das práticas de assistência de enfermagem na prevenção do CCU. Tais informações sobre a distribuição de tipos específicos de HPV e sua relação com o potencial carcinogênico serão importantes ferramentas para avaliação do comportamento destas infecções e lesões nessas mulheres e poderão direcionar ações de prevenção e controle mais específicas para esse segmento populacional.

Assim, o presente trabalho busca comprovar a tese de que os exames diagnósticos CO, IVA e CD utilizados para detecção de lesões associadas ao HPV possuem sensibilidade e especificidade suficientes para serem implementados nos programas de rastreamento do CCU.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Analisar a acurácia diagnóstica da CO, IVA e CD para detecção de lesões cervicais associadas ao HPV.

### **2.2 Objetivos específicos**

Descrever o perfil sociodemográfico e clínico das mulheres com histórico progressivo ou atual de lesão cervical na IVA e/ou CO;

Verificar a associação dos dados sociodemográficos, hábitos pessoais e sexuais e obstétricos com a infecção pelo HPV identificada pela técnica da PCR;

Identificar a prevalência de infecção HPV com alto potencial oncogênico pela técnica de PCR em mulheres com histórico progressivo ou atual de lesão cervical IVA e/ou na CO;

Analisar os resultados dos exames diagnósticos da CO e IVA de mulheres com histórico progressivo ou atual de lesão cervical IVA e/ou na CO;

Comparar a sensibilidade, especificidade e valores preditivos da CO, IVA e CD para detecção de lesões cervicais associadas ao HPV.



### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Biologia Molecular do Papilomavírus Humano (HPV)

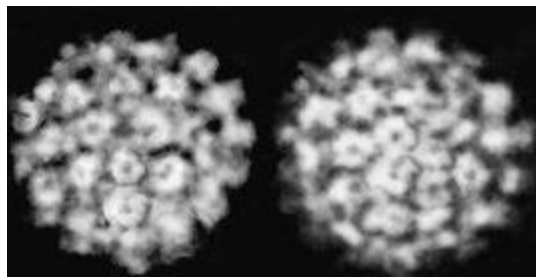
Os papilomavírus pertencem à família *Papillomaviridae*, na qual estão descritos 16 gêneros. No entanto, os vírus capazes de infectar seres humanos conhecidos por HPV (*Human Papillomavirus*) pertencem aos gêneros *Alphapapillomavirus*, *Bethapapillomavirus*, *Gamapapillomavirus*, *Mupapillomavirus* e *Nupapillomavirus*. Os gêneros de HPV podem ser divididos de acordo com o tropismo celular: os vírus pertencentes ao gênero *Alphapapillomavirus* possuem tropismo pelo epitélio mucoso, enquanto os do gênero *Bethapapillomavirus* infectam células epiteliais cutâneas (DE VILLIERS et al, 2004).

Ademais, os HPV ainda podem ser classificados, conforme o risco de progressão para invasão/câncer, em baixo e alto risco (Quadro 1) (MUNOZ et al., 2003).

**Quadro 1:** Classificação dos tipos de HPV em baixo e alto risco.

Risco	Tipo de HPV
Baixo	6, 11, 13, 32, 34, 40, 42, 44, 54, 55, 57, 61, 62, 64, 67, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84, CP6108
Alto	16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82

Os papilomavírus são vírus relativamente pequenos e não envelopados, com partículas virais medindo em torno de 52 a 55 nm de diâmetro, compostas por 72 subunidades denominadas capsômeros, apresentando simetria icosaédrica que justifica a forma esférica apresentada na microscopia eletrônica (DOORBAR, 2006) (Figura 1).



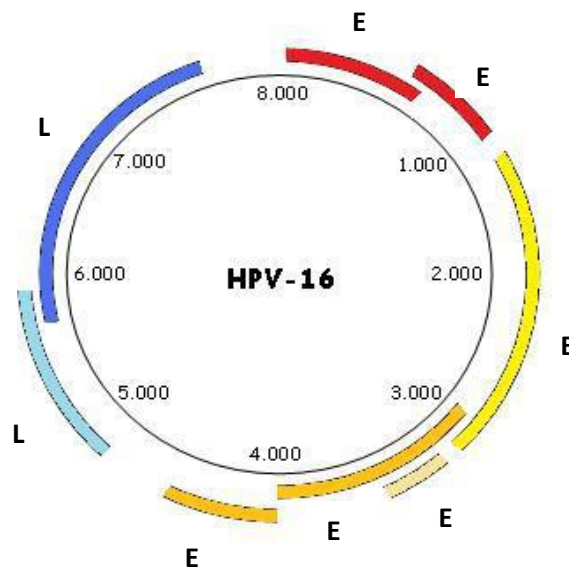
**Figura 1:** Fotomicrografia eletrônica do HPV. Estrutura do papilomavírus humano observado ao microscópio eletrônico de transmissão. Fonte: CDC – NPIN (2010).

O genoma viral é constituído por cerca de 7.900 pares de bases (pb) distribuídos numa cadeia circular dupla que pode ser dividida em duas regiões codificantes e uma região não codificante (ZUR HAUSEN, 2002). As duas regiões codificantes são compostas por *open reading frames (ORFs)*, ou seja, sequências de *DNA* compreendidas entre um codão de iniciação da tradução e um codão de terminação (Figura 2).

A expressão dos *ORFs* está intimamente dependente do programa da diferenciação da célula hospedeira, de modo que, a nível funcional, o genoma divide-se numa região precoce e numa região tardia, de acordo com o momento em que os genes respectivos são transcritos, durante o ciclo viral (DOORBAR, 2006).

As *ORFs* de genes funcionais precoces (do inglês, *early*, E), E1 a E8, codificam proteínas envolvidas na transcrição, replicação, maturação viral e transformação celular. As *ORFs* dos dois genes que se expressam tardiamente (do inglês, *late*, L), L1 e L2, são responsáveis pela produção de proteínas estruturais necessárias para a produção do capsídeo. O gene L1 é altamente conservado entre os diferentes tipos de *HPVs*, enquanto o gene L2 é menos conservado, apresentando mais sequências variáveis.

O genoma do papilomavirus inclui ainda uma região regulatória, a *Long Control Region (LCR)*, também conhecida por *Upper Regulatory Region (URR)*, não codificante, de aproximadamente 100pb, localizada entre os genes L1 e E6, contendo o promotor p97 e sequências *enhancer* e *silencer* que regulam a replicação do *DNA* controlando a transcrição dos *ORFs* (BURD, 2003).



**Figura 2:** Representação esquemática da estrutura do *HPV*, mostrando um *DNA* constituído aproximadamente por 8000 nucleótidos (centro do anel) e a posição das *ORFs* E1-E7 e L1-L2 (anéis externos) (KOSS, 2006).

### 3.2 Infecção do epitélio cervical pelo HPV

O ciclo de vida dos HPVs ocorre nos núcleos das células epiteliais pavimentosas e depende de mecanismos de maturação epitelial ainda pouco conhecidos. Quando ocorre micro traumatismos da mucosa cervical, com perda da integridade do epitélio de revestimento, os vírus ganham acesso às células basais (STANLEY, 2009; FEHRMANN, LAIMINS, 2003).

Os vírus adquirem a sua maturação total apenas nos núcleos de células que formam as camadas superficiais do epitélio pavimentoso, sendo este fenómeno conhecido por infecção permissiva. Os coilócitos são a expressão da infecção permissiva do HPV, pois os seus núcleos estão cheios de partículas virais maduras ou vírions. Nas camadas basais do epitélio pavimentoso e em outros tipos de epitélio, os vírus não adquirem a sua forma madura e a sua presença apenas pode ser detectada pelo seu *DNA* (infecção oculta ou latente) (VINOKUROVA, et al., 2008).

Uma importante diferença na apresentação dos *HPVs* foi observada entre a maioria das lesões pré-cancerosas e o cancro invasivo (e das linhagens celulares derivadas). Nas lesões pré-cancerosas, o vírus é geralmente episomal, ou seja, não integrado no *DNA* celular, mas comportando-se com plasmídeo independente, capaz do seu próprio ciclo de vida, sem a participação do *DNA* da célula hospedeira. No cancro invasivo, nas linhagens celulares dele derivadas e em algumas lesões pré-cancerosas de alto grau, sequências truncadas de *DNA* viral são integradas no *DNA* celular e o seu ciclo de vida depende do ciclo de vida das células hospedeiras. As diferenças genômicas entre os *HPVs* de baixo e de alto risco oncogênico ajudam a compreender a ação viral no genoma da célula infectada e justificam também as diferenças da capacidade transformante destes agentes (KOUTSKY et al., 1992).

Contrariamente à presença de genoma viral episomal nos tumores benignos, a forma integrada nas lesões de alto grau e no cancro invasivo determinam um comportamento viral mais agressivo (MUNGER, 2004). Na maioria dos casos, a infecção por *HPV* oncogênico/não oncogênico regride espontaneamente sem qualquer intervenção médica. Contudo, uma infecção persistente por vírus de alto risco tem maior probabilidade de evoluir para cancro do colo do útero (SUBHASH et al., 2009, LIU, 2009).

### 3.3 Métodos para Detecção da Infecção pelo HPV

Existem diversos métodos para detectar a infecção pelo HPV que podem ser classificados como indiretos: exame citopatológico, IVA, colposcopia, cervicografia digital e sorologia e diretos: microscopia eletrônica, detecção do DNA viral.

#### 3.3.1 Métodos Indiretos

##### 3.3.1.1 Exame Citopatológico ou Papanicolaou ou Citologia Oncótica

As células infectadas pelo HPV exibem alterações variadas em esfregaços e biópsias e são denominadas de coilócitos (células com região perinuclear límpida e citoplasmas denso) que foram descritas primeiramente por Papanicolaou. A observação das alterações celulares típicas como coilocitose, mudança na forma e no tamanho nuclear, contorno irregular da membrana nuclear, halos perinucleares, distribuição da cromatina e o efeito citopático são compatíveis com a infecção pelo HPV e fornece as bases científicas do exame citopatológico do colo do útero (WRIGHT et al, 2006).

Os coilócitos estão presentes nas infecções por HPV onde as partículas virais se encontram agrupadas em lesões clinicamente aparentes. Essas alterações podem ser observadas no esfregaço celular coletado durante o exame citopatológico, considerado um exame que requer um profissional treinado para coleta adequada (BRASIL, 2013).

##### 3.3.1.2 Inspeção Visual com Ácido Acético

A inspeção visual direta com ácido acético tem recebido atenção considerável como técnica acessível para países em desenvolvimento (BELINSON et al, 2001). O ácido acético tem ação mucolítica e atua causando desidratação celular e coagulação das proteínas intranucleares, diminuindo a transparência do epitélio, sendo a intensidade do acetobranqueamento diretamente proporcional à gravidade da lesão (FRANCO et al, 2001). A cérvix é lavada com ácido acético a 3 ou a 5% e observada a olho nu à procura de áreas aceto-brancas. Este método é simples, requer mínima infraestrutura, tem resultado imediato e também pode ser realizado por pessoal paramédico ou enfermeiros, em unidades básicas de saúde (BELINSON et al, 2001).

### 3.3.1.3 Cervicografia digital

A cervicografia digital consiste na captação de imagens digitais do colo do útero, avaliadas sob ampliação em um computador e analisadas de acordo com os critérios de positividade, que consistem na presença de lesão branca antes da aplicação com ácido acético; presença de lesão branca, em alto relevo ou em plano zero sobre a cérvice uterina, paredes vaginais e fundo de saco; lesões com superfície grosseira, diferenciando o aspecto normal do epitélio após a aplicação do ácido acético; e presença de formas ulceradas no colo do útero, paredes vaginais e fundo de saco uterino (FRANCO et al, 2008).

### 3.3.1.4 Exame Colposcópico

A colposcopia é um método de ampla aceitação mundial para diagnóstico de pacientes com citologia anormal que requer um treinamento adequado do profissional que o executa. Trata-se de uma técnica que utiliza um microscópio de baixo poder, no qual o colo uterino pode ser visualizado com um melhor aumento. Este método se desenvolveu de maneira lenta e durante muitos anos, sendo consenso a importância do conjunto das técnicas da citopatologia e da colposcopia, uma vez que são métodos complementares para o estudo das lesões intracervicais (ALCHORNE, 2002).

### 3.3.1.5 Sorologia

O diagnóstico da infecção pelo HPV através de testes sorológicos tem tido avanços significativos nestes últimos anos, mas ainda encontra-se dificuldade na compreensão da resposta humoral ao HPV. Apesar disso, a sororeatividade ao HPV tem demonstrado ser um indicador de exposição prévia ao HPV sendo de auxílio na identificação de populações de maior risco para o desenvolvimento do CCU (ALCHORNE, 2002).

A avaliação da resposta imune humoral ao HPV pode ser muito útil na monitorização de soro conversão em programas experimentais envolvendo o desenvolvimento de vacina contra o HPV, na tentativa de prevenir o CCU e outras neoplasias relacionadas ao HPV (COUTLEÉ, 2005).

### 3.3.2 Métodos Diretos

As técnicas de biologia molecular tem favorecido muito o conhecimento sobre a infecção por HPV e a oncogênese viral. O domínio dessas técnicas é necessário para qualquer

discussão sobre o câncer associado ao HPV, uma vez que cada técnica apresenta características peculiares com impacto significativo na sensibilidade e especificidade da mesma. As diferenças de sensibilidade/especificidade, assim como as contaminações entre as várias metodologias de detecção, tem por vezes, dificultando a determinação da associação entre o HPV e os tipos de câncer humano (ROSA, 2005).

O método considerado padrão-ouro para detecção do HPV está baseado na presença de DNA-HPV e sua utilidade ainda precisa ser melhor determinada, mas seu uso em pesquisas básicas é essencial (MESQUITA et al, 2008).

### 3.3.2.1 PCR (Polymerase Chain Reaction)

A PCR é uma reação enzimática que resulta na ampliação do material genético “in vitro”, desde seu desenvolvimento vem proporcionando grande impacto na biologia molecular, permitindo maior facilidade na identificação do HPV-DNA (ALVES, 2004).

A técnica consiste em uma etapa de aquecimento em temperaturas elevadas, que provoca a desnaturação do DNA, seguida de resfriamento que leva ao pareamento específico de dois segmentos pequenos de DNA (primers) ao gene de interesse permitindo que uma enzima, DNA polimerase, sintetize novos fragmentos de DNA. Quantidades extremamente pequenas de DNA podem ser amplificadas de maneira muito sensível e específica através da incubação na presença de uma série de reagentes que serão submetidos a diferentes temperaturas, de forma repetitiva, até que o produto final seja amplificado (BAUER et al, 1991).

Atualmente, a detecção molecular do HPV é principalmente utilizada em pesquisas e não fazem parte do processo de decisão clínica. Contudo, as técnicas moleculares podem ser de grande importância no diagnóstico e tratamento de doenças relacionadas ao HPV (ROSA, 2005).

### 3.3.2.2 Hibridização por Southern Blotting

Essa técnica baseia-se na detecção de pequenos segmentos de DNA ou RNA a partir de sondas (sequências de nucleotídeos complementares desenvolvidas a partir de segmentos conhecidos do DNA ou RNA à sequência que se deseja identificar) específicas.

A partir da hibridização é possível identificar DNA de HPV nas células. A visualização da reação entre as moléculas de DNA ou RNA em estudo e as sonda, estas podem estar associadas a moléculas radioativas ou fluorescentes. Diversas técnicas baseadas na hibridização dos ácidos nucleicos foram desenvolvidas, sendo que a maior parte trabalha

com a sonda imobilizada em um suporte sólido tal como uma membrana de náilon ou nitrocelulose. Um desses métodos, desenvolvido por E.M. Southern na década de 70 ficou conhecida como Southern blotting. Esse método permite uma diferenciação precisa dos diferentes tipos de HPV (WIEDORN, 2001).

#### 3.3.2.3 Hibridização in situ (HIS)

Esta técnica é muito sensível, porém inferior à PCR. Amplamente utilizada para a detecção de vírus (vários tipos de HPV, Epstein-Barr, Hepatite B e outros agentes infecciosos em tecidos suspeitos de infecção). Pode ser realizada em material fixado em formol e incluído em parafina, além de congelamentos ou preparados citológicos (KOMMINOTH, WERNER, 1997).

#### 3.3.2.4 Captura Híbrida (CH)

Trata-se de um teste sensível capaz de detectar diversos agentes infecciosos e capaz de detectar os 18 tipos mais comuns de vírus do HPV que infectam o trato anogenital, determinando com exatidão a presença ou não de DNA de vírus dos grupos de baixo e alto risco. A CH é um teste sofisticado com amplificação do sinal dos híbridos formados, que são detectados através de reação enzima-substrato e leitura por quimiluminescência (CLAVEL et al, 2000).

No Brasil, ainda é considerado um teste muito caro para ser adicionado aos programas de rastreamento populacional, porém vem sendo cada vez mais utilizado em serviços privados em populações consideradas de alto risco para este câncer (DÔRES et al, 2005). O exame é realizado a partir de material coletado da área suspeita de infecção utilizando-se kit apropriado, fornecido pelo laboratório. O kit é composto de uma escova e um tubo plástico contendo uma solução ácida que difere qualquer outra estrutura que não seja DNA ou RNA e fragmenta a molécula de DNA em curtas sequencias de bases nitrogenadas para facilitar a hibridização (APGAR, 1999).

### 3.4 Estado da arte

Uma das finalidades da Prática Baseada em Evidências (PBE) é favorecer a incorporação dos resultados de estudos à prática na assistência à saúde, fortalecendo a importância da pesquisa para o direcionamento das condutas clínicas. A revisão integrativa da literatura é um dos métodos utilizados na PBE, que permite a reunião de vários estudos sobre determinada temática, tornando-se, dessa forma, valiosa para o profissional de enfermagem modernizar seus conhecimentos sem a necessidade de ler e interpretar grandes volumes de conteúdo (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Esse método fornece a possibilidade de elaborar conhecimento em enfermagem, produzindo um saber criterioso e uniforme para que os enfermeiros tenham embasamento científico para uma prática assistencial atualizada (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008). Os estudos dessa natureza são importantes para levantar o estado da informação produzida sobre o tema, identificar as lacunas nesta produção e proporcionar uma síntese do conhecimento segundo níveis de evidências que facilita a transposição dessas para a prática clínica (GALVÃO, 2002).

Nesse contexto, ressalta-se que a análise do nível de evidências é classificada em sete níveis. No nível 1, as evidências são provenientes de revisão sistemática ou metanálise de todos os relevantes ensaios clínicos randomizados controlados ou oriundos de diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados; nível 2, evidências derivadas de pelo menos um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado; nível 3, evidências obtidas de ensaios clínicos bem delineados sem randomização; nível 4, evidências provenientes de estudo de coorte e de caso controle bem delineados; nível 5, evidências originárias de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos; nível 6, evidências derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo; nível 7, evidências oriundas de opinião de autoridades e/ou relatórios de comitê de especialistas (MELNYK; FINEOUT-OVERHOLT, 2005).

Desse modo, com o intuito de caracterizar a produção científica acerca da sensibilidade e especificidade dos exames diagnósticos CO, CD e PCR utilizados para detecção de lesões associadas ao HPV, realizou-se uma revisão integrativa da literatura o que garante confiabilidade e profundidade às conclusões (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).



Sensibilidade é a probabilidade de um teste apresentar resultado alterado (positivo) em um indivíduo doente. Especificidade é definida como a probabilidade do teste apresentar resultado negativo em um paciente normal, ou seja, sem doença (LOPES *et al.*, 2014).

A presente revisão integrativa seguiu sete passos preconizados por Mendes et al (2008) para garantir o rigor metodológico, a saber: identificação do tema e elaboração da hipótese ou questão de pesquisa; estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; categorização dos estudos; avaliação dos estudos incluídos na revisão; interpretação dos resultados e por fim a apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

A pergunta norteadora dessa revisão integrativa foi: qual o conhecimento científico produzido acerca da sensibilidade e especificidade dos exames diagnósticos CO, CD e PCR utilizados para detecção de lesões associadas ao HPV no contexto mundial?

O levantamento dos estudos aconteceu nas bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL); PubMed, a partir da combinação dos seguintes descritores: neoplasias do colo do útero (*uterine cervical neoplasms*), sensibilidade e especificidade (*sensitivity and specificity*), teste de Papanicolaou (*papanicolaou test*) e reação em cadeia da polimerase(*polymerase chain reaction*).

Pela inexistência de um descritor específico e/ou relacionado à CD, realizou-se a combinação dos descritores: neoplasias uterinas (*uterine neoplasms*), diagnóstico (*screening*), papilomavírus humano (*papillomaviridae*), infecções por papilomavírus (*papillomavirus infections*) e exame ginecológico (*gynecological examination*).

A presente revisão adotou como critério de inclusão: os artigos que abordaram a sensibilidade e especificidade dos exames diagnósticos utilizados para detecção de lesões associadas ao HPV; textos completos em português, inglês e espanhol; artigo com nível de evidência 1, 2, 3, 4, 5 e 6; e artigos produzidos nos últimos 05 anos, em busca das evidências mais atuais.

Os critérios de exclusão adotados foram: artigos relacionados à pesquisas metodológicas devido a não adequação ao objeto do estudo; artigos que comparavam exames diagnósticos em mulheres com alguma comorbidade como infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e/ou Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (AIDS) ou outras patologias, pois a sensibilidade/especificidade desses exames possivelmente sofreriam fortes influências dessas doenças; artigos de avaliação de exames em mulheres com o câncer de colo e/ou uterino já diagnosticado, uma vez que o objetivo da revisão foi

identificar a sensibilidade/especificidade dos exames em contextos de detecção precoce e não para seguimento do tratamento e artigos que abordassem aspectos muito específicos da bioquímica dos exames.

A análise dos artigos se procedeu de forma objetiva com a utilização de um instrumento que possui critérios que permitem a análise dos artigos acerca das características metodológicas, bem como critérios relacionados à temática em questão (APÊNDICE 1).

O instrumento apresenta os seguintes critérios: 1) Identificação da publicação: título do artigo, autores, formação do autor principal, país, idioma e ano de publicação; 2) Características metodológicas do estudo: delineamento da pesquisa, caracterização da amostra, período de coleta de dados, resultados, conclusões e nível de evidência. A busca aconteceu no mês agosto de 2016.

Os seguintes cruzamentos foram realizados a fim de responder a pergunta norteadora:

- 1) Neoplasias do colo do útero (*uterine cervical neoplasms*) x teste de Papanicolaou (*papanicolaou test*) x sensibilidade e especificidade (*sensitivity and specificity*)
- 2) Neoplasias do colo do útero (*uterine cervical neoplasms*) x reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction*) x sensibilidade e especificidade (*sensitivity and specificity*)
- 3) Neoplasias do colo do útero (*uterine cervical neoplasms*) x diagnóstico (*screening*) x exame ginecológico (*gynecological examination*)

De acordo com os cruzamentos citados e os achados das bases de dados foram encontrados os seguintes estudos.

**Quadro 2** - Descrição dos artigos selecionados segundo os critérios de inclusão e exclusão em cada base de dados. Agosto, 2016.

	LILACS	PubMed	CINAHL	Total
<b>Produção encontrada</b>	214	1235	4	1453
<b>MOTIVO DA EXCLUSÃO</b>				
<b>Não disponíveis</b>	86	788	1	871
<b>Publicação há mais de 5 anos</b>	30	245	2	277
Não aborda a temática do estudo	95	194	1	293
Total excluído	211	1227	4	1432
Total selecionado	03	08	0	11

O número total de artigos encontrados foram 1453 artigos, somando todas as bases e todos os cruzamentos explicitados no quadro. Destes, 871 estavam disponíveis na íntegra. Em seguida, verificou-se que apenas 277 eram publicações dos últimos cinco anos. Ratifica-se que a seleção, em alguns casos, se deu pela leitura dos títulos dos artigos, uma vez que esses já apontavam aspectos que os excluía da seleção, como por exemplo, títulos de pesquisas que já elucidavam abordavam aspectos específicos da bioquímica dos exames.

**Quadro 3** – Distribuição do número de artigos selecionados para o estudo segundo os cruzamentos e as bases de dados LILACS, PubMed e CINAHL. Ago., 2016.

<b>Cruzamentos</b>	<b>Lilacs</b>	<b>PubMed</b>	<b>Cinahl</b>
1) Neoplasias do colo do útero ( <i>uterine cervical neoplasms</i> ) x teste de Papanicolaou ( <i>papanicolaou test</i> ) sensibilidade e especificidade ( <i>sensitivity and specificity</i> )	0	05	0
2) Neoplasias do colo do útero ( <i>uterine cervical neoplasms</i> ) x reação em cadeia da polimerase ( <i>polymerase chain reaction</i> ) x sensibilidade e especificidade ( <i>sensitivity and specificity</i> )	01	03	0
3) Neoplasias do colo do útero ( <i>uterine cervical neoplasms</i> ) x diagnóstico ( <i>screening</i> ) e exame ginecológico ( <i>gynecological examination</i> )	02	0	0
<b>Total de artigos</b>	03	08	0

O quadro a seguir demonstra os estudos encontrados segundo a base de dados, o ano de publicação e o título.

**Quadro 4** - Distribuição dos artigos incluídos na revisão integrativa, segundo a base de dados, o ano de publicação, o título e os autores. Ago., 2016.

<b>ESTUDO</b>	<b>BASE DE DADOS</b>	<b>ANO</b>	<b>TÍTULO E AUTORES</b>
01	PubMed	2015	Comparison of Cervical Cancer Screening Results Among 256,648 Women in Multiple Clinical Practices (BLATT et al., 2015)
02	PubMed	2015	Examen de detección de virus papiloma humano en el tamizaje de câncer cervicouterino en un Servicio de Salud de Santiago, Chile (TERRAZAS et al., 2015)

03	PubMed	2015	Evaluation of Several Screening Approaches for Detection of Cervical Lesions in Rural Shandong, China (ZONG et al., 2015)
04	PubMed	2014	A population-based observational study comparing Cervista and Hybrid Capture 2 methods: improved relative specificity of the Cervista assay by increasing its cut-off (BOEHMER et al., 2014)
05	PubMed	2014	Protecting the underscreened women in developed countries: the value of HPV test (IBÁÑEZ et al., 2014)
06	PubMed	2015	The PapilloCheck Assay for Detection of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CROSBIE et al., 2015)
07	PubMed	2013	The Abbott RealTime High Risk HPV test is a clinically validated human papillomavirus assay for triage in the referral population and use in primary cervical cancer screening in women 30 years and older: a review of validation studies (POLJAK et al., 2013)
08	Pubmed	2012	The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test—A randomised health services study on cervical cancer screening in Finland (MALILA et al., 2012)
09	Lilacs	2013	Comparison of single-, double- and triple-combined testing, including Pap test, HPV DNA test and cervicography, as screening methods for the detection of uterine cervical câncer(KIM et al., 2013)
10	Lilacs	2012	Correlation between the Digital Cervicography and Pathological Diagnosis Performed at Private Clinics in Korea(BAE et al., 2012)
11	Lilacs	2011	Comparative analysis of three methods for HPV DNA detection in cervical samples(MICHELLI et al., 2011).

No que se refere às bases de dados, percebe-se que a maioria das publicações, 08(72,7%) foram encontradas na base PubMed, uma base de dados da Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA que compreende mais de 26 milhões de citações de literatura biomédica da MEDLINE, periódicos de ciências da vida, e de livros on-line.

As demais referências, um total de 03(27,3%), foram encontradas na base de dados LILACS considerado o mais importante e abrangente índice da literatura científica e técnica da América Latina e Caribe, contando com aproximadamente 800.000 registros de informação

e conhecimento para a saúde. Quanto aos anos de publicação, observaram-se artigos atuais (2011-2015), uma vez que esse foi um dos critérios de inclusão da presente revisão.

**Quadro 5** – Distribuição dos artigos incluídos na revisão integrativa segundo o delineamento do estudo, o nível de evidência, a formação dos autores, o país e o idioma. Ago., 2015.

<b>ESTUDO</b>	<b>TIPO DO ESTUDO</b>	<b>NÍVEL DE EVIDÊNCIA</b>	<b>FORMAÇÃO DOS AUTORES</b>	<b>PAÍS</b>	<b>IDIOMA</b>
1. (BLATT et al., 2015)	Estudo descritivo transversal	6	Médicos	EUA	Inglês
2. (TERRAZAS et al., 2015)	Estudo descritivo transversal	6	Enfermeiros e Estatísticos	Chile	Espanhol
3. (ZONG et al., 2015)	Estudo descritivo transversal	6	Médicos	China	Inglês
4.(BOEHMER et al., 2014)	Estudo descritivo transversal	6	Médicos	Alemanha	Inglês
5. (IBÁÑEZ et al., 2014)	Estudo longitudinal	4	Médicos	Espanha	Inglês
6. (CROSBIE et al., 2015)	Estudo longitudinal	4	Médicos	Inglaterra	Inglês
7. (POLJAK et al., 2013)	Estudo de revisão sistemática de estudos descritivos	5	Médicos	Eslovênia	Inglês
8. (MALILA et al., 2012)	Ensaio clínico randomizado e controlado	2	Médicos	Finlândia	Inglês
9. (KIM et al., 2013)	Estudo descritivo transversal	6	Médicos	Coréia do Sul	Inglês
10. (BAE et al., 2012)	Estudo longitudinal	4	Médicos	Coréia do Sul	Inglês
11. (MICHELLI et al., 2011).	Estudo descritivo transversal	6	Médicos	Venezuela	Inglês

Com relação ao nível de evidência, 66,6% (06) da produção se configura como estudos estudo descritivo transversal com nível de evidência 6. Nesse tipo estudo a coleta é realizada

em uma única ocasião ou em um curto período de tempo. São designadas as variáveis preditoras e o desfecho com base nas informações de outras fontes. Apesar da dificuldade de estabelecer relações causais em comparação com estudos longitudinais, eles são importantes para definir características clínicas de um grupo (HULLEY et al., 2008). A predominância de estudos transversais pode ser explicada considerando que esse tipo de desenho metodológico consegue estabelecer a sensibilidade e especificidade da maioria dos exames diagnósticos, uma vez que a coleta de variados materiais pode ser realizada em um único momento.

Das demais pesquisas encontradas 33,3% (03) foram categorizadas com nível de evidência 4, estudos prospectivos. Sabe-se que estudos longitudinais prospectivos são uma estratégia poderosa para definir a incidência de uma condição clínica, sendo útil também para investigar possíveis causas (HULLEY et al., 2008). A realização de estudos longitudinais foi importante para comparar a sensibilidade/especificidade dos exames de acordo com a evolução da doença. Assim, pontos de coleta após um e três anos foram cruciais para verificar a adequação dos intervalos com que se preconiza a realização dos exames no contexto da prevenção do CCU.

No que se refere a formação profissional dos autores, observou-se que 90,9% (10) dos artigos foram produzidos por profissionais médicos e apenas um artigo teve como autoria principal o profissional enfermeiro. Apesar da pequena expressividade na amostra de estudos encontrada, ressalta-se a importância do profissional enfermeiro como membro da equipe da saúde na prestação de assistência à mulher, em todo seu ciclo de vida, sobremaneira na atenção à saúde sexual e reprodutiva nos mais variados contextos.

Desse modo, o enfermeiro insere-se de maneira relevante no programa de detecção precoce do CCU com atribuições bem delimitadas no âmbito na atenção primária à saúde desde a realização de atenção integral às mulheres; realização da consulta de enfermagem, coleta de exame preventivo, solicitação exames complementares, conforme protocolos ou outras normativas técnicas; realização de atenção domiciliar, quando necessário; manutenção da disponibilidade de suprimentos dos insumos e materiais necessários para as ações propostas pelo programa de controle do CCU e realização de atividades de educação permanente junto aos demais profissionais da equipe (BRASIL, 2013).

Assim, conhecer a sensibilidade e especificidade dos principais exames realizados para detecção precoce de lesões precursoras do CCU também é dever do enfermeiro, como preconizado pelo Ministério da Saúde. Portanto, destaca-se o papel que o enfermeiro desempenha no sistema de saúde brasileiro, por meio da consulta de enfermagem voltada à saúde da mulher. No entanto, a literatura em consonância com os achados dessa revisão

mostra uma escassa produção científica advinda de profissionais enfermeiros, revelando a necessidade premente do avanço nessa temática.

Ainda caracterizando a produção científica, percebeu-se que a origem dos estudos se divide entre variados países da Europa (Alemanha, Inglaterra, Eslovênia, Finlândia e Espanha), América do Norte (Estados Unidos), América do Sul (Chile e Venezuela), Ásia (China e Coréia do Sul). Destaca-se a pequena representação de estudos brasileiros no presente levantamento. Torna-se relevante, portanto, discutir a necessidade de um maior interesse de pesquisadores brasileiros em estudar essa temática, uma vez que a realização dos exames para detecção de lesões associadas ao HPV na atenção primária à saúde na realidade sistema de saúde pública brasileira é realizada pelo profissional enfermeiro.

**Quadro 6** - Distribuição dos artigos incluídos na revisão quanto a amostra e período da coleta de dados, principais resultados e conclusões. Ago., 2015.

ESTUDO	DELINEAMENTO	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE	CONCLUSÕES
1. (BLATT et al, 2015)	256.648 resultados de mulheres de 30 e 65 anos. Os dados foram coletados entre 01 de janeiro de 2005 e terminando 30 de setembro de 2011.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Associação dos exames de PCR e o Papanicolaou (98,8%; 4040 de 4090)</li> <li>• PCR isolado (94%; 3845 de 4090)</li> <li>• Papanicola ou isolado (91,3%; 3734 de 4090);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Papanicolaou isolado: (26,3%; 66.145 de 251.715)</li> <li>• PCR: (25,6%; 64,625 de 252.556 testes)</li> <li>• Associação dos exames de PCR e o Papanicolaou :10,9 %; 27,578 de 252.558 testes</li> </ul>	Importante considerar a associação de exames de rastreamento quando as diretrizes para o rastreio do CCU passem por revisão.
2.(TERRAZAS et al, 2015)	8.500 mulheres de 25 a 64 anos iniciando em julho 2009 até completar a amostra	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Papanicola ou: 22,1% (95% de intervalo de confiança (IC) 16,4-29,2)</li> <li>• Teste molecular do HPV: 92,7% (IC 95% 84,4-96,8)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Papanicolaou: 98,9% (IC 95% 98,7-99,0)</li> <li>• Teste molecular: do HPV 92,0% (IC 95% 91,4-92,6)</li> </ul>	Aplicação de um teste molecular para o rastreio do CCU é um grande desafio, no entanto, pode melhorar a eficácia do programa de detecção precoce.
3. (ZONG et al, 2015)	3763 mulheres com idade entre 30 e 65 anos de	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste molecular do HPV: 90,9%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Papanicolau: 98,2%</li> <li>• Teste</li> </ul>	O teste molecular realizado

	junho a outubro de 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ácido acético/Schiller: 77,3%</li> <li>• Papanicolaou: 81,8%</li> </ul>	molecular: 89,4% <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ácido acético/Schiller: 81,2%.</li> </ul>	isolamente pode ser apropriado para o rastreio primário do CCU em áreas de baixos recursos rurais da província de Shandong, na China.
4.(BOEHMER et al, 2014)	13.372 mulheres acima de 30 anos durante os meses de fevereiro a junho de 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste Cervista-HPV: 96,6%</li> <li>• Teste de Captura Híbrida 2: 98,9%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste Cervista-HPV: 15.7%</li> <li>• Teste de Captura Híbrida 2: 9.8%</li> </ul>	As sensibilidades relativas para a detecção NIC de alto grau foram semelhantes em ambos os testes, o que foi confirmado pela análise da razão.
5.(IBÁÑEZ et al, 2014)	1.832 mulheres de oito áreas de saúde pública primária entre 2007-2008 e foram acompanhadas por mais de três anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste molecular: 90,5%</li> <li>• Papanicolaou: 38,2%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste molecular: 93%</li> <li>• Papanicolaou: 97,8%</li> </ul>	A triagem do HPV por meio de testes moleculares seguido de citologia cervical pode ser a melhor estratégia para identificar NIC de alto grau levando a intervalos de segurança mais longos.
6. (CROSBIE et al, 2015)	8.610 amostras de citologia cervical de um estudo de rastreio cervical de base populacional. Foi realizada uma análise	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste molecular: 0,94 (intervalo de confiança de 95% [IC], 0,91, 0,97) e 1,05 (95% IC 1,04, 1,05)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste molecular: 1,05 (95% IC, 1,04, 1,05)</li> </ul>	A inclusão de teste molecular para o HPV no programa de rastreio primário de base populacional



	retrospectiva de 3.518 amostras de julho a dezembro de 2001 e uma análise prospectiva de 5.092 amostras de agosto a setembro de 2009.			poderia reduzir o número de testes adicionais necessários
7. (POLJAK et al, 2013)	Oito estudos revisão de validação de teste de HPV de alto risco publicados entre 2009 e 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NIC2 (intervalo 88,3 - 100%)</li> <li>• NIC3 (intervalo 93,0 - 100%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A especificidade absoluta variou muito entre os estudos.</li> </ul>	O teste avaliado pode ser considerado clinicamente validado para triagem em contextos populacionais de referência e para uso em rastreamento do câncer cervical primária em mulheres de 30 anos ou mais.
8. (MALILA et al, 2012)	203.788 mulheres até o final de 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste molecular: 87%</li> <li>• Papanicolaou: 93%</li> </ul>	NA	A sensibilidade do teste de HPV foi semelhante à do teste de Papanicolaou, portanto, a implementação do HPV teste precisa ser reconsiderada especialmente em países com programas bem organizados.
9. (KIM et al, 2013)	261 mulheres, durante um período de um ano	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Papanicolaou: 87.5%</li> <li>• Teste molecular do HPV: 72.7%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Papanicolaou: 93.5%</li> <li>• HPV DNA test: 91.7%</li> </ul>	Na combinação dos dois exames, a sensibilidade

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cervicografia: 94.3%</li> <li>• Papanicolaou + Teste molecular do HPV: 92.3%</li> <li>• Papanicolaou+ Cervicografia: 98.1%</li> <li>• Papanicolaou +Teste molecular do HPV + Cervicografia:100%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cervicografia: 89.8%</li> <li>• Papanicolaou + Teste molecular do HPV:86,6%</li> <li>• Papanicolou+ Cervicografia: 84.7%</li> <li>• Papanicolaou +Teste molecular do HPV + Cervicografia: 82.2%</li> </ul>	foi ainda maior, com 98,1%. Esses resultados mostram que a CD é altamente efetiva ao melhorar o desempenho de falso-positivo da citologia cervical.
10. (BAE et al, 2012)	1547 mulheres entre janeiro a maio de 2012	A taxa de concordância entre os achados anormais de cervicografia digital e patologia cervical foi de 52,0% em "compatível com NIC1", 78,9% em "compatível com NIC2 / 3", e 90,2% em "compatível com câncer".	NA	CD possui alto índice de concordância, devendo, assim, ser utilizada como método alternativo nos ambulatórios
11. (MICHELLI et al, 2011).	100 pacientes de uma população de 395 sexualmente mulheres ativas na faixa etária de 15 a 69 anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste molecular do HPV: 50%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste molecular do HPV: 77%</li> </ul>	Um acordo aceitável entre os três ensaios para a detecção de HPV foi observado. Não obstante, os formatos de PCR diferentes precisa ser ainda analisados de modo a fazer a escolha certa do método de teste de HPV.

Dos 11 artigos que compuseram a presente revisão, 06 analisaram a acurácia da diagnóstica da CO. Os resultados revelam que a sensibilidade da CO variou de 22,1% a 91,3% nos estudos analisados. Enquanto, a especificidade variou de 26,3% a 98,9%. Ademais, verifica-se considerável melhora da acurácia do exame quando ele é associado a outro exame como o teste molecular para o HPV.

Terrazas et al. (2015) encontrou uma baixa sensibilidade do exame em dados do estudo que comparou resultados do rastreio para CCU de 8265 chilenas. Encontrou-se uma sensibilidade para a detecção de NIC estimada em 22,1% (95% de intervalo de confiança (IC) 16,4-29,2) para o exame de Papanicolaou e 92,7% (IC 95% 84,4-96,8) para o teste molecular do HPV. A especificidade, por sua vez, foi de 98,9% (IC 95% 98,7-99,0) para Papanicolaou e 92,0% (IC 95% 91,4-92,6) para o teste molecular do HPV.

No entanto, Malila et al. (2013) conclui que a sensibilidade do Papanicolaou foi semelhante à do teste molecular de HPV em um estudo randomizado nos serviços de saúde na Finlândia entre 2003 e 2007. Estimou-se uma sensibilidade de 93% e de 87% para o exame de Papanicolau e para o teste de HPV, respectivamente.

O teste molecular para o HPV evidenciou elevada sensibilidade nos estudos incluídos nessa revisão. Zong et al. (2015) em pesquisa realizada na área rural da China com objetivo de avaliar diversos métodos de detecção precoce de lesões cervicais. Um total de 3.763 mulheres foi submetido ao exame de Papanicolau, teste molecular do HPV, inspeção visual com ácido acético/ teste de Schiller. A sensibilidade do teste molecular para o HPV, ácido acético/Schiller e exame de Papanicolaou foi de 90,9%, 77,3%, 81,8%, respectivamente.

Quanto a especificidade do teste molecular para HPV, o esfregaço de Papanicolau apresentou a melhor especificidade de 98,2%, seguido pelo teste molecular com especificidade de 89,4%, o ácido acético/Schiller teve a menor especificidade de 81,2% (ZONG et al., 2015).

Além disso, quando se comparou diferentes métodos para avaliação molecular observou-se sensibilidades e especificidades equivalentes. Corroborando com esse dado, estudo observacional de base populacional realizado na Alemanha comparou dois testes moleculares para detecção de HPV de alto risco, o Cervista HPV Teste e o de Captura Híbrida 2 em uma amostra de 1.741 mulheres. O acordo global de ambos os testes para a detecção de HPV foi excelente ( $\kappa = 0,8$ ). As sensibilidades relativas para a detecção NIC de alto grau foram semelhantes em ambos os testes, o que foi confirmado pela análise da razão (BOEHMER et al, 2014).

Contrariando os achados de alta sensibilidade do teste molecular para HPV, surge estudo realizado na Venezuela que comparou três métodos para detecção do DNA do HPV, juntamente com citologia e análise de colposcopia em mostras cervicais de 100 mulheres sexualmente ativas. A PCR mostrou 50% sensibilidade e 77% de taxa de especificidade (MICHELLI et al., 2011).

Apesar disso, a inclusão do teste de HPV de alto risco, além da citologia cervical como teste de triagem para NIC de alto grau também foi alvo de diversos estudos. Nesse contexto, estudo espanhol multicêntrico abordou 1.832 mulheres de oito áreas de saúde pública primária entre 2007-2008 e foram acompanhadas por mais de três anos para estimar a detecção longitudinal de NIC de alto grau. No início do estudo, 6,7% dos participantes eram HPV positivos no teste molecular, 2,2% tinha uma citologia anormal e 1,3% tinham ambos os testes positivos. As estimativas de sensibilidade e especificidade longitudinais de três anos para detectar NIC de alto grau foram de 90,5% e 93,0% para o teste de HPV e 38,2% e 97,8% para a citologia. O valor preditivo negativo foi maior que 99,0% para cada teste. Nenhum ganho adicional foi observado na validade do teste molecular quando a adição de citologia cervical como um coteste (IBÁÑEZ et al., 2014). Tal achado contraria estudos já citados nessa revisão (BLATT, et al., 2015; TERRAZAS et al., 2015).

A pesquisa desenvolvida por Crosbie et al. (2015) também contraria o achado anterior, uma vez que através de uma análise retrospectiva de 3.518 amostras e uma análise prospectiva de 5.092 amostras. Encontrou-se uma sensibilidade e uma especificidade do teste em mulheres com idade superior a 30 anos de 0,94 (intervalo de confiança de 95% [IC], 0,91, 0,97) e 1,05 (95% CI, 1,04, 1,05), respectivamente.

Por fim, ratifica-se a elevada sensibilidade e especificidade do teste molecular para HPV de alto risco por meio de uma revisão na qual se encontrou oito estudos de com metodologias consistentes que mostrou uma alta sensibilidade clínica absoluta para NIC II (intervalo 88,3-100%) e NIC III (intervalo 93,0-100%). Devido à diferente composição das populações estudadas, a especificidade clínica absoluta variou muito entre os estudos (POLJAK et al., 2013).

A busca pela compreensão da sensibilidade e especificidade da CD revelou um estudo cujo objetivo era investigar a aceitação da CD utilizando-a como exame complementar à citologia de Papanicolau, demonstrou que a realização de exames complementares ao preventivo do CCU é de grande importância para aumentar a sensibilidade no rastreamento, visto que entre todas as mulheres que apresentaram alteração na IVA, apenas uma obteve resultado laboratorial com alterações (RODRIGUES et al., 2013).

Reforçando a alta sensibilidade da CD, estudo realizado na Coreia cujo objetivo era determinar a taxa de concordância entre os achados anormais de CD e diagnóstico histológico identificou taxa de concordância entre CD e patologia cervical para CCU de 90,2%, para NIC I de 52% e para NIC II de 78,9%. Os resultados de CD mostram uma tendência proporcional com a patologia cervical, e o maior acordo é alcançado com CCU (valor de  $kappa=0,258$ ,  $p<0,01$ ) (BAE et al., 2012).

O levantamento das referências permite concluir que a inclusão de teste molecular para o HPV no programa de rastreio primário de base populacional poderia reduzir o número de testes adicionais necessários (CROSBIE et al., 2015). Ademais, a triagem do HPV por meio de testes moleculares seguido de citologia cervical pode ser a melhor estratégia para identificar NIC de alto grau levando a intervalos de segurança mais longos. (IBÁÑEZ et al., 2014). A CD possui alto índice de concordância, devendo, assim, ser utilizada como método alternativo nos ambulatorios quando em falta de colposcopia, por exemplo. Além disso, a CD demonstrou ser um excelente método auxiliar para a identificação de lesões pré-invasivas e CCU (BAE et al., 2012).

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 Tipo de estudo**

Trata-se de uma pesquisa de avaliação organizada para verificar a acurácia da CO, IVA e CD na detecção de lesões cervicais associadas ao HPV, tendo como padrão ouro o teste molecular da PCR. Segundo Polit e Beck (2011), a pesquisa de avaliação aborda o desenvolvimento de informações úteis sobre um programa, prática, procedimento ou política-informações fundamentais para que a pessoa responsável possa decidir pela adoção, pela modificação ou pelo abandono da prática ou programa.

Além disso, as pesquisas de avaliação preocupam-se com o fato de o programa, a prática ou procedimento atender aos objetivos, e os pesquisadores desse tipo de estudo, fazem distinção entre análise de resultados e análise de impactos. A análise de resultados tende a ser descritiva e não utiliza um modelo experimental rigoroso (POLIT; BECK, 2011). O presente estudo, portanto, realizou uma análise de resultados no contexto de uma pesquisa de avaliação.

### **4.2 Local do estudo**

A pesquisa desenvolveu-se na Casa de Parto Natural Lígia Barros Costa (CPN), pertencente ao Centro de Desenvolvimento Familiar (CEDEFAM), unidade de saúde vinculada à Pró-reitoria de Extensão da UFC, onde se efetivam experiências de ensino, pesquisa e extensão.

O CEDEFAM oferece consultas de enfermagem no acompanhamento pré-natal, puericultura, planejamento familiar e ginecologia, direcionadas à população residente nos bairros do entorno da unidade de saúde que fica localizada na periferia da cidade de Fortaleza, configurando-se campo de estágio para o desenvolvimento de atividades curriculares e extracurriculares de acadêmicos do curso enfermagem e dos residentes em enfermagem obstétrica, no qual se oportuniza a prática de consultas de enfermagem no âmbito da saúde coletiva e da enfermagem comunitária.

Na consulta de enfermagem em ginecologia são realizadas as coletas colpocitopatológicas por enfermeiros da instituição, docentes e acadêmicos de enfermagem da UFC, de modo que a leitura e interpretação das amostras são de responsabilidade do laboratório pertencente à Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC-UFC). O atendimento é oferecido nas manhãs de quarta à sexta-feira e nas tardes de quinta-feira, a

partir do agendamento das consultas realizado no início de cada mês. Em média, são atendidas 12 mulheres por turno, gerando a média mensal de 200 consultas ginecológicas.

Desde a sua inauguração em outubro de 2003, o CPN consta com aproximadamente 5000 prontuários de mulheres atendidas nas consultas de enfermagem em ginecologia. Esse número expressivo de atendimentos demonstra que a unidade possui a credibilidade e a confiança da comunidade conquistados no decorrer dos anos de funcionamento, sendo este um dos motivos para a escolha do CPN como o local de pesquisa.

### 4.3 População e Amostra

A população do estudo foi o universo de mulheres atendidas no CPN pelo setor de prevenção do CCU. O tamanho da amostra foi calculado baseado no atendimento das consultas de enfermagem em ginecologia realizadas no local de pesquisa, utilizando a amostra de populações finitas a seguir:

$$n = \frac{\sigma^2 \cdot p \cdot q \cdot N}{e^2 (N-1) + \sigma^2 \cdot p \cdot q}$$

onde,

n = Tamanho da amostra

$\sigma$  = Nível de confiança escolhido, expresso em números de desvio padrão

p = Porcentagem com a qual o fenômeno se verifica

q = Porcentagem complementar (100-p)

e = Erro máximo permitido

N = Tamanho da população

Para o cálculo da amostra, o nível de confiança escolhido para o estudo foi de 0,5 que expresso em números de desvio padrão possui o valor de 1,96. A porcentagem com a qual o fenômeno se verifica e a porcentagem complementar foi calculada de acordo com os dados da pesquisa realizada por Clifford et al (2005) que encontrou a prevalência de 10,5% de infecção pelo HPV em estudo envolvendo 11 países dos quatro continentes do mundo, com a participação de 15.613 mulheres sem citologia alterada. Por fim, o erro máximo permitido foi 10%. Assim:

$$n = \frac{1.96^2 \times 0.105 \times 0.895 \times 200}{0.1^2 \times 199 + 1.96^2 \times 0.105 \times 0.895} = 31$$

Estimou-se, portanto, uma amostra de 31 mulheres que foi obtida por conveniência, uma vez que foram identificadas as mulheres que já possuíam lesão compatível com HPV através dos registros nos prontuários. A amostragem de conveniência, também denominada amostragem acidental, consiste no uso das pessoas mais convenientemente disponíveis como participantes do estudo. Esse tipo de amostragem está incluído na categoria de planos de amostragem denominada amostragem de não-probabilidade, em que os elementos são selecionados por métodos não-aleatórios (POLIT; BECK, 2011).

#### **4.4 Critérios de seleção**

Com vistas à seleção das participantes no estudo, foram definidos os seguintes critérios: de inclusão e de exclusão. Foram incluídas as mulheres que iniciaram a vida sexual, realizaram o exame citopatológico com teste de IVA no serviço, possuíam registro no prontuário de lesão compatível com HPV. A lesão compatível com HPV, por sua vez, foi considerada nos seguintes casos: mulheres com histórico de tratamento anterior para verrugas/condilomas na região vulvar e/ou vaginal e/ou cervical; presença de lesões verrucosas/condilomatosas ao exame; presença lesão acetobranca extensa durante o teste de IVA; presença de lesões pré-malignas de acordo com a associação da classificação Bethesda (2001) e Richart (1967). Foram excluídas as mulheres com ausência cirúrgica do colo uterino e as gestantes.

#### **4.5 Período do Estudo**

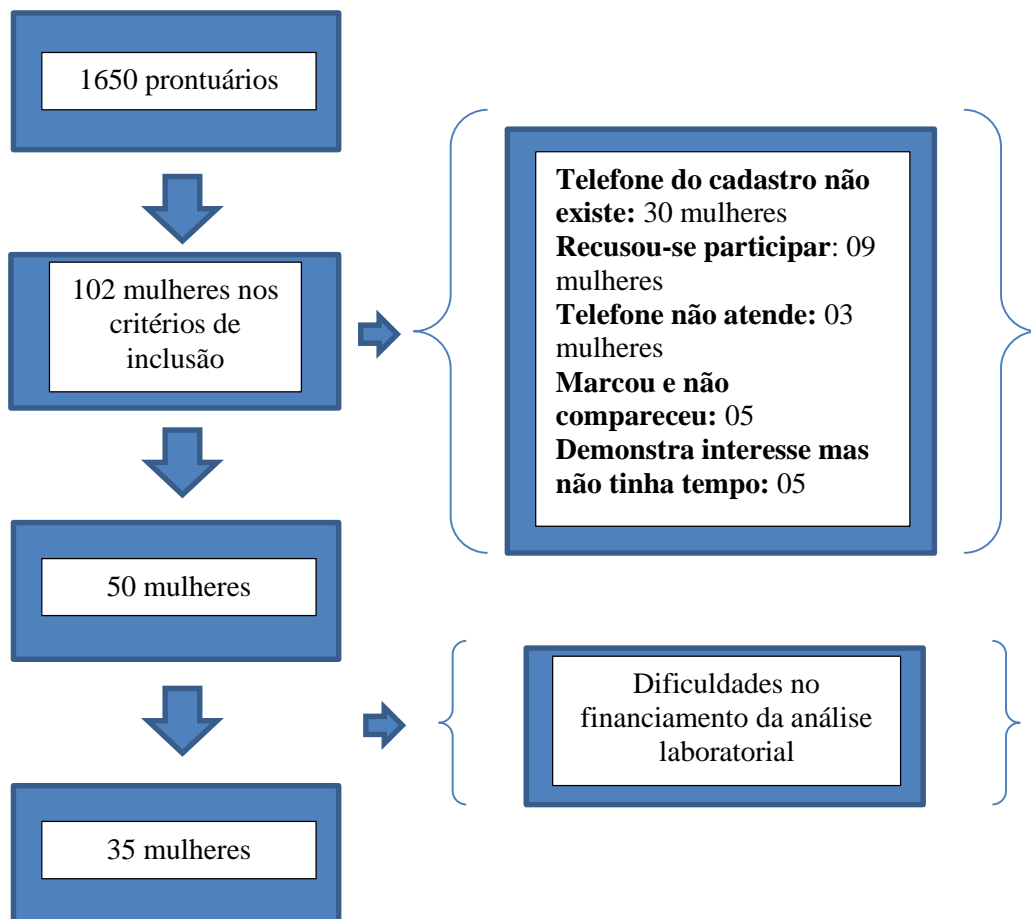
O estudo aconteceu em duas fases. A primeira fase ocorreu durante os meses de abril e junho de 2015 e consistiu na busca dos prontuários das mulheres atendidas no CPN que atendam aos critérios de inclusão do estudo. Foram revisados nessa parte do estudo os 1650 prontuários com datas de abertura dos últimos 5 anos, considerando que os dados cadastrais estariam mais atualizados e favoreceriam o recrutamento dessas mulheres. Desse total, apenas 102 mulheres atendiam aos critérios de inclusão do estudo.

Após a busca, as mulheres eram recrutadas por meio de contato telefônico para que comparecessem ao CPN para realização da entrevista e do exame citopatológico com data e hora marcadas. Contudo, alguns fatores dificultaram essa fase da coleta, uma vez que por diversos motivos as mulheres não compareciam ao serviço para participar do estudo, conforme mostrado no fluxograma 01.

Desse modo, a segunda fase se estendeu entre os meses de julho a setembro de 2015



até chegar a um total de 50 mulheres, após esgotarem-se todas as tentativas de convocação das mulheres pré-selecionadas nos prontuários. Na ocasião, acontecia a realização de entrevista e exame citopatológico, IVA, CD e coleta por raspagem da cavidade genital para pesquisa do DNA do HPV pela técnica PCR nas mulheres pré-selecionadas. Após finalização da coleta, o financiamento do projeto enfrentou dificuldades e apenas 35 raspados para detecção do HPV por meio do PCR puderam ser analisados. Foram acrescentadas quatro mulheres ao número amostral, com vistas a compensar eventuais perdas durante a coleta e análise de dados. A avaliação do material citopatológico foi realizada para as 50 mulheres, contudo só computaram-se na análise estatística aqueles que tivessem o resultado de PCR correspondente, ou seja, 35 laudos citopatológicos.



**Figura 3-** Fluxograma do recrutamento da amostra. Abr - Set., 2015.

#### 4.6 Instrumento e procedimentos para coleta de dados

As entrevistas aconteceram em sala privativa a partir da aplicação de um instrumento composto por dados sociodemográficos, comportamentos relacionados à saúde, dados sexuais e reprodutivos, incluindo hábitos rotineiros e práticas de risco à IST (APENDICE 2).

Em seguida, realizou-se a coleta citopatológica de amostra representativas do raspado ectocervical e escovado endocervical, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde. O Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT) vinculado a Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da UFC foi responsável pelos laudos da CO, utilizando-se de uma associação entre o Sistema Bethesda (SOLOMON; NAYAR, 2005) e a classificação de Richart (1967) para classificar as lesões pré-cancerosas, que relaciona lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL) com neoplasia intra-epitelial cervical I (NIC I) e infecção por HPV, e lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL) com NIC II e NIC III. A terminologia de Bethesda para descrever o epitélio glandular utiliza células glandulares atípicas de significado indeterminado sem outras especificações, células glandulares atípicas de significado indeterminado possivelmente neoplásicas (ASC-US) e adenocarcinoma. Para reduzir o viés da subjetividade na análise citológica, garantiu-se que todas as lâminas fossem analisadas por um único profissional.

Os critérios recomendados pelo Sistema Bethesda utilizados no laboratório para classificar os resultados são: negativo para lesão intra-epitelial escamosa ou malignidade, quando tanto células epiteliais escamosas quanto glandulares endocervicais apresentaram características morfológicas normais; células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), quando as anormalidades celulares foram mais acentuadas que as encontradas para alterações inflamatórias ou reativas, mas com critérios insuficientes para concluir um diagnóstico de lesão intra-epitelial escamosa; lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL), quando as células epiteliais escamosas maduras apresentaram alterações características tais como disqueratose, binucleação ou multinucleação, presença de coilócitos e citomegalia; lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL) quando as células epiteliais escamosas se apresentavam imaturas acompanhadas de aumento da relação núcleo/citoplasma, hiper cromatismo nuclear com cromatina granulosa, contorno irregular da membrana nuclear, células dispostas em agregados do tipo sincício ou isoladas e grupos celulares coesos em fileira; carcinoma de células escamosas quando as células apresentavam todos os critérios de HSIL, mas, além disso, presença de macronúcleos proeminentes, cromatina grosseiramente irregular, com aspecto de “tinta Nankin” e diátese tumoral.

Células Glandulares Atípicas de significado indeterminado quando as células do tipo endocervicais apresentam atipia nuclear que ultrapassa as alterações reativas ou reparadoras óbvias, mas que não apresentam características inequívocas de adenocarcinoma endocervical. Adenocarcinoma endocervical *in situ*, a lesão endocervical glandular é de alto grau e se caracteriza por aumento nuclear, hipercromasia, estratificação e atividade mitótica, mas sem invasão. Adenocarcinoma endocervical, os critérios citológicos se superpõem aos delineados ao adenocarcinoma endocervical *in situ*, mas podem mostrar características de invasão (SOLOMON; NAYAR, 2005).

A seguir, o teste de IVA consistiu na aplicação de ácido acético a 5% em todo colo e vagina com um chumaço de algodão embebido da solução. Após dois minutos e com o auxílio de foco clínico comum direcionado para a abertura do espécúlo, todo o colo era inspecionado a olho nu em busca de lesões acetorreativas (CORDEIRO et al., 2005).

A aparência visual foi classificada segundo o Atlas de Inspeção Visual da Cérvix como inspeção negativa (normal) quando o colo permanecesse com sua coloração normal (rósea, lisa e uniforme) após aplicação da solução, e inspeção positiva (atípica, sugestiva de neoplasia intra-epitelial e sugestiva de câncer) quando do aparecimento de qualquer lesão acetobranca, opaca ou brilhante, plana ou sobrelevada, de aspecto verrucoso ou não, no colo (BLUMENTHAL, 1997).

Na sequência do exame, foi realizada a CD, um teste complementar à citologia, a fim de melhorar a sensibilidade do rastreamento do CCU e suas lesões precursoras, por meio do registro fotográfico das características colorimétricas e morfológicas do colo uterino após embrocação com solução de ácido acético 5%.

Os cervicogramas foram visualizados através de um software computacional. Os cervicogramas foram organizados em pastas individuais para cada mulher e encaminhados para três (03) juízes, por meio de dispositivo portátil de armazenamento com memória flash acessível através da porta *Universal Serial Bus* (USB), além das imagens foi encaminhado um formulário de avaliação dos cervicogramas (APENDICE 03). Os três (03) juízes selecionados a partir da experiência prática e acadêmica com a temática.

A análise, portanto, foi realizada por meio da avaliação alterações morfológicas, aspectos colorimétricos, critérios de positividade e resultado da cervicografia. No que se refere às alterações morfológicas, serão classificadas como projeções positivas (alto relevo), projeções negativas b (baixo relevo) e com alterações de superfície (plano zero). As alterações de alto relevo são aquelas que se projetam acima da superfície do colo uterino nas formas

papilares, pedunculares, nodulares, císticas, espículas, domo, massa disforme de forma única, múltiplas, mistas, descamativas, ou ainda secas e úmidas (FRANCO et al, 2008).

As alterações de baixo relevo, ou seja, aquelas que se projetam baixo da superfície do epitélio que reveste o colo podem se apresentar como depressões, úlceras, erosões, fístula, solução de descontinuidade superficiais, profundas, de forma regular ou irregular. Por fim, as alterações morfológicas com alterações de superfície podem não apresentar grandes alterações na textura da mucosa, de caráter colorimétrico ou vascular (FRANCO et al., 2008).

Quanto às características colorimétricas, estas devem ser avaliadas com o colo limpo, após retirado conteúdo vaginal, ou no período entre a aplicação do ácido acético e os cinco minutos seguintes e ainda com o colo tingido pela solução de lugol.

Serão utilizados os quatro critérios de positividade propostos por Franco et al (2008). O primeiro critério se refere às alterações colorimétricas não reativas, lesão branca detectada antes do teste de IVA. O segundo critério diz respeito as alterações colorimétricas reativas, lesão branca, em alto relevo ou plano zero, evidenciada após o teste de IVA. O terceiro critério consiste nas projeções positivas, lesões em relevo com padrão grosseiro e diferenciado. Por fim, o quarto critério consiste nas projeções negativas, formas ulceradas no colo.

Em resumo, a CD será positiva na presença de alterações enquadrada em algum dos critérios citados; negativa na ausência de estruturas diferenciadas estipuladas nos critérios e inconclusiva quando houver interferência de fatores intrínsecos e extrínsecos à execução da técnica (iluminação, limitação do equipamento, características anatômicas anômalas, entre outros).

Em seguida, foi coletado o material cervical que foi submetido ao teste molecular de PCR, teste de alta sensibilidade, utilizado, principalmente, em pesquisas para comprovar a existência ou não do DNA do HPV. A reação de PCR consiste na amplificação do DNA viral (HPV) utilizando-se, como iniciadores (*primers*), sequências conservadas da região L do HPV. E, nas amostras com DNA detectado, possibilita a identificação do genótipo do HPV por meio da amplificação de regiões específicas para cada um dos vírus de alto ou baixo grau, geralmente sequências dos genes E6 e E7 dos subtipos de HPV (BURD, 2003; TANG, 2002).

Foram utilizados os kits comerciais da ROCHE®, companhia suíça que fabrica produtos farmacêuticos, de uso conforme a especificação do fabricante, para processamento no sistema Cobas® 4800 que realiza a detecção simultânea de 12 genótipos de alto risco (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) e identifica separadamente HPV tipos 16 e 18. O referido sistema já foi validado clinicamente por Heideman et al. (2011) e aprovado para

utilização em diagnóstico pela Food and Drug Administration (FDA), órgão governamental dos Estados Unidos responsável pelo controle dos alimentos e medicamentos, cosméticos, equipamentos médicos, materiais biológicos e produtos derivados do sangue humano desde abril 2011. Os resultados serão dados como positivo para HPV 16, HPV 18 e outros HPV de alto risco.

#### **4.7 Apresentação e análise dos dados**

O programa *Software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0, foi utilizado para armazenamento e codificação dos dados. A primeira fase da análise estatística consistiu na realização de componentes descritivos, por meio dos cálculos das frequências (absolutas, relativas, intervalo de confiança), de medidas de tendência central e de medidas de dispersão.

Na fase de inferência estatística, a investigação das associações entre as variáveis sociodemográficas, comportamentos relacionados à saúde, dados sexuais e obstétricos se deu por meio do teste qui-quadrado de Pearson e do teste t de Student, com adoção do nível de significância menor que 0,05.

Para verificar a concordância entre os juízes que analisaram os cervicogramas, calculou-se o coeficiente Kappa que consiste em um procedimento estatístico que leva em consideração no seu cálculo a probabilidade de concordância ao acaso (CROCKER; ALGINA, 2009). Assim, esse coeficiente pode ser definido como a proporção de concordância entre os juízes após ser retirada a proporção de concordância devido ao acaso (FONSECA et al., 2007). Um dos primeiros critérios foi o proposto por Landis e Koch (1977) e foi adotado no presente estudo:  $K < 0$ : sem concordância;  $0 \leq K < 0,21$ : presença de ligeira concordância;  $0,21 \leq K < 0,41$ : concordância fraca;  $0,41 \leq K < 0,61$ : concordância moderada;  $0,61 \leq K < 0,81$ : concordância substancial;  $0,81 \leq K \leq 1,00$ : concordância quase perfeita.

Além disso, foi analisada a sensibilidade e especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) para a citologia, IVA e CD tendo como padrão ouro a PCR. Para tanto, os resultados dos testes de rastreamento (IVA, CO e CD) foram categorizados dicotomicamente em positivos e negativos. Foi testada a associação dos resultados de cada método de rastreamento com os resultados do padrão-ouro (PCR).

Considerando que a sensibilidade de um teste representa a proporção de doentes que o mesmo é capaz de detectar, seu cálculo é dado pela divisão dos casos positivos verdadeiros pela soma destes com os falsos negativos, multiplicando o resultado por 100. Quanto à

especificidade, é a proporção de não doentes que o teste detecta, sendo calculado pela divisão dos verdadeiros negativos pela soma dos falsos positivos e verdadeiros negativos, multiplicando-se o total por 100 (PIAS et al., 2009).

Os valores preditivos são utilizados para prever qual a probabilidade de se ter a doença, caso o resultado do teste seja positivo (VPP), ou de não ter a doença, caso o resultado do teste seja negativo (VPN). O VPP é calculado por meio da divisão entre os resultados verdadeiramente positivos e todos os positivos e o VPN é calculado com base na divisão entre os resultados verdadeiramente negativos e todos os negativos (NADAL et al., 2009). Posteriormente, os resultados foram apresentados na forma de tabelas ilustrativas, categorizados segundo as sessões do instrumento e discutidos conforme a literatura pertinente.

#### **4.8 Aspectos éticos**

Os aspectos éticos e legais envolvendo a pesquisa com seres humanos foram respeitados, segundo a norma para a pesquisa contida na 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2013). A pesquisa foi submetida à análise do Comitê de Ética em Pesquisa da UFC, sendo aprovada pelo protocolo número 329.630 (ANEXO A).

Foi solicitado à coordenação do CPN, local escolhido para a pesquisa, por meio de documento formal a autorização para desenvolvimento do estudo, expondo os objetivos e a relevância do estudo, bem como os benefícios à população (APENDICE 4).

Antes da entrevista e da realização dos exames foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APENDICE 5), no qual foram expostos os objetivos do estudo, os exames realizados, os resultados dos exames e os possíveis encaminhamentos, garantindo, dessa forma, a seriedade da pesquisa, além dos direitos à confidencialidade, ao sigilo de identidade e à possibilidade de desistência a qualquer tempo do estudo.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Caracterização sociodemográfica e clínica da amostra

Inicialmente, seguem apresentados os dados relativos às características sociodemográficas, aos comportamentos relacionados à saúde e a morbidade, aos dados sexuais e obstétricos da amostra estudada conforme a tabela 01.

**Tabela 01** - Características sociodemográficas, comportamentos relacionados à saúde e morbidade, dados sexuais e obstétricos. Fortaleza, Dez, 2016.

<b>CARACTERÍSTICAS (n= 35)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Média ± DP</b>
<b>Dados sociodemográficas</b>			
<b>Idade</b>			
18-24	7	20	38,3 ± 12,8
25-34	7	20	
35-44	21	60	
<b>Estado Civil</b>			
Sim	19	54,3	
Não	16	45,7	
<b>Escolaridade (anos de estudo)</b>			
Até 9	15	42,9	9,7 ± 2,4
10 a 15	20	57,1	
<b>Trabalho remunerado</b>			
Sim	19	54,3	
Não	16	45,7	
<b>Renda familiar (em SM*)</b>			
< 1 SM	8	22,9	1715 ± 860,4
Entre 1,1 e 2,0 SM	16	45,9	
>2,1 a 4,4 SM	11	31,4	
<b>Nº pessoas no domicílio</b>			
1-2	26	74,3	3,5 ± 1,7
3-4	9	25,7	
<b>Cor autorreferida</b>			
Branca	4	11,4	
Preta/Parda	31	88,6	
<b>Religião</b>			
Católica	26	74,3	
Evangélica	8	22,9	
Sem religião	1	2,9	
<b>Comportamentos relacionados à saúde e a morbidade(n=35)</b>			
<b>Uso de álcool</b>			
Sim	8	22,9	
Não	27	77,1	
<b>Uso de fumo</b>			
Sim	6	17,1	
Não	29	82,9	
<b>Índice de Massa Corpórea(IMC)</b>			

Eutrófica	10	28,6	28,48 ±5,9
Sobrepeso	16	45,7	
Obesidade	9	25,7	
<b>Dados sexuais(n=35)</b>			
<b>Vida sexual ativa</b>			
Sim	28	80	
Não	7	20	
<b>Início da Vida Sexual(em anos)</b>			
12-15	11	31,4	17,4 ± 3,0
16-19	16	45,7	
20-25	8	22,9	
<b>Uso do preservativo</b>			
Sim	9	25,7	
Não	26	74,3	
<b>História de IST</b>			
Sim	19	54,3	
Não	16	45,7	
<b>Última prevenção (em anos)</b>			
Até 1	28	80	
2	4	11,4	
3-5	3	8,6	
<b>Orientação Sexual</b>			
Heterossexual	33	94,3	
Homossexual	2	5,7	
<b>Dados obstétricos</b>			
<b>Número de Gestações</b>			
Nuligesta	5	14,3	2,43 ± 1,9
Primigesta	7	20	
Multigesta	23	65,7	
<b>Número de Partos</b>			
Nulípara	5	14,3	2,0 ± 1,5
Primípara	8	22,9	
Multípara	22	62,9	

\*Salário-mínimo em 2015: 788,00

No tocante a idade, todas as participantes eram maiores de 18 anos no momento da entrevista. A média de idade foi de 38,3 anos, sendo a mínima de 18 e a máxima de 63 anos, com desvio padrão de 12,86. Houve uma predominância da faixa etária de 35 a 44 anos com representação de 60% (21). Enquanto, as faixas etárias de 18 a 24 anos e de 25 a 34 anos corresponderam a 20% (7) da amostra cada uma.

Referente ao estado civil revela-se uma amostra composta por mulheres com companheiro sendo 54,3% (19), e 45,7% (16) de mulheres sem companheiro. No que se refere a escolaridade, a média de anos completos de estudo encontrada foi 9,7 anos, sendo o mínimo 4 e o máximo 15 anos, com desvio padrão de 2,4. Das mulheres estudadas, 42,9% (15) eram alfabetizadas, com tempo de instrução educacional de até 9 (nove) anos. Houve predomínio de mulheres com tempo de estudo entre 10 e 15 anos com 57,1% (20) das participantes.



No que se refere ao trabalho remunerado, 54,3% (19) das mulheres afirmaram trabalharem fora para contribuir com a renda familiar. Enquanto, 45,7% (16) relataram que não possuíam trabalho remunerado. A renda familiar média dessas mulheres foi de 1715,00, sendo a renda mínima de 236,40 e a máxima de 3467,20, com desvio padrão de 860,00. Para facilitar o entendimento, optou-se por categorizar essa variável em salários mínimos, que na época do estudo em 2015 era de 788,00. A maioria com 45,9% (16) possui renda entre 1,1 e 2 salários mínimos, enquanto 31,4% (11) tem renda de 2,1 a 4,4 salários e 22,9% (8) com até um salário mínimo.

Quanto à variável número de indivíduos em coabitação a maioria das entrevistadas, 74,3% (26) reside com mais uma ou duas pessoas. Enquanto, 25,7% (9) coabita com três ou quatro pessoas no domicílio. No que concerne à cor autorreferida, 88,6% (31), definiu-se como preta/parda, enquanto 11,4% (4) definiu-se como branca. Por fim, relativo à religião houve uma predominância da religião católica com 74,3% (26), seguida por 22,9% (8) evangélica e 2,9% (1) sem religião.

No tangente aos hábitos de saúde, o uso de álcool representou 22,9% (8) e o não uso 77,1% (27). A investigação quanto ao uso de fumo mostrou 17,1% (6) fumantes e 82,9% (29) de não fumantes. Quanto ao Índice de Massa Corpórea (IMC), considerada uma informação relevante quando se investiga sedentarismo e obesidade, encontrou-se 45,7% (16) de mulheres com sobrepeso, 28,6% (10) eutróficas e 25,7% (9) obesas.

Relacionado aos dados sexuais, 80% (28) das mulheres possuem vida sexual ativa e 20% (7) não praticam atividade sexual. A idade média do Início da Vida Sexual (IVS) da amostra foi de 17,4 anos com 3 desvios-padrão. O intervalo de idade de 16 a 19 anos foi o mais prevalente para o IVS com 45,7% (16), seguido do intervalo de 12 a 15 anos com 31,4% (11) e de 20 a 25 anos com 22,9% (8).

O uso do preservativo foi referido por 25,7% (9) das mulheres, enquanto 74,3% (26) afirma não utilizar o preservativo. Quando questionadas quanto ao seu uso de acordo com as práticas sexuais, 74,3% (26) não o utiliza em prática nenhuma, 14,3% (5) usam no sexo vaginal, 5,7% (12) no sexo anal, 2,9 (1) no sexo vaginal/anal e 2,9% (1) no sexo vaginal/oral.

Quanto à história pessoal de Infecção Sexualmente Transmissível (IST), 54,3% (19) das mulheres já apresentaram alguma IST ao longo da vida e 45,7% (16) não apresentaram. No concernente ao tempo de realização da última prevenção do câncer ginecológico, 80% (28) realizou em até um ano, 11,4% (4) em dois anos e 8,6% (3) entre três e cinco anos.



Católicos	4	18,2	-	18	81,8	-	0,712	-
Evangélica	1	12,5	-	7	87,5	-		
<b>Cor</b>								
Branca	2	50	-	2	50	-	0,142	-
Preta/parda	3	13	-	23	87	-		
<b>Coabitação</b>	-	-	2,8 ± 1,9	-	-	3,6 ± 1,7	-	0,343
<b>Renda</b>	-	-	1222,6 ± 536,8	-	-	1296,2 ± 605,8	-	0,803

Apesar de não haver encontrado significância estatística, percebe-se que a média de idade das mulheres com infecção pelo HPV foi de 30,2 anos. Ademais, no tocante à escolaridade, a média de anos de estudo das mulheres com PCR positivo para o HPV foi de 11,6 anos de estudo.

No presente estudo, 31,2% (2) das mulheres que não executam trabalho remunerado estão comprovadamente infectadas pelo HPV por meio do PCR. A associação entre ter um companheiro e a infecção pelo HPV mostrou diferença estatisticamente significativa com 38,5% (5) das mulheres que não tem companheiro tiveram PCR positivo ( $p=0,026$ ). Quanto à religião, 18,2% (4) das são católicas apresentam infecção pelo HPV. No que se refere à cor autorreferida e à coabitação, 50% (2) das mulheres brancas tem HPV confirmado pelo PCR e a média do número de pessoas que coabitam no domicílio foi de 2,8 pessoas. No quesito renda familiar, a renda familiar média das mulheres que PCR positivas para HPV foi 1222,60.

Seguem as associações entre os hábitos pessoais relacionados à saúde e a infecção pelo HPV demonstrada pelo exame de PCR conforme tabela 03.

**Tabela 03:** Associação dos comportamentos relacionados à saúde e morbidade e a infecção pelo HPV demonstrada pelo exame de PCR entre mulheres de um serviço de atenção primária à saúde. Fortaleza, Ceará, Jul - Set, 2015.

	<i>PCR</i>						p $\chi^2$ de Pearson	P Teste t de student
	Positivo			Negativo				
	N	%	Média ± DP	N	%	Média ± DP		
<b>Uso de álcool</b>								
Sim	3	37,5	-	5	62,5	-	0,601	-
Não	2	10	-	20	90	-		
<b>Uso de fumo</b>								
Sim	0	0	-	5	100	-	0,273	-
Não	5	20	-	20	80	-		
<b>IMC</b>	-	-	26,9 ± 4,8	-	-	29,4 ± 6,4	-	0,435

De maneira semelhante, as associações entre os hábitos pessoais relacionados à saúde e com a infecção pelo HPV também não apresentaram diferenças estatisticamente significantes. Contudo, reforça-se a necessidade de um aprofundamento dessa análise considerando a importância desses aspectos para a compreensão da vulnerabilidade individual dessas mulheres.

Assim, 37,5% (3) das mulheres que referiram o uso do álcool tiveram o exame de PCR positivo para o HPV. Por sua vez, nenhuma daquelas mulheres que fuma está infectada pelo HPV. Quando se analisa o IMC dessas mulheres percebe-se que o IMC médio das mulheres com HPV positivo no exame de PCR foi 26,9.

A tabela 04 apresenta as associações entre os dados da sexuais/obstétricos e a infecção pelo HPV demonstrada pelo exame de PCR. De forma similar as associações anteriores, esta análise estatística não demonstrou diferenças significativas. Entretanto, uma análise desses achados pode contribuir para um melhor entendimento das repercussões sexuais e reprodutivas da infecção pelo HPV.

**Tabela 04:** Associação dos dados sexuais/obstétricos e a infecção pelo HPV demonstrada pelo exame de PCR entre mulheres de um serviço de atenção primária a saúde. Fortaleza, Ceará, Jul – Set., 2015.

	<i>PCR</i>						p $\chi^2$ de Pearson	P Teste t de student
	Positivo			Negativo				
	N	%	Média ± DP	N	%	Média ± DP		
<b>Vida Sexual</b>								
<b>Ativa</b>								
Sim	4	17,4	-	19	82,6	-	0,847	-
Não	1	14,3	-	6	85,7	-		
<b>Início da Vida Sexual</b>	-	-	16,2 ± 2,4	-	-	17,5 ± 2,9	-	0,350
<b>Uso do preservativo</b>								
Sim	1	14,3	-	6	85,7	-	0,714	-
Não	4	26,9	-	19	73,1	-		
<b>Uso do preservativo por prática</b>								
Anal	0	0	-	2	100	-	0,799	-
Vaginal	1	20	-	4	80	-		
Não usa	4	17,4	-	19	82,6	-		
<b>Última prevenção(em anos)</b>								

Até 1	3	13	-	20	87	-	0,134	-
2	2	50	-	2	50	-		
3-5	0	0	-	3	100	-		
<b>Orientação Sexual</b>								
Heterossexual	5	17,8	-	23	82,2	-	0,357	-
Homossexual	0	0	-	2	100	-		
<b>Número de Gestações</b>	-	-	1,4 ± 1,3	-	-	2,7 ± 1,9	-	0,165
<b>Número de Partos</b>	-	-	1,2 ± 1	-	-	2,1 ± 1,6	-	0,166

Dentre as mulheres com vida sexual ativa, 17,4% (4) das mulheres com vida sexual ativa são HPV positivas, e 26,9% (7) das mulheres que não utiliza o preservativo em nenhuma prática sexual realizada são PCR positivo para o HPV. A idade media de início da vida sexual foi 16,2 anos entre as mulheres com HPV. Quanto ao tempo de realização do exame de prevenção do CCU, 50%(2) das mulheres que realizaram o exame há dois anos e 13%(3) das que realizaram há um ano foram detectadas HPV positivas no PCR. No tangente a orientação sexual, 17,8% (5) das mulheres heterossexuais são infectadas pelo HPV. No que se referem aos dados obstétricos, as mulheres com PCR positivo tem um histórico obstétrico médio de 1,4 gestações e 1,2 partos.

### 5.3 Resultados dos Exames Diagnósticos

A seguir, apresentam-se os dados relacionados aos resultados da citologia oncótica e inspeção visual com ácido acético na tabela 05.

**Tabela 05:** Distribuição dos resultados dos exames diagnósticos Citologia oncótica e Inspeção Visual com Ácido Acético. Fortaleza, Ceará, Jul – Set., 2015.

<b>EXAMES DIAGNÓSTICOS (n= 35)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Citologia oncótica</b>		
NIC I – LSIL	4	11,4
NIC II e III – HSIL	1	2,9
ASC-US	2	5,7
Negativo para malignidade	23	65,7
Amostra insatisfatória	5	14,3
<b>IVA</b>		
Positivo	24	68,6
Negativo	11	31,4

No que se refere à CO, 65,7% (23) dos resultados foram negativos para malignidade, 14,3% (5) das amostras foram insatisfatórias, 11,4% (4) foram detectado NIC I – LSIL, 2,9% (1) foi detectado NIC II – HSIL e 5,7% (2) foi encontrado ASC-US. No tocante a IVA, 68,6% (24) foram positivos e 31,4% (11) foram negativos.

A seguir estão descritos os resultados das CD de acordo com cada um dos três juízes que participaram do estudo na tabela 06.

**Tabela 06:** Distribuição dos resultados das cervicografias digitais(CD) de acordo com juízes. Fortaleza, Ceará, Jul - Set, 2015.

	RESULTADOS DAS CERVICOGRAFIAS DIGITAIS(CD)					
	Positivo		Negativo		Inconclusivo	
	N	%	N	%	N	%
<b>Juiz 01</b>	12	34,3	2	5,7	21	60
<b>Juiz 02</b>	9	25,7	19	54,3	7	20
<b>Juiz 03</b>	18	51,4	12	34,3	5	14,3

O Juiz 01 laudou como positiva 34,3% (12) das CD, considerou negativas 5,7% (2) e 60% (21) foram consideradas inconclusivas. O juiz 02, considerou positivas as CD de 25,7% (9) mulheres, 54,3%(19) como negativas e 20%(7) inconclusivas. O juiz 03, por sua vez, laudou positivas 51,4%(18) das CD, 34,3%(12) negativas e 14,3%(5) como inconclusivas.

A seguir apresentam-se os valores do Coeficiente de Kappa utilizado para verificar a concordância entre cada uma das avaliações realizadas pelos 3 juízes, conforme tabela 07.

**Tabela 07:** Coeficiente de Kappa para verificação da concordância entre juízes. Fortaleza, Ceará, Dez, 2016.

JUÍZES	COEFICIENTE KAPPA		
	1	2	3
<b>1</b>	-	0,400	0,120
<b>2</b>	0,400	-	0,469
<b>3</b>	0,120	0,469	-

De acordo com o critério de corte proposto por Landis e Koch (1977), o coeficiente de Kappa entre o juiz 01 e o juiz 02 foi 0,40 significando uma ligeira concordância. Entre o juiz 01 e o juiz 03 foi 0,12, ou seja, sem concordância. Entretanto, entre o juiz 02 e o juiz 03 foi de 0,46 que significa uma concordância moderada.

A tabela 08 apresenta os dados dos resultados do PCR para o HPV 16, HPV 18 e HPV de alto risco.

**Tabela 08:** Distribuição dos resultados do PCR para HPV 16, HPV 18 e HPV de alto risco. Fortaleza, Ceará, Dez, 2016.

	Positivo		Negativo		Inconclusivo	
	N	%	N	%	N	%
<b>HPV 16</b>	1	2,9	29	82,9	5	14,3
<b>HPV 18</b>	0	0	30	85,7	5	14,3
<b>HPV Alto Risco</b>	4	11,4	26	74,3	5	14,3

O teste para o HPV 16 foi positivo em 2,9% (1) dos casos, negativo em 82,9% (29) e inconclusivo em 14,3% (5). O teste para o HPV 18 não teve resultado positivo na amostra. Já o HPV de alto risco apresentou-se positivo em 11,4% (4) dos testes, 74,3% (26) negativo e 14,3% (5) inconclusivos.

### 5.5 Acurácia Diagnóstica da Citologia Oncótica, Cervicografia Digital e IVA

A seguir são apresentados os valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN da CO, CD (juiz 01, juiz 02 e juiz 03) e IVA, de acordo com as tabelas 09 e 10.

**Tabela 09:** Sensibilidade (S) e Especificidade (E) da CO, CD e IVA comparados a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Fortaleza, Ceará, Dez, 2016.

Citologia		PCR			
		Positivo(+)	Negativo(-)	Total	
<b>oncótica</b>	Positivo(+)	3 60% S	2 10,6%	5 20,8%	
	Negativo(-)	2 40%	17 89,4% E	19 79,2%	
	Total	5 100%	19 100%	24 100%	
<b>CD (JUIZ 01)</b>	Positivo(+)	3 100% S	8 88,9	11 91,6%	
	Negativo(-)	0 0%	1 11,1 E	1 8,3%	
	Total	3 100%	9 100%	12 100%	
<b>CD (JUIZ 02)</b>	Positivo(+)	2 50% S	6 30	8 33,4%	
	Negativo(-)	2 50%	14 70% E	16 66,6%	
	Total	4	20	24	

		100%		100%		100%
<b>CD (JUIZ 03)</b>	Positivo(+)	3		12		15
		75%	S	57,2%		60%
	Negativo(-)	1		9		10
		25%		42,8%	E	40%
	Total	4		21		25
		100%		100%		100%
<b>IVA</b>		Positivo(+)		Negativo(-)		Total
	Positivo(+)	4		17		21
		80%	S	68%		70%
	Negativo(-)	1		8		9
		20%		32%	E	30%
	Total	5		25		30
		100%		100%		100%

Dos 05 resultados de PCR positivos, a CO foi positiva em 03, conferindo-lhe sensibilidade estimada de 60% (IC 95%, 14,6% - 94,7%). Dos 19 exames PCR negativos, a CO também foi negativa em 17 que representa uma especificidade de 89,4% (IC 95%, 66,8% - 98,7%). Das 05 CO alteradas, o exame de PCR foi de fato positivo para o HPV em 03, indicando um VPP de 60% (IC 95%, 14,6% - 94,7%), enquanto das 19 CO normais 17 exames de PCR também foram normais estimando um VPN de 89,5% (IC 95%, 66,8% - 98,7%).

A CD (juiz 01) identificou todos os exames de PCR positivos, apresentando uma sensibilidade de 100% (IC95%, 29,2% - 100%), porém uma especificidade de apenas 11,1% (IC 95%, 0,2% - 48,2%), uma vez que dos 09 exames PCR negativos, apenas um também foi negativo. Das 11 CD (juiz 01), 03 foram confirmadas pelo PCR conferindo um VPP de 27,3%(IC 95%, 6 % - 60,9%), ao passo que a única CD (juiz 01) negativa também teve PCR negativo representando um VPN de 100% (IC 95%, 2,5% - 100%).

Por sua vez, a CD (juiz 02) identificou corretamente apenas metade dos 04 exames positivos, apresentando uma sensibilidade de 50% (IC95%, 6,7% - 93,2%), porém uma especificidade de 70% (IC 95%, 45,2% - 88,1%), pois dos 20 exames negativos para o HPV a CD foi negativa em 14. Das 08 CD (juiz 02) alteradas, apenas 02 tiveram PCR alterado estimando um VPP de 25% (IC 95%, 3,1% - 65%), entretanto das 16 CD (juiz 02) negativos 14 tiveram PCR negativos, indicando VPN de 87,5% (IC 95%, 61,6% - 98,4%).

A CD (juiz 03) identificou 03 dos 04 exames positivos (S=75%; IC 95% 19,4% - 99,3%), enquanto dos 21 negativos identificou apenas 09 como negativos (E=42,8%, IC 95%, 21,8% - 65,9%). Das 15 CD (juiz 03) com alteração, 03 foram PCR positiva fornecendo um



VPP de 20% (IC 95%, 4,3% - 48,0%) e das 10 CD (juiz 03) normais tiveram 09 PCR também negativas conferindo um VPN de 90% (IC 95%, 55,5% - 99,7%).

Por fim, dos 05 exames alterados a IVA detectou alteração em 04, estimando a sensibilidade em 80% (28,3% - 99,4%). No entanto, dentre os 25 exames negativos, 08 também foram na IVA, determinando uma especificidade de 32% (14,9% - 53,5%). Dos 21 IVA positivos, apenas 04 PCR também foram positivos estimando um VPP de 19,1% (IC 95%, 5,4% - 41,9%) e dos 09 exames de IVA negativos foram PCR negativos 88,9% (IC 95%, 51,7% - 99,7%).

**Tabela 10:** Valores Preditivos Positivos (VPP) e Valores Preditivos Negativos (VPN) da CO, CD e IVA comparados a Reação em Cadeia da Polimerase(PCR). Fortaleza, Ceará, Dez, 2016.

		PCR		
		Positivo(+)	Negativo(-)	Total
<b>Citologia oncótica</b>	Positivo(+)	3 60% VPP	2 40%	5 100%
	Negativo(-)	2 10,5%	17 89,5% VPN	19 100%
	Total	5 20,8%	19 79,2%	24 100%
<b>CD (JUIZ 01)</b>	Positivo(+)	3 27,3% VPP	8 72,7%	11 100%
	Negativo(-)	0 0%	1 100% VPN	1 100%
	Total	3 25%	9 75%	12 100%
<b>CD (JUIZ 02)</b>	Positivo(+)	2 25% VPP	6 75%	8 100%
	Negativo(-)	2 12,5%	14 87,5% VPN	16 100%
	Total	4 16,7%	20 83,3%	24 100%
<b>CD (JUIZ 03)</b>	Positivo(+)	3 20% VPP	12 80%	15 100%
	Negativo(-)	1 10%	9 90% VPN	10 100%
	Total	4 16%	21 84%	25 100%
<b>IVA</b>	Positivo(+)	4	Negativo(-) 17	Total 21

	19,1%	VPP	81%	100%
Negativo(-)	1		8	09
	11,1%		88,9%	VPN
Total	5		25	30
	16,7%		83,3%	100%

Os dados comparativos dos valores de sensibilidade, especificidade e valores preditivos de cada exame dispostos na tabela 12 fornecem uma visão geral desses resultados. Pode-se afirmar que a CD (juiz 01) e o IVA obtiveram maior sensibilidade com 100% e 80%, respectivamente. A CO, por sua vez, obteve maior especificidade com 89,5% e maior VPP com 60% entre os exames comparados. Todos os VPN foram considerados elevados variando de 87,5% a 100%.

**Tabela 11:** Sensibilidade, Especificidade, Valores Preditivos Positivos(VPP) e Valores Preditivos Negativos(VPN) da CO, CD e IVA comparados a Reação em Cadeia da Polimerase(PCR). Fortaleza, Ceará, Dez, 2016.

Exames	Sensibilidade IC 95%	Especificidade IC 95%	VPP IC 95%	VPN IC 95%
<b>Citologia oncótica</b>	60% (14,6% - 94,7%)	89,5% (66,8% - 98,7%)	60% (14,6% - 94,7%)	89,5% (66,8% - 98,7%)
<b>CD (juiz 01)</b>	100% (29,2% - 100%)	11,1% (0,2% - 48,2%)	27,3% (6% - 60,9%)	100% (2,5% - 100%)
<b>CD (juiz 02)</b>	50% (6,7% - 93,2%)	70% (45,2% - 88,1%)	25% (3,1% - 65%)	87,5% (61,6% - 98,4%)
<b>CD (juiz 03)</b>	75% (19,4% - 99,3%)	42,8% (21,8% - 65,9%)	20% (4,3% - 48,0%)	90% (55,5% - 99,7%)
<b>IVA</b>	80% (28,3% - 99,4%)	32% (14,9% - 53,5%)	19,1% (5,4% - 41,9%)	88,9% (51,7% - 99,7%)

## 6. DISCUSSÃO

### 6.1 Caracterização sociodemográfica e clínica da amostra

Primeiramente, segue a discussão acerca dos dados de caracterização da amostra, uma vez que tais informações podem ter influência direta na compreensão dos resultados dos exames diagnósticos das lesões cervicais associadas ao HPV.

A média de idade foi de 38,3 anos, com uma predominância da faixa etária de 35 a 44 anos. Esse achado pode ser explicado pela recomendação do programa brasileiro de rastreamento do CCU que preconiza a realização da CO ou teste de Papanicolaou nas mulheres compreendidas na faixa etária de 25 a 64 anos, que já tiveram atividade sexual (INCA, 2016).

A priorização desta faixa etária como população-alvo do programa justifica-se por ser a de maior ocorrência das lesões de alto grau, com possibilidade de ser efetivamente tratadas e, conseqüentemente, não evoluírem para o câncer. Além disso, geralmente a doença começa a partir dos 30 anos e aumenta seu risco rapidamente até atingir as faixas etárias acima de 50 anos (INCA, 2016). Assim, no estudo em questão, observa-se uma adequabilidade no que diz respeito à faixa etária de realização do exame, uma vez que 80% (28) das mulheres participantes estão entre 25 e 44 anos.

Ademais, estudo realizado em Fortaleza-CE, que verificou a associação entre o conhecimento, atitude e prática de 775 mulheres em relação ao exame colpocitológico e a faixa etária (adolescentes, jovens e idosas) encontrando conhecimento inadequado em altas taxas em todas as faixas etárias, sendo significativamente superior entre as adolescentes. No componente atitude encontrou percentuais de inadequabilidade na adolescência a decair com o avançar da idade. Todavia, não houve diferença estatística entre os grupos etários quanto à prática (SILVEIRA et al., 2016).

O estado civil das participantes do estudo apresentou 54,3(19) de mulheres com companheiro. Este dado reflete situação semelhante ao encontrado por Navarro et al. (2015) em estudo de base domiciliar realizado em Boa Vista-RR, região brasileira de alta incidência para o CCU, no qual a maioria das mulheres (54,8%) era casada ou possuía união estável. De maneira semelhante, em ensaio comunitário de Oliveira et al. (2016) realizado com 60 mulheres cadastradas em ESF de uma cidade de Minas Gerais a maioria das mulheres que realizam o exame preventivo eram casadas (63,3%).

Ademais, outro fator socioeconômico relevante para compreensão do contexto de vulnerabilidade ao CCU é o nível de escolaridade, sobretudo o seu baixo índice, uma vez que dificulta a realização de medidas preventivas e acesso à saúde da mulher e de sua família, limitando o alargamento das ações de saúde da equipe (MENDONÇA et al., 2008).

Para Silveira et al. (2016), dentre os principais motivos que levam algumas mulheres à não realização do exame Papanicolaou de forma periódica encontra-se a baixa escolaridade. No entanto, a escolaridade no presente estudo apontou para 57,1% (20) das mulheres com 10 a 15 anos de estudo, tal achado pode ser considerado um fator facilitador para realização de ações que favoreçam a compreensão da importância de fazer exames de acordo com a rotina recomendada e das repercussões que uma alteração no exame pode representar, podendo-se inclusive reforçar a adesão ao estilo de vida saudável, fator associado a não evolução da doença ou tratamentos precoces (AUGUSTO; SANTOS; OLIVEIRA, 2014).

No presente estudo, o trabalho remunerado foi mencionado pela maioria da amostra com 54,3% (19). Corroborando com este dado, pesquisa realizada com 120 mulheres do Rio de Janeiro com objetivo de conhecer e analisar o perfil socioeconômico e demográfico de mulheres portadoras de lesões Precursoras do CCU e HPV encontrou que a maioria das mulheres em idade reprodutiva, com um total de 66,7%, e que exerciam trabalho remunerado (CARVALHO; QUEIROZ, 2011).

Esse tipo de análise sobre a jornada de trabalho feminino se faz importante para a compreensão dos efeitos produzidos pela acumulação de funções no cotidiano feminino que podem impactar sobre as dificuldades de estudar, de alcançar uma profissionalização e/ou uma profissionalização qualificada, de usufruir de bens culturais e lazer, e inclusive de cuidar da própria saúde, que são afetadas pela carga de trabalho (ÁVILA; FERREIRA, 2014).

Nesse estudo, a baixa renda familiar representada por até dois salários mínimos foi referida por 68,8% (24) das mulheres. De maneira semelhante Navarro et al. (2016) encontrou um percentual de 77% de mulheres com renda familiar menor que 1000,00 mensais. A baixa renda é apontada como um fator limitador importante de adesão aos programas de saúde, principalmente pelas dificuldades de acesso que os serviços de saúde ainda impõem. Além disso, a renda pode ser considerada uma variável relacionada ao conhecimento da mulher sobre o CCU se correlacionaram fortemente com a adesão ao programa preventivo.

A coabitação observada nesse estudo foi de 74,3% (26) mulheres dividindo o domicílio com mais uma ou duas pessoas. Nesse contexto, cabe uma reflexão acerca das famílias que são cada vez menores trazendo constantemente repercussões sérias quando se

enfrenta uma situação de adoecimento de um membro familiar, tornando esse pequeno núcleo sobrecarregado e com consequências sociais importantes (OLIVEIRA et al., 2016).

No que se refere à cor autorreferida, a expressiva maioria das mulheres desse estudo 88,6% (31) consideraram-se pretas/pardas. De maneira semelhante, pesquisa realizada por Andrade et al. (2014) na Bahia que objetivou analisar fatores associados a não adesão ao Papanicolaou em 230 mulheres atendidas pela ESF, encontrou um percentual de 87,6% que referiu sua cor da pele como preta/parda. Tais achados podem refletir a grande miscigenação presente nos estados do nordeste brasileiro.

A investigação da religião mostra que 74,3%(26) das mulheres disseram-se católicas. Essa informação torna-se relevante, pois a detecção do HPV é realizada por meio de exames íntimos, pode existir a influência negativa de algumas religiões. Com intuito de conhecer as dificuldades das mulheres em realizar o exame de Papanicolaou, Silva et al. (2012) investigou entre mulheres com câncer de colo do útero os principais motivos alegados para a não realização do exame, dentre os quais existia a opção “a religião não permite”. No entanto, essa alternativa não foi relatada pelas entrevistadas como justificativa para a não realização do preventivo.

O uso do álcool foi investigado e a expressiva maioria da amostra negou o seu uso, 77,1% (27) das mulheres, achado que converge com estudo de Navarro et al. (2016) no qual 95,7% das mulheres nega o uso regular de bebida alcoólica. Sabe-se que o álcool reduz a percepção de risco e colabora para o pouco uso do preservativo e outras formas de proteção (SANTOS, 2015).

O hábito de fumar também entrou no inquérito, 82,9% (29) não fazem uso do fumo. Pesquisa documental com 142 prontuários realizada do Mato Grosso com objetivo de identificar a relação tabagismo e lesões precursoras para o câncer de colo uterino encontrou aproximadamente que 44% das mulheres com lesões precursora são fumantes ou ex-fumantes. Daí, a necessidade de uma investigação acerca desse fator de risco tão importante para o contexto de prevenção do CCU (TELES et al., 2013).

Para finalizar discussão acerca dos comportamentos relacionados à saúde e morbidade, a análise do IMC das mulheres demonstrou que quase metade da amostra, 45,7% (16), encontra-se com sobrepeso, e 25,7% (9) obesa. Convergindo com este dado, Amorim et al. (2006) analisou a prevalência da não realização do exame de Papanicolaou em 290 mulheres de Campinas-SP encontrando 52% da amostra com IMC superior a 25.

Corroborando com esses dados, Oliveira et al. (2014) investigou os fatores de risco e de proteção de 51 mulheres que acessam o serviço de saúde para realização do exame

preventivo de câncer de colo uterino de Teresina-PI e encontrou-se que 41,2% das mulheres apresentavam sobrepeso; 19,6% obesidade; e 72,5% eram sedentárias.

A discussão acerca dos dados sexuais se inicia com a vida sexual da amostra na qual, a expressiva maioria de 80% (28) refere possuir vida sexual ativa. A idade média de início da vida sexual da amostra estudada foi de 17,4 anos. De maneira semelhante, corroborando com o achado estudo de Oliveira et al. (2013) realizado no Rio grande do Sul para determinar a prevalência e os genótipos do HPV e identificar os fatores associados à infecção em 302 mulheres, gestantes e não gestantes, HIV-1 positivas e negativas, encontrou que 71,5% tinham idades iguais ou inferiores a 17 anos na primeira relação sexual.

Quanto ao uso do preservativo, no presente estudo o percentual significativo de 74,3% (26) mulheres afirma que não faz uso do preservativo. Em pesquisa realizada para encontrar a prevalência do vírus HPV em amostras cérvico-vaginais de 62 mulheres que realizam a coleta de Papanicolau, investigou-se o uso do preservativo, também foi encontrada uma alta de prevalência de uso inconsistente do preservativo, sendo que 41,9% das mulheres participantes do estudo não usam e 40,3% usam de vez em quando (KENNE et al., 2014).

O histórico de IST foi mencionado no estudo em questão por 54,3%(19) mulheres. Achado esse que é ratificado por Santos et al. (2015) em estudo documental de 40 prontuários com intuito de descrever o perfil de mulheres com idade fértil com HPV, encontrando 89% de mulheres com histórico de IST.

No ponto relacionado à última prevenção do CCU, encontrou-se uma ampla maioria de 80% (28) que haviam realizado seu exame há um ano. Este elevado número de mulheres adimplentes com a realização de exame de prevenção anual pode ser explicado pela excelência do local onde foi realizado o estudo vinculado à universidade, no qual existem atividades de educação em saúde rotineiras que empoderam a comunidade usuária do serviço. Estudo desenvolvido por Dias et al. (2015) em uma unidade de saúde mineira encontrou uma prevalência um pouco menor de 66,66% de mulheres que relataram realizar com a frequência de uma vez anual.

Ainda referente a periodicidade de realização do exame preventivo, Carneiro et al.(2016) revela que 5,2% das mulheres estudadas não realizaram o exame nos últimos 03 anos; 42,2% realizaram 01 exame; 28,5% fizeram 02 exames; 24,1% realizarem 03 ou mais exames.

Sob esta óptica, Lima (2015) testou os efeitos de intervenção comportamental e educativa por telefone na adesão das mulheres com periodicidade inadequada ao exame colpocitológico. Percebeu-se que ao serem comparados o conhecimento, atitude e prática

antes e após as intervenções houve uma mudança estatisticamente significativa ( $p=0,0283$ ) no aumento do conhecimento das mulheres que participaram da intervenção educativa e ocorreu mudança significativa no aumento da adesão ao exame colpocitológico nos dois grupos ( $p<0,0001$ ).

No tocante a orientação sexual, a expressiva maioria da amostra revelou 94,3%(33) relações heterossexuais. Cabe lembrar que em outros contextos como demonstrado em pesquisa de Anjos et al. (2013) a heteronormatividade pode ser menos expressiva. Nesse estudo, buscou-se identificar os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de colo uterino em mulheres reclusas, sendo que 80,5% da amostra referiu ser heterossexual, uma prevalência menor do que a encontrada em estudos com mulheres livres.

Os dados obstétricos da amostra do estudo apontam para a maioria de mulheres 65,7(23) multigestas e 62,9(22) de múltiparas. Dados que corroboram com estudo de Oliveira et al. (2013) com representação de 62,9% da mulheres na condição de multigesta e 73,2% de múltiparas.

## **6.2 Associação dos dados sociodemográficos, hábitos pessoais e sexuais/reprodutivos com a infecção pelo HPV demonstrada pelo exame de PCR**

A associação da média de idade com a infecção pelo HPV demonstrada pela PCR não demonstrou diferença estatística, apesar de se observar que asmulheres com HPV apresentam média de idade de 30,2 anos.

Rama et al. (2008) em pesquisa para analisar a prevalência da infecção genital por HPV de alto risco por faixa etária e fatores associados com amostra de 2.300 mulheres de São Paulo e Campinas, constatou-se associação negativa com a infecção para as idades de 25 a 34 anos, 35 a 44, 45 a 54 anos, e 55 anos ou mais se quando comparado às jovens com idade abaixo de 25 anos. Entretanto, esta associação foi estatisticamente significante apenas para o grupo de 35 a 44 anos ( $p <0,001$ ).

Também não se observou significância entre a escolaridade e a infecção pelo HPV, contudo observa-se uma alta média de anos de estudo, evidenciando uma amostra elevada instrução educacional. Teixeira et al.(2016) buscou determinar a prevalência e os genótipos do HPV em amostra de 220 mulheres atendidas em um Hospital Universitário no Sul do Brasil, encontrou prevalência de 26,9% de mulheres com HPV e mais de 9 anos de estudo.

Salienta-se nesses achados a elevada escolaridade e a infecção pelo HPV, fato que vai à contramão do que as evidências apontam como fator de risco para o CCU. Supõe-se que

indivíduos com alta escolaridade, por possuírem o conhecimento necessário, costumam adotar hábitos de saúde mais saudáveis. Além disso, a situação financeira é muitas vezes favorecida com a ascensão nos estudos que colabora com as práticas preventivas, pois possibilita utilizar em qualquer momento os serviços de saúde disponíveis, inclusive os privados (OLIVEIRA et al. 2009). Outro aspecto que pode ser mencionado é o maior desenvolvimento educacional da população brasileira, compreendido como reflexo da evolução das políticas públicas de educação como a ampliação do acesso às escolas e a universidade.

No que se refere ao trabalho remunerado, 17,6% (3) das mulheres que não executam trabalho remunerado estão comprovadamente infectadas pelo HPV por meio do PCR. É notória a participação cada vez maior das mulheres no mercado de trabalho, buscando melhores condições de vida, contribuindo para o aumento da renda familiar e o desejo de conquistar a independência econômica são fatores que levam a mulher recorrer ao ambiente de trabalho, mesmo naqueles que ofereçam baixos salários e precárias condições de serviço. Além disso, a ocupação desse espaço favorece o contato com outras pessoas e a maior oportunidade em trocar e encontrar novos parceiros estabelecem-se como fatores de risco para a aquisição do HPV (CARVALHO;QUEIROZ, 2011).

Neste estudo, 38,5% (5) das mulheres sem companheiro foram detectadas com PCR positivo para o HPV, mostrando associação significativa ( $p=0,026$ ). Achado que pode ser explicado pela possibilidade da eventualidade das relações sexuais e a multiplicidade de parceiros quando não se possui uma relação estável.

Por outro lado, sabe-se de uma tendência das mulheres com relação estável estarem expostas ao vírus e a outras IST. Esse fator de discussão adquire grande relevância uma vez que é muito comum a prática sexual desprotegida e o abandono do preservativo na relação estável. Sabe-se da dificuldade de abordar esse aspecto, pois ele possui uma conotação que envolve a fidelidade e a confiança das relações estáveis.

Entretanto, também se observa um comportamento preventivo importante positivo entre as mulheres em relação estável, em pesquisa de Carneiro et al. (2016) com vistas a conhecer a adesão das usuárias de cinco unidades básicas de saúde acerca do exame de prevenção do câncer do colo uterino, obteve correlação estatisticamente significante quanto ao estado civil ( $p=0,03$ ), verificando-se que mulheres que são casadas ou têm união estável realizaram mais exames nos últimos 03 anos, quando comparadas a solteiras e divorciadas/separadas.

Quanto a religião, 18,2% (4) das mulheres do presente estudo que são católicas apresentam infecção pelo HPV. Em pesquisa de base populacional que associou a religião das



mulheres a realização do exame de prevenção nos últimos 3 anos encontrou que (87%) das católicas haviam realizado o exame ( $p = 0,6021$ ) (AMORIM; BARROS, 2014). Esse achado ratifica o que foi encontrado por Lucena et al. (2011) onde a religião não foi considerada como fator significativo para a não realização do exame preventivo, apontando ainda que as mulheres que frequentam agremiações religiosas estão mais propensas a adesão de ações de medidas preventivas, como o exame preventivo do CCU.

No tocante a cor autorreferida, 50% (2) das mulheres brancas tem HPV confirmado pelo PCR. Sob esse aspecto da discussão, Ribeiro et al. (2015) realizou a associação entre as variáveis sociodemográficas e clínicas com o estadiamento, agrupado em precoce (II e II) e tardio (III e IV) em Teresina, PI, encontrando entre as mulheres brancas 62,3% estadiadas para o CCU precocemente e 37,7% tardiamente ( $p=0,616$ ).

Quanto ao número de pessoas no domicílio, encontrou-se uma média de 2,8 pessoas no domicílio entre as mulheres PCR positivas. Esse achado remonta a discussão acerca das famílias estarem cada vez menos numerosas nos dias atuais e as repercussões que um diagnóstico de lesão por HPV podem trazer à dinâmica familiar. O enfermeiro não pode perder e deve aprimorar a habilidade de repassar informações e apoiar as mulheres por meio da orientação individual e familiar.

No aspecto renda familiar, a renda média foi 1222,60 das mulheres que são PCR positivas para HPV. Assim, convergindo com pesquisa de Teixeira et al. (2016) que determinou a prevalência e os genótipos do HPV em amostra de 220 mulheres atendidas em um hospital universitário brasileiro. Pacientes com renda menor do que dois salários mínimos (77,2%) apresentaram maior prevalência da infecção quando comparadas àquelas que tinham renda familiar maior ou igual a dois salários mínimos ( $p=0,01$ ).

Nos quesitos consumo de álcool e fumo, nesse estudo encontrou-se que 37,5% (3) das mulheres que afirmaram o uso do álcool foram PCR positivo para o HPV e nenhuma fumante mostrou infecção pelo HPV. De maneira similar, pesquisa com objetivo de identificar a prevalência do papilomavírus humano e os fatores de risco associados e a distribuição dos genótipos de 351 mulheres de Niterói, RJ, evidenciou que uso do tabaco e o consumo do álcool não revelaram nenhuma associação com a detecção do DNA do HPV (AUGUSTO et al, 2014).

Quando se analisa o IMC dessas mulheres percebe-se que o valor médio do índice foi de 26,9 das mulheres com HPV positivo no exame de PCR, denotando sobrepeso entre essas mulheres. Estudo que avaliou os aspectos nutricionais e a prevalência de lesões intraepiteliais cervicais de uma coorte de mulheres no Rio de Janeiro-RJ revelou 36,1% das mulheres com

LSIL estavam com sobrepeso e 30,8% eram obesas, enquanto 63,9% das mulheres com HSIL estavam com sobrepeso e 69,2% eram obesas ( $p < 0,946$ ) (PARREIRA, 2009). Ratificando-se a obesidade e o sobrepeso como importante fator de risco para a infecção pelo HPV.

Na sequência, traz-se a discussão das variáveis sexuais da amostra estudada. Na análise do início da vida sexual (sexarca), encontrou-se que 17,4 anos foi a média de sexarca entre as mulheres com HPV. Estudo que avaliou a sexarca e a sua associação com a idade das mulheres com a infecção por HPV e com as alterações citológicas no exame de Papanicolaou. Realizado com 8.641 mulheres em três centros, Porto Alegre-SC, Campinas-SP e São Paulo-SP. As mulheres com idade ao início da atividade sexual abaixo da média da população entrevistada apresentando positividade maior para HPV (20,2%) do que as mulheres com sexarca em idade acima da média (12,5%) (OR=1,8; IC95%=1,5-2,2;  $p < 0,001$ ). Em relação à citologia, mulheres com sexarca abaixo da média de idade apresentaram também maior percentual de citologia alterada  $\geq$  ASC-US (6,7%) do que mulheres com sexarca em idade maior que a média (4,3%) (OR=1,6; IC95%=1,3-2,0;  $p < 0,001$ ) (ROTELI-MARTINS et al., 2007).

A associação entre o início precoce da vida sexual e a infecção pelo HPV também foi demonstrada por Teixeira et al. (2016), estudo já citado anteriormente no qual observou-se associação significativa com o início precoce da vida sexual (idade  $\leq$  17 anos, com  $p < 0,001$ ).

No ponto uso do preservativo, 26,9% (4) das mulheres que não o utiliza em nenhuma prática sexual são PCR positivo para o HPV. Kenne et al., (2014), revela que apesar de associação não estatisticamente significativa, as mulheres que apresentam a infecção pelo HPV não usavam preservativos ou usavam de vez em quando ( $p = 0,924$ ).

Quanto a realização do exame preventivo, 50% (2) das mulheres que realizaram o exame há dois anos e 13% (3) das que realizaram há um ano foram detectadas HPV positivas no PCR. Para Malta (2014) em pesquisa que buscou identificar os fatores relacionados com a prática inadequada do exame Papanicolaou pelas mulheres em um município do interior do Ceará revelou-se que 13,3% das mulheres afirmaram nunca ter se submetido ao exame, e 23,6% o realizaram há mais de três anos, configurando uma prática inadequada na adesão do exame.

Apesar da expressiva maioria da amostra ser composta por mulheres heterossexuais e 17,8% (5) das mulheres heterossexuais serem HPV positivas, cabe uma breve discussão acerca da população homossexual feminina estudada por Bertolin et al. (2010) que constatou grave desconhecimento sobre o significado do HPV e sobre quando se deve realizar o Papanicolaou. Além disso, foi comum o fato dessas mulheres nunca falarem sobre sua orientação sexual com

o profissional de saúde, podendo indicar limitações no acolhimento e encaminhamento desta população.

Para finalizar a discussão das associações das variáveis clínicas, seguem as inferências acerca dos dados obstétricos da amostra. Neste estudo, a média de gestações foi 1,4 e a média de partos foi de 1,2 dentre as detectadas com a infecção pelo HPV. Na pesquisa de Teixeira et al.(2016) a prevalência do HPV foi associada a gestação, onde 47,5% das mulheres que gestantes foram detectadas com HPV no teste molecular realizado (OR=2,13; IC: 1,40 – 3,25; p =0,02).

### **6.3 Resultados dos Exames Diagnósticos**

A prevalência de anormalidades citopatológicas no presente estudo foi de 23,3%(7). Esse achado pode ser interpretado como repercussão dos critérios de inclusão na amostra no presente estudo, uma vez que mostra uma prevalência elevada quando comparado a outros estudos.

A elevada prevalência de alterações intra-epiteliais diverge de outras pesquisas como estudo retrospectivo analítico sobre os resultados do exame de Papanicolaou realizado em Belém-PA, no qual os exames alterados representaram apenas 5,72% (ROCHA et al., 2016). Reforçado por estudo que verificou a prevalência de alterações citológicas no colo do útero por meio de uma busca retrospectiva de 62280 exames do SUS, com 2049 (3,3%) de laudos positivos para algum tipo de lesão. Os índices estatísticos propostos pelas diretrizes de citopatologia equivalem a 3,5% dos resultados de atipias e malignidade (BACKES et al., 2016).

Kruger et al. (2016) também buscou estimar a prevalência de anormalidades citológicas nos exames citopatológicos e encontrou uma prevalência dos resultados negativos na ordem de 89,74% (1959/2183) e de resultados com anormalidades citológicas de 9,85% (215/2183).

No presente estudo, a atipia ASC-US representou 5,7% (2), ficando levemente acima da média nacional que aponta para as ASC-US como a variedade de atipia mais comum nos laudos citopatológicos do colo uterino, ficando entre 3,5% e 5% do total (INCA, 2006).

O seguimento dos casos em que a citologia encontra-se alterada torna-se imperativa, uma vez que achado de estudo supracitado que foi conduzido por Backes et al. (2016) revela que 36,99% dos casos de atipias e após realização do segundo exame, foi observado que

47,49% permaneceram com lesões benignas (ASC-US); 29,68% evoluíram para lesão de alto grau (ASC-H) e 22,82% não compareceram para realização do exame.

Uma prevalência elevada de lesão escamosa de baixo grau foi detectada amostra estudada, 11,4% (4) com lesões de baixo grau (NIC I – LSIL) e 2,9% (1) com lesão de alto grau (NIC II – HSIL). Rocha et al. (2016) encontrou frequências bem mais baixas de LSIL (1,952%), HSIL (0,999%) e carcinoma (0,091%).

Estudo conduzido por Libera et al.(2016) com 3.831 laudos de mulheres citologia oncológica em Anápolis-GO, dos quais apenas 24 apresentaram algum tipo de alteração. Entre esses casos, 62,50%(15) compreendiam atipias de significado indeterminado, 20,84% (5) apresentavam lesão de baixo grau (HPV/NIC I), 8,33%(2) lesão de alto grau (NIC II/NIC III) e 8,33%(2) lesão de alto grau (NIC III/ Carcinoma in situ).

Rodrigues et al. (2013) avaliou os laudos de Papanicolaou, correlacionando ao tipo de alteração celular registrada em 782 registros de ESF de Juazeiro do Norte-CE. Encontrou no que se refere em observação às alterações malignas, apenas a ocorrência de ASC-US, presentes em dois laudos, representando (0,26%) entre a amostra estudada.

Ströher et al. (2012) objetivou conhecer o perfil citopatológico de mulheres atendidas na ESF de Uruguaiana-RS. Evidenciou que dos 12.644 laudos de exames citopatológicos analisados, 1.963 (15,5%) possuíam alguma alteração celular e a que apresentou maior prevalência foi a ASC-US, com 50,28%, seguida das lesões intra-epiteliais de baixo grau, com 35,45%.

Rodrigues et al. (2013) avaliou os laudos de 63 coletas citológicas na região do Cariri-CE, encontrando a atrofia com inflamação em mulheres acima de 55 anos em 6,4% dos resultados. Ademais, uma lesão de alto grau, acometeu uma mulher com, representando 1,6% entre a população estudada.

Outra pesquisa que estudou 567 laudos de exames citopatológicos da cidade de Turvo-RS e Porto Alegre-RS. Determinou as lesões intra-epiteliais em 0,6% do total de exames, incluindo 1 de ASC-US, 1 LSIL/HPV e 1 HSIL em Turvo. Em Porto Alegre 2,7% de resultados com lesões intra-epiteliais, sendo 8 ASC-US, 4 LSIL, 1 HSIL e 2 com ASC-US(EMERICH; BUFFON, 2011).

Quanto a IVA, no presente estudo uma elevada prevalência de teste positivo foi observada, representada por 68,6% (24) testes positivos. Esse fato pode ser relacionado mais uma vez aos critérios de inclusão no estudo.

De maneira semelhante, Cordeiro et al. (2005) estimou a prevalência de positividade desse teste em estudo com 893 mulheres e encontrou IVA positiva em 292 mulheres(32,7%) e negativa em 601 (67,3%). Podendo ser considerada uma alta prevalência de positividade.

Bragança et al. (2005) avaliou a contribuição da inspeção visual com ácido acético como método adjunto à colpocitologia oncológica na detecção das lesões precursoras ou câncer cervical. Foram pesquisadas 809 mulheres e realizada a IVA, dessas 12% apresentavam anormalidades à inspeção visual com ácido acético.

Estudo que investigou uma suposta diferença entre profissionais na utilização do método da IVA realizou treinamento de médicos e enfermeiros durante 01 mês. Encontrou concordância moderada entre enfermeiros e médicos nos achados ( $\kappa = 0,57$ ). Foram encontrados mais resultados falso-positivos na IVA de enfermeiros que também teve sensibilidade superior a dos médicos (100% versus 87,5%), porém a especificidade foi menor (53% versus 63%)(BHATLA et al, 2004).

Neste estudo o HPV 16 foi positivo em 2,9% (1) dos casos, o HPV 18 e a análise para os HPVs de alto risco foi positiva em 11,4% (4) dos testes. A prevalência e os genótipos do HPV entre 200 mulheres atendidas em um Hospital Universitário no Sul do Brasil foi mais elevada, identificando-se os seguintes genótipos, 90,4% eram de alto risco oncogênico e 9,6% de baixo risco (TEIXEIRA et al.,2016).

Pesquisa molecular do vírus HPV em amostras cérvico-vaginais de mulheres que realizam a coleta de Papanicolau encontrou o DNA-HPV em duas mulheres participantes do estudo (3,2%). Destes casos positivos, uma participante apresentou HPV 16 de alto risco oncogênico e alteração intra-epitelial de alto grau no exame citológico (KENNE et al., 2014).

Rama et al., (2008), por sua vez, encontrou uma prevalência total da infecção genital por HPV de alto risco de 17,8% e esta ocorreu em 14,3% das citologias normais, em 77,8% das lesões escamosas de alto grau e nos dois casos de carcinoma(100%).

Nesse sentido, com vistas a identificar a prevalência do HPV e a distribuição dos genótipos entre 351 mulheres referenciadas para rastreamento do câncer cervical estimou a infecção em 8,8% das amostras. Entre os 21 genótipos diferentes identificados neste estudo, 14 foram de alto risco para o câncer cervical, e o tipo 16 foi o mais prevalente. As mulheres com tipos de alto e baixo risco corresponderam a 4,0 e 4,8%, respectivamente (AUGUSTO et al., 2014).

Revisão sistemática buscou analisar a prevalência de infecção pelo vírus do HPV em mulheres no Brasil, encontrando uma prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV

variou entre 13,7% e 54,3%, e para as mulheres com citologia normal, variou entre 10,4% e 24,5% (AYRES; SILVA, 2010).

### **6.5 Acurácia Diagnóstica da Citologia Oncótica, Cervicografia Digital e IVA**

No estudo em questão, a CO indicou uma sensibilidade e VPP de 60%, especificidade e VPN de 89,5%. Ratificando a alta sensibilidade e baixa especificidade do Papanicolaou quando realizado isoladamente ou quando realizado associado à outro exame. Estudo realizado nos EUA no qual foram revisados 256.648 dos resultados de mulheres com idades entre 30 e 65 anos. Revelou-se que quando associados os exames de PCR e Papanicolaou apresentou-se uma elevada sensibilidade (98,8%; 4040 de 4090) para o diagnóstico de NIC de alto grau, quando comparada ao PCR isolado (94%; 3845 de 4090) ou ao Papanicolaou isolado (91,3%; 3734 de 4090;  $P < 0,0001$ ). Ao passo que, o Papanicolaou realizado isoladamente apresentou-se mais específico (26,3%; 66,145 de 251.715 testes) para o diagnóstico de NIC de alto grau do que o PCR (25,6%; 64,625 de 252.556 testes) ou do que os dois exames foram realizados simultaneamente (10,9%; 27,578 de 252.558 testes;  $P < 0,0001$ ) (BLATT et al, 2015).

Mesquita et al., (2008) avaliou a técnica de PCR em relação ao aumento da sensibilidade no diagnóstico ao HPV comparando ao teste citológico. A CO revelou 7,6% alterações sugestivas para HPV. No teste molecular, encontrou-se 18% das amostras com DNA viral. Nas amostras positivas para HPV, foi identificada a presença de HPV 16, 18 e 11.

A acurácia da CD neste estudo foi demonstrada por uma sensibilidade que variou entre os juízes de 50% a 100%, uma especificidade de 11,1% a 70%, um VPP de 19,1% a 60% e um VPN 87,5% a 100%.

Estudo de Franco et al. (2008) realizado para validar critérios de positividade para CD com 300 mulheres submetidas a CD e ao exame citológico, revelou-se que a CD foi o teste com maior sensibilidade (99,1%) e a citologia de Papanicolaou o de maior especificidade (100%). A CD e o teste da IVA apresentaram alto valor preditivo negativo: 99,3% e 99%, respectivamente. A CD apresentou VPP (valor preditivo positivo) de 76%, selecionando, com maior precisão quando comparada à IVA (VPP = 37%).

Ainda no que se refere à CD, após a realização e avaliação clínica de três métodos de rastreio de CCU (citologia cervical, teste de DNA do HPV por captura híbrida e CD), os resultados foram alcançados a partir de diferentes combinações de triagem (teste duplo e triplo-combinado) e comparados com os dados obtidos a partir de biópsia guiada por

colposcopia. A sensibilidade da CD (94,3%) também foi mais elevada quando comparada a citologia cervical (87,5%). Na combinação dos dois exames, a sensibilidade foi ainda maior, com 98,1% (KIM et al., 2013).

A IVA no presente estudo apresentou sensibilidade em 80%, especificidade de 32%, VPP de 19,1% e VPN 88,9%. Valores semelhantes foram encontrados por Galvane et al., (2002) que avaliou os resultados da aplicação de ácido acético como este auxiliar no rastreamento de lesões precursoras do CCU em 150 mulheres, demonstrando melhoria nos diagnósticos para rastreamento de lesões pré-neoplásicas. Estimou a sensibilidade em 79%, especificidade 46% e VPP 57%.

Cordeiro et al., (2005) estimou a validade da IVA no rastreamento das NIC e lesões induzidas por HPV, realizado em 893 mulheres de 18 a 65 anos, rastreadas simultaneamente com colpocitologia, IVA e colposcopia. Dos 24 resultados histopatológicos anormais, a IVA foi positiva em 22, conferindo-lhe sensibilidade estimada de 91,7% (IC 95% 71,5-98,5%). Dos histopatológicos negativos, o resultado da IVA foi falso-positivo em 31,1%.

Por outro lado, em um projeto de base populacional realizado na Nigéria, mulheres de uma zona rural foram recrutadas para verificar a acurácia da IVA. Cada mulher realizava IVA, citologia de base líquida e teste de DNA do HPV. Apesar das características semelhantes dos participantes, em todas as faixas etárias, os resultados da IVA apresentaram sensibilidade muito reduzida quando comparada com uma combinação de citologia e teste de HPV. De 18 mulheres consideradas de alto risco, apenas 6 (33,3%) tiveram resultados positivos ou suspeitos de câncer na IVA (AJENIFUJA et al., 2013).

Em contraponto, uma revisão do tipo meta-análise buscou fornecer uma estimativa atualizada da precisão da inspeção visual com ácido acético (VIA) na detecção de doença verdadeira. A categoria de referência consistiu em 26 estudos nos quais a IVA foi realizada em mulheres assintomáticas submetidas a testes de confirmação e em que o limiar de doença foi neoplasia intra-epitelial cervical grau 2. Encontrou-se uma sensibilidade de 80% (intervalo, 79% -82%) e uma especificidade de 92% (intervalo, 91% -92%) para IVA. O valor preditivo positivo foi de 10% (intervalo, 9% -10%) (SAUVAGET et al., 2011).

## 7. CONCLUSÕES

A presente pesquisa aponta implicações importantes acerca do perfil epidemiológico das infecções por HPV e colabora para uma melhor compreensão dos exames diagnósticos para detecção do HPV que são executados por enfermeiros no âmbito do programa brasileiro de rastreamento do CCU.

Os dados revelados pela amostra estudada denotam mulheres, em sua maioria, com idade superior a 30 anos, casadas, nível de escolaridade elevado, que executam trabalho remunerado, pardas e católicas, não-fumantes e não-etilistas. Ressalta-se que esses achados podem ser considerados controversos ao perfil de fatores de risco, constantemente apontados na literatura como associados à infecção pelo HPV, o que nos leva a alertar para a articulação de estratégias de promoção da saúde que sejam cada vez mais inclusivas e possam contemplar todas as mulheres em seus diferentes contextos de vida. A identificação de susceptibilidades e a compreensão de particularidades constituem, ainda, um grande desafio a ser enfrentado em todos os espaços de promoção à saúde.

Salienta-se a associação significativa entre não possuir companheiro e a infecção pelo HPV, reforçando a necessidade de intervenções direcionadas que considerem fatores subjetivos desse segmento que pode se envolver em relações casuais e com múltiplos parceiros. Ademais, a baixa de prevalência de uso do preservativo evidenciando o abandono do preservativo por ocasião da parceria fixa, recomenda-se, portanto, uma abordagem específica desse fator mesmo sabendo-se da dificuldade de abordar esse aspecto, pois ele possui uma conotação que envolve a fidelidade e a confiança nas parcerias fixas.

As grandezas estatísticas entre os testes para detecção de HPV variaram muito. Contudo, observou-se a confirmação de que, entre os exames analisados, a CO apresentou-se como método de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN mais consistentes, uma vez que todas essas grandezas mantiveram-se mais constantes, acima dos 60%, ao passo que os outros métodos tiveram uma maior variação.

Destaca-se, evidentemente, a necessidade de estudar a CD e a IVA de maneira mais aprofundada, já que se mostram como recursos acessíveis de baixo custo. Além disso, ressalta-se a ampla aceitação das mulheres em realizar todos os métodos, inclusive a CD que não fazia parte da rotina assistencial do serviço de saúde onde se realizou o estudo.

Ressalta-se que a aplicação da técnica molecular, PCR associada a CO, seria um método bastante eficaz no rastreamento contra o câncer cervical, sendo possível além do combate aos casos de lesões iniciais causadas pelo vírus como também combater evolução do



vírus para essas lesões. Acredita-se que esse estudo pode contribuir, junto a outras evidências, para o desenvolvimento de uma metodologia de baixo custo que apresente resultados rápidos e eficientes.

Durante o percurso metodológico surgiram obstáculos como o processo de amostragem, exemplificado pela dificuldade de recrutamento das mulheres apesar do esforço de convocá-las por telefone. Além disso, outro fator limitador foi a dificuldade enfrentada no que se refere ao financiamento da pesquisa, uma vez que o custo para realização do exame padrão ouro é elevado e comprometeu a amostragem. Salienta-se, evidentemente que os resultados obtidos não permitem uma generalização dos dados epidemiológicos e da acurácia dos exames avaliados.

Ainda podemos apontar como fatores limitadores a dificuldade enfrentada pela equipe de pesquisadores, especialmente no tocante a realização da CD, uma vez que ela envolve desafios como referentes à própria execução do exame como as próprias variações anatômicas e/ou a atrofia e ressecamento do canal vaginal que dificultavam a visualização do colo uterino. Além de fatores estruturais como a iluminação, em decorrência da fonte de iluminação da unidade que dificultava a realização do exame. No entanto, a experiência mostrou-se válida e evidenciou a possibilidade de inclusão desse método em qualquer rotina assistencial de rastreamento do CCU.

Contudo, reforça-se que os achados da pesquisa fornecem informações importantes que podem subsidiar a elaboração de outras pesquisas que pretendam avaliar exames diagnósticos para prevenção do CCU. Além de fomentar a construção de ações educativas, de políticas e programas direcionadas a essa clientela.

Por fim, retomamos a tese de que entre os testes diagnósticos CO, CD e IVA possuem sensibilidade e especificidade complementares e suficientes para serem implementados por enfermeiros nos programas de rastreamento do CCU. Considerando que o enfermeiro detém saberes técnico-científicos que vem sendo utilizados de maneira fundamental para promoção da saúde de mulheres no contexto da prevenção do CCU, haja vista a sua inserção no programa de rastreamento no qual é responsável muitas vezes por toda condução do programa na conjuntura do Sistema Único de Saúde.

## REFERÊNCIAS

- AJENIFUJA, K. O.; GAGE, J. C.; ADEPITI, A. C.; WENTZENSEN, N.; EKLUND, C.; REILLY, M.; HUTCHINSON, M.; BURK, R. D.; SCHIFFMAN, M. A population-based study of visual inspection with acetic acid (via) for cervical screening in rural Nigeria. **Int J Gynecol Cancer**. v. 23, n.3, pag. 507–512, 2013
- ALBUQUERQUE, K.M.; FRIAS, P.G; ANDRADE,C.L.T; AQUINO,E.M.L; MENEZES, G; SZWARCOWALD, C.L. 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. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 25 Sup 2:S301-S309, 2009.
- ALCHORNE, M.M.A; ALCHORNE, A.O.A. Doenças tegumentares dos genitais. São Paulo: 3ªed. 2002.
- ALVES, V.A.F; BIBBO, M; SCHMITT, F.C.L; MILANEZI, F; LONGATO, F. A Comparison of Manual and Automated Methods of liquid-based cytology. **Acta Cytologica**; 48(2): 187-1193, 2004.
- AMORIM, V. M. S. L.; BARROS, M. B. A.; CÉSAR, C. L.G.; CARANDINA, L.; GOLDBAUM, M. Fatores associados à não realização do exame de Papanicolaou: um estudo de base populacional no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.22, n.11, pag 2329-2338, 2006.
- AMORIM, V.M.S.L., BARROS, M.B.A. Equidade no acesso ao exame de Papanicolaou: estudo de base populacional no município de Campinas, São Paulo, Brasil. **Rev Bras Epidemiol Suppl D.S.S.** pag 136-149, 2014.
- ANDRADE, M.S. A.; ALEMIDA, M. M. G.; ARAÚJO, T. M.; SANTOS, K. O. B. Fatores associados a não adesão ao Papanicolau entre mulheres atendidas pela Estratégia Saúde da Família em Feira de Santana, Bahia, 2010. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v.23, n.1 pag 111-120, 2014.
- ANJOS, S.J.S.B.; RIBEIRO, S. G.; LESSA, LESSA, P.R.A.; NICOLAU, A. I. O.; VASCONCELOS, C. T.M.; PINHEIRO, A.K.B. Fatores de risco para o câncer de colo do útero em mulheres reclusas. **Rev Bras Enferm, Brasilia**, n.66, n.4, pag. 508-513, 2013.
- APGAR, B. S.; BROTZMAN, G. HPV testing in the evaluation of the minimally Abnormal Papanicolaou smear. **Am. Fam. Physic.** 59: 2794 – 800, 1999
- ARREAZA, A. L. V. Contribuição sociopolítica para a gestão das tecnologias em saúde no contexto dos princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde real e possível. **Saúde Debate**. Rio de Janeiro, v. 38, n. 1103, pag. 917-937, 2014
- AUGUSTO, E. F; SANTOS, L. S.; OLIVEIRA, L. H. S. Detecção do papilomavírus humano em citologias cervicais de mulheres atendidas no Programa Saúde da Família. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 22, n. 1, 2014.

ÁVILA, M. B.; FERREIRA, V. **Trabalho remunerado e trabalho doméstico no cotidiano das mulheres**. Recife. SOS Corpo, 2014.

BACKES, L. T. H.; MEZZARI, A.; CALIL, L. N. População feminina atendida no SUS e prevalência de alterações citológicas no colo do útero. **R. Eletr. de Extensão**, Florianópolis, v. 13, n. 21, p.56-67, 2016.

BAE, S.N; KIM, J.H; LEE, C.W; SONG, M.J; PARK, E.K; LEE, Y.S; LEE K.H; HUR, S.Y; YOON, J.H; LEE S.J. Correlation between the digital cervicography and pathological diagnosis performed at private clinics in Korea. **International Journal off Medical Sciences**, v.9, n.8, p. 698-703, 2012.

BARASUOL, M.E.C.; SCHIMIDT, D. B. Neoplasia do colo do útero e seus fatores de risco: revisão integrativa. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, vol.6, n.3, 2014.

BAUER, H.M; TING, Y; GREER, C.E; CHAMBERS, J.C; TASSHIRO, C.J; CHIMERA, J et al. Genital human papillomavirus in female university students as determined by PCR based method. **JAMA** ;265:472-7, 1991.

BELINSON, J.L; PRETORIUS, R.G; ZHANG, W.H; WU LY, Q.I.A.O. YL; ELSON, P. Cervical cancer screening study by simple visual inspection after acetic acid. **Obstet Gynecol**; 98:441-4, 2001

BERTOLIN, D. C.; RIBEIRO, R. C. H. M; CESARINO, C. B.; SILVA, D. C.; PRADO, D. O.; PARRO, E.S. Conhecimento de mulheres que fazem sexo com mulheres sobre o papilomavírus humano. **Cogitare Enferm.** v. 15, n.4, pag. 730-735, 2010.

BEZERRA, S. J. S. Fatores de risco para câncer de colo e lesões cervicais por papilomavírus humano.(Dissertação de Mestrado). Departamento de Enfermagem. Universidade Federal do Ceará. 2007

BHATLA, N.; GULATI, A.; MATHUR, S.R.;RANI, S.;ANAND, K.; MUWONGE, R. Evaluation of cervical screening in rural North India. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 105, n. 2, pag. 145-149, 2009.

BLATT, A.; KENNEDY, R.; LUFF, R. D.; MARSHALL, R. A.; RABIN, D. S. Comparison of Cervical Cancer Screening Results Among 256,648 Women in Multiple Clinical Practices. **Cancer Cytopathology** Acesso em : wileyonlinelibrary.com. DOI: 10.1002/ency.2154, 2015.

BLUMENTHAL, P. **Atlas for unaided visual inspection of the cervix**. 1st ed. Baltimore: JHPIEGO; 1997.

BOEHMER, G.; WANG, L.;IFTNER, A.; HOLZ, B.; HAEDICKE, J.; WASIELEWSKI, R.; MARTUS, P.; IFTNER, T. A population-based observational study comparing Cervista and Hybrid Capture 2 methods: improved relative specificity of the Cervista assay by increasing its cut-off. **BMC Infectious Diseases**, v.14, pag. 674, 2014.

BOSCH, F.X, DE SANJOSE, S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. **J Natl Cancer Inst Monogr**, 31: 3-13, 2003.

BOSCH, F.X; MANOS, M.M; MUNOZ, N; SHERMAN, M; JANSEN, A.M; PETO, J et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. **J Natl Cancer Inst** 87:796-802, 1995

BRAGANÇA, J. F. **Contribuição da inspeção visual com ácido acético e da captura híbrida II como métodos adjuntos à colpocitologia oncológica na detecção das lesões precursoras e/ou do câncer cervical.**[Dissertação]. Universidade Estadual de Campinas, 2004.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466/12.** Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012. Estabelece critérios sobre pesquisa envolvendo seres humanos.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Controle dos cânceres do colo do útero e da mama.** 2. ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Controle dos cânceres do colo do útero e da mama.** 2. ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Infecções Sexualmente Transmissíveis.** Comissão Nacional de incorporação de tecnologias no SUS. 2015.

BUENO K S; Atipias escamosas de significado indeterminado: novas qualificações e importância na conduta clínica. **RBAC**, v. 40, n. 2, p. 121-128, 2008.

BURD, E.M. Human papillomavirus and cervical cancer. **Clin Microbiol Rev**; 16(1): 1-17, 2003.

CARVALHO, M. C. M.P.; QUEIROZ, A.B. A. Mulheres Portadoras de Lesões Precursoras do Câncer do Colo do Útero e HPV: Descrição do Perfil Socioeconômico e Demográfico. **DST - J bras Doenças Sex Transm**, v.23, n.1, pag. 28-33, 2011.

CECCATO JUNIOR, B.P.; LOPES, A.P.; NASCIMENTO, L.F.; NOVAES, L.M.; MELO, V. H. Prevalência de infecção cervical por papilomavírus humano e neoplasia intraepitelial cervical em mulheres HIV-positivas e negativas. **Rev Bras Ginecol Obstet.** v.37, n.4, pag.178-185, 2015.

CLAVEL, C., et al. Human Papillomavirus detection by the hybrid capture II assay: a reliable test to select women with normal cervical smears at risk for developing cervical lesions. **Diagn. Mol. Pathol.** 9: 145 – 50, 2000.

CLIFFORD, G.M; GALLUS, S; HERRERO, R; MUÑOZ, N; SNIJDERS, P.J.F; VACCARELLA S, 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 . **Lancet**; 366(17):991-8, 2005.

CORDEIRO, M. R. A.; COSTA, H. L. F. F.; ANDRADE, R. P.; BRANDÃO, V. R. A.; SANTANA, R. S. Inspeção visual do colo uterino após aplicação de ácido acético no rastreamento das neoplasias intra-epiteliais e lesões induzidas por HPV. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 27(2): 51-7, 2005.

CORDEIRO, M.R.A.; COSTA, H.L.F.F.; ANDRADE, R.; BRANDÃO, V.R.A.; SANTANA, R. Inspeção visual do colo uterino após aplicação de ácido acético no rastreamento das neoplasias intra-epiteliais e lesões induzidas por HPV. **Rev Bras Ginecol Obstet.** v.27, n.2, n.51-57, 2005.

COUTLEÉ, F. et al. The laboratory diagnosis of genital human papillomavirus infection, *Can J Infect Dis Med Microbiol.*, 16(2): 83-91, 2005.

CROCKER, L.; ALGINA, J. **Introduction to Classical and Modern Test Theory.** Belmont, CA: Wadsworth Group, 2009.

CROSBIE, E. J.; BAILEY, A. B.; SARGENT, A.; GILHAM, C.; PETO, J.; KITCHENER, H. C. The PapilloCheck Assay for Detection of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. **Journal of Clinical Microbiology**, v.53, n.11, 2015.

DE VILLIERS, E. M, et al. Classification of papillomaviruses. **Virology**, n. 324, p. 17-27, 2004.

DIAS, E. G.; SANTOS, D. D. C.; DIAS, E. N. F.; ALVES, J. C. S.; SOARES, L. R. Perfil socioeconômico e prática do exame de prevenção do câncer do colo do útero de mulheres de uma unidade de saúde. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 7, n.4, 2015.

DOORBAR, J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. **Clin Sci (Lond)** , p. 525-41, 2006.

DÔRES, G. B.; TAROMARU, E. K.; BONOMI, C. G.; FILHO, A. L.; GILLI, N. P.; MATUBARA, S.; FOCCHI, J. Determinação da Infecção do Papilomavírus Humano por Cptura Híbrida II: Correlação com achados morfológicos. **J. Brás. Doenças Sex. Transm.** v. 17, n. 4. p. 255-258, 2005.

FEHRMANN, F; LAIMINS, L.A. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. **Oncogene**, p. 5201-7, 2003.

FERNANDES, APM; GONÇALVES, MAG.; SIMÕES, RT.; QUINTANA, SM.; DUARTE, G.; DONADI, EM. Influência do HPV-16 sobre a produção intralesional de IL-10 em mulheres imunogeneticamente responsivas e portadoras do HIV-1. **DST - J Bras Doenças Sex Transm**, 16 (3): 67-72, 2004.

FRANCO, E.L; DUARTE-FRANCO, E; FERENCZY, A. Prospects for controlling cervical cancer at the turn of the century. **Salud Publica Mex.** 2003; 45 (Suppl 3):S367- 75, 2003.

FRANCO, E.S.; HYPPÓLITO, S. B.; FRANCO, R. G. F.M.; ORIÁ, M. O. B.; ALMEIDA, P. C.; PAGLIUCA, L. M. F.; ROCHA, N. F. P. Critérios de positividade para cervicografi a digital: melhorando a sensibilidade do diagnóstico do câncer cervical. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 24(11):2653-2660, nov, 2008.

FRANCO, E.S.; HYPPÓLITO, S. B.; FRANCO, R. G. F.M.; ORIÁ, M. O. B.; ALMEIDA, P. C.; PAGLIUCA, L. M. F.; ROCHA, N. F. P. Critérios de positividade para cervicografi a

digital: melhorando a sensibilidade do diagnóstico do câncer cervical. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.24, n.11, pag.2653-2660, 2008.

FONSECA, R.; SILVA, P.; SILVA, R. Acordo inter-juízes: O caso do coeficiente kappa. **Laboratório de Psicologia**, Lisboa, v. 5, n.1, p. 81-90, 2007.

GAFFIKIN, L; LAUTERBACH, M; BLUMENTHAL, P.D. Performance of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: a qualitative summary of evidence to date. **Obstet Gynecol Surv**; 58:543-50, 2003.

GALVANE, J.O; ROTELI-MARTINS, C.M; TADINI, V. Achados da inspeção visual com ácido acético para rastreamento de câncer de colo uterino. **J bras Doenças Sex Transm.** v.14 n.1, pag. 43-45, 2002.

GALVÃO, T.M. **Prevalencia do papilomavirus humano (HPV) na cavidade oral e na orofaringe.** Tese (mestrado). Sao Paulo: Faculdade de Ciencias Medicas da Santa Casa de Sao Paulo; 2004.

GRAVITT, P.E; PEYTON, C.L, ALESSI, T.Q; WHEELER, C.M; COUTLEE, F; HILDESHEIM, A et al. Improved amplification of genital human papillomaviruses. **J Clin Microbiol.** 38:357-61, 2000.

HEGADOREN, K.M; RADUNZ, V;SOUZA, M.L; FARIA, F; SILVA, J.C.B,BOTELHO, L. J. Mortalidade por câncer de colo uterino, 1996-2011, Santa Catarina, brasil. **Texto Contexto Enferm**, Florianópolis, Out-Dez; 23(4): 836-44, 2014.

HEIDEMAN, D.A.M, et al.. Clinical validation of the cobas 4800 HPV test for cervical screening purposes. **J. Clin. Microbiol.**49:3983–3985, 2011.

HOORY, T; MONIE, A; GRAVITT, P. et al. Molecular Epidemiology of Human Papillomavirus. **Jornal da Associação Médica de Formosa**, v. 107, n. 3, p. 198-217, 2008.

HULLEY, S. B *et al.* **Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica.** 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.

IBÁÑEZ , R.; AUTONELL, J.; SARDA, M.;CRESPO, N.;PIQUE, P.; PASCUAL, A.; MARTÍ, C.; FIBLA, M.; GUTIÉRREZ, C.; LLOVERAS, B.; MORENO-CREPI, J.; TORRENT, A.;BAIXERAS, N.; ALEJO, M.; BOSCH, F. X.; SANJOSÉ, S. Protecting the underscreened women in developed countries: the value of HPV test. **BMC Cancer**, v.14, pag, 574, 2014.

INCA. **Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero.** Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2016.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2016:** incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2015.

KANODIA, S; FAHEY, L. M.; KAST, W. M. Mechanisms used by Human Papillomaviruses to escape the host immune response. **Currente Cancer Drug Targetsn**, n. 7, p. 79-89, 2007.

KENNE, E. L.; GASSEN, M.; SANTOS, C. E.; REIS, L.N.; BULLÉ, D. J.; RENNER, J. D. P. Diagnóstico molecular de HPV em amostras cérvico-vaginais de mulheres que realizam o papanicolaou. **Revista do Departamento de Educação Física e Saúde e do Mestrado em Promoção da Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul / Unisc**, v.15, n. 4, 2014.

KIM, J.H; KIM, I.W; KIM, Y.W; PARK, D.C; KIM, Y.W; LEE, K.H; AHN, T.G; HAN, S.J; AHN, W.S. Comparison of single-, double- and triple-combined testing, including Pap test, HPV DNA test and cervicography, as screening methods for the detection of uterine cervical cancer. **Oncology Reports**, v. 29, n.4, p. 1645-51, 2013.

KOMMINOTH, P; WERNER, M. Target and signal amplifications: approaches to increase sensitivity of in situ hybridizations. *Histo Chem Cell Biol*; 108:325-33, 1997.

KOSS, L.G; **Cytology and its Histopathologic Bases**, Philadelphia, Pennsylvania USA, 2006.

KOUTSKY, L.A; HOLMES, K.K; CRITCHLOW, C.W; STEVENS, C.E; PAAVONEN, J; BECKMANN, A.M; DEROUEN, T.A; GALLOWAY, D.A; VERNON, D; KIVIAT, N.B. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. **N Engl J Med** , p. 1272-8, 1992.

KRUGER, E. C. F.; CHAN, S.A.C.; RIBEIRO, A. A. Prevalência de anormalidades nos exames citopatológicos realizados no laboratório de análises clínicas da Pontifícia Universidade Católica de Goiás - LC PUC Goiás. **Evs PUC Goiânia**, v. 43, n. 1, p. 27-33, 2016.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. A one way components of variance model for categorical data. **Biometrics**, v. 33, p. 671–679, 1977.

LIBERA, L.S.; ALVES, G.N.; SOUZA, H.G.; CARVALHO, M.A. Avaliação da infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) em exames citopatológicos. **RBAC**. v.48, n.2, pag.138-143, 2016.

LIMA, T.M. **Intervenções por telefone para adesão ao exame colpocitológico**. [Tese] Universidade Federal do Ceará. Ceará. 2015.

LIU, S.S. et al., Evaluation of a newly developed GenoArray human papillomavirus (HPV) genotyping assay by comparison with Roche Linear Array HPV genotyping assay. **J Clin Microbiol**, 2009.

LORINCZ, A.T; CASTLE, P.E; SHERMAN, M.E et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN 3 or cervical cancer. **Lancet** ; 360:228-9, 2002.

LORINCZ, A.T; REID, R; JENSON B; GREENBERG, M.D; LANCASTER, W; KURMAN, R.J et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. **Obstet Gynecol**;79:328-37, 1992.

LUCENA, L. T.; ZÃAN, D. G.; CRISPIM, P. T. B.; FERREIRA, J.O. Fatores que influenciam a realizaçãõ do exame preventivo do câncercêrvico-uterino em Porto Velho, Estado de Rondônia, Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude**, v.2, n.2, pag. 45-50, 2011.

MALILA, N.; LEINONEN, M.; KOTANIEMI-TALONEN, L.; LAURILA, P.; TARKKANEN, J.; HAKAMA, M. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test - A randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. **Int. J. Cancer**. v.132, pag. 2141–2147, 2013.

MALTA, E. F. G. D. **Fatores relacionados à prática inadequada do exame papanicolaou por mulheres do interior do ceará**. [Dissertação]. Universidade Federal do Ceará, 2014.

MENDONCA, V.G. Mortalidade por cancer do colo do utero: características socio-demográficas das mulheres residentes na cidade de Recife, Pernambuco. **Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia**, v.30, n. 5, p.248-255, 2008.

MESQUITA, W.E.J.C; SANTOS, P.R; BORDIN, B.M. ARRUDA, J.T; ANDRADE, F.A.; MOURA, K.K.V.O. Análise Comparativa dos Testes Citológicos e Moleculares para HPV em Pacientes Participantes da Campanha Pública de Prevenção ao

MICHELLI, E.; TÉLLEZ, L.; MENDONZA, J.A.; JÜRGENSEN, C.; MUÑOZ, M.; PÉREZ, S.; MOSQUEDA, N.; HERNANDEZ, E.; NOGUERA, M.E.; CALLEJA, D. C.; CORRENTI, M.; CAVAZZA, M.E.; VIELMA, S. Comparative analysis of three methods for HPV DNA detection in cervical samples. **Invest Clin**, v.52, n.4, pag. 344 - 357, 2011.

MONICO, J. F. G. **Posicionamento pelo NAVSTAR-GPS: descrição, fundamentos e aplicações**. São Paulo:Ed. UNESP,. 2000. 287 p.

MUNGER, K. et al. Mechanisms of Human Papillomavirus - Induced oncogenesis. **Journal of Virology** , p. 11451-11460, 2004.

MUNGER, K; BALDWIN, A; EDWARDS, K.M; HAYAKAWA, H; NGUYEN, C.L; OWENS, M et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. **J Virol**; 78(21):11451-60, 2004.

MUNOZ, N; BOSCH, F.X; SANJOSE, S; HERRERO, R; CASTELLSAGUE, X; SHAH, K.V et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **N Engl J Med**, 348: 518-527, 2003.

NADAL, S.R; CALORE, E.E, MANZIONE, C.R, ARRUDA, C.N, CHA, J.D, FORMIGA, F.B, et al . Sensibility and specificity of anal cytology with cytobrush in the HPV induced clinical lesions diagnosis, comparing one to two smears. **Rev Bras Colo-Proctol**; 29(3):297-302, 2009.

NAKAGAWA, J.T.T; SCHIRMER, J; BARBIERI M. Vírus HPV e câncercêrvico de útero. **Rev Bras Enferm** ;63(2):307-11, 2010.

NAVARRO, C.; FONSECA, A. J.; SIBAJEV, A.; SOUZA, C. I. A.; ARAÚJO, D. S. A.; TELES, D. A. F.; CARVALHO, S. G. L.; CAVALCANTE, K. W. M.; RABELO, W.L.



Cobertura do rastreamento do câncer de colo de útero em região de alta incidência. **Rev Saúde Pública.** v.49, n.17, 2015

O'MEARA, A.T. Present standards for cervical cancer screening. **Curr Opin Oncol**; 14:505-11, 2002.

OLIVEIRA, A. C.; PESSOA, R.S.; CARVALHO, A.M.C.; MAGALHÃES, R.L.B. Fatores de risco e proteção à saúde de mulheres para prevenção do câncer uterino. **Rev Rene**, v.15, n.2, pag.240-248, 2014.

OLIVEIRA, G.R.; CALDEIRA, T.D.M.; BARRAL, M.F.M.; DÖWICH, V.; SOARES, M.A.; CONÇALVES, C.V.; MARTINEZ, A.M.B. Fatores de risco e prevalência da infecção pelo HPV em pacientes de Unidades Básicas de Saúde e de um Hospital Universitário do Sul do Brasil. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 2013; v.35 n.5, pag.226-232, 2013.

OLIVEIRA, I. R.; INAGAKI, A. D. M.; DALTRO, A. S. T.; GONÇALVES, L. L. C.; SANTOS, L. V. Práticas preventivas e fatores de risco para câncer cervicouterino entre docentes universitárias. **Rev. Min. Enferm.** v.13, n.2, pag. 238-243, 2009.

OLIVEIRA, P. S.D.; LOPES, D. A. L.; PINHO, L.; SILVA JUNIOR, R. F.; OLIVEIRA, H. E. D.; BARBOSA, H. A. E. Adesão das mulheres ao exame preventivo de câncer de colo de útero: um ensaio comunitário. **Rev enferm UFPE on line.**, v.10, n.2 pag.442-448, 2016.

OLIVEIRA, W. T.; MATSUDA, L. M.; SALES, C. A. Relationship between wellness and sociodemographic characteristics of caregivers of people with cancer. **Invest Educ Enferm.** v.34. n.1, 2016. org/10.5935/1676-4285.20134251

PARREIRA, V. G. **Aspectos nutricionais e prevalência de lesões intraepiteliais cervicais de uma coorte de mulheres referenciadas a um pólo de atenção para câncer ginecológico no Rio de Janeiro.** [Tese] Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2009.

PIAS, A.A; VARGAS, V.R. Evaluation of pap smear tests with atypical epithelial cells and respective colposcopy tests in relation to histopathological analyses. **Rev Bras Anal Clin.** 41(2):155-60, 2009.

PINHO, M.C.V, DENISE JODAS, D.A; SCOCHI, M.J. Câncer de Colo de Útero e Mama: Concepção dos Gestores do Sistema Único de Saúde. **Avances en enfermería**, vol. 3(2) maio-agosto, 2012.

POLIT, D. F.; BECK, C. T.; HUNGLER, B. P. **Fundamentos de pesquisa em enfermagem.** 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

POLJAK, M.; OSTRBENK, A. The Abbott RealTime High Risk HPV test is a clinically validated human papillomavirus assay for triage in the referral population and use in primary cervical cancer screening in women 30 years and older: a review of validation studies. **Acta Dermatovenerologica.** v. 22, pag.43-47, 2013.

RAMA, C. H.; ROTELI-MARTINS, C. M.; DERCHAIN, S. F. M.; LONGATTO-FILHO, A.; GONTIJO, R. C.; SARIAN, L. O. Z.; SYRJÄNENIV, K.; ALDRIGHIV. Prevalência do

HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. **Rev Saúde Pública** v.42, n.1, pag. 123:130, 2008.

RAMA, C.H; ROTELI-MARTINS, C.M; DERCHAIN, S.F.M; LONGATTO-FILHO, A; GONTIJO, R.C; SARIAN, L.O.Z et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. **Rev Saude Publica** ;42(1):123-30, 2008.

RIBEIRO, J.F.; SILVA, A.R.V.; CAMPELO, V. C.; SANTOS, S. L. D.; COÊLHO, D. M. M. Perfil sociodemográfico e clínico de mulheres com câncer do colo do útero em uma cidade do nordeste. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde**. v. 06, n. 02, p. 1367-1381, 2015.

RICHART, R.M. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia. **Clin Obstet Gynecol**, 10:748-784, 1967.

ROCHA, S. M. M.; BAHIA, M. O.; ROCHA, C. A. M. Perfil dos exames citopatológicos do colo do útero realizados na Casa da Mulher, Estado do Pará, Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude**, v.7,n.3, pag.51-55, 2016.

RODRIGUES MPF, FRANCO RGFM, OLIVEIRA EKF, VASCONCELOS VM, ORIÁ MOB, FRANCO ES. Acceptance of digital cervicography complementary to Papanicolaou cytology: a descriptive-exploratory study. **Online braz j nurs [Internet]**. 2013 December [Cited 2014 Jan 6]; 12 (4): 923-30. Available from: <http://www.objnursing.uff.br/index.php/nursing/article/view/4251>.<http://dx.doi.org/>

RODRIGUES, M.P.F; BRINGEL, A.P.V; VIDAL, E.C.F. Alterações celulares em laudos de papanicolaou de uma estratégia de saúde da família. **Rev enferm UFPE on line.**, Recife, v.7, pag.6139-6145, 2013.

ROSA, M.T.M. Frequencia de papilomavírus humanos oncogênicos tipos 6 e 18 e sua associação com fatores de risco e lesões do colo uterino em uma população de mulheres de Porto Alegre(Dissertação de Mestrado). Programa de Pós-graduação em Epidemiologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2005

ROTELI-MARTINS, C. M.; LONGATTO FILHO, A.; HAMMES, L. S.; DERCHAIN, S. F. M.; NAUD, P.; MATOS, J. C.; ETLINGER, D.; SARIAN, L.; GONTIJO, R. C.; MAEDA, M. Y. S.; SYRJÄNEN, K. J. Associação entre idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro. **Rev Bras Ginecol Obstet**. v.29, n.11, pag. 580 – 587, 2007.

SANTOS, J. F.; ROCHA, F. C. G.; MORAIS, T. K. L.; NOGUEIRA, L. A. A.S.; SILVA, M. G. P.; VIANA, L.V. M. Papiloma Vírus Humano (HPV) entre mulheres com idade fértil em um centro de saúde. **R. Interd**. v. 8, n. 2, p. 35-42, 2015.

SCHIFFMAN, M.H; BAUER, H.M; HOOVER, R.N. Epidemiological evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasias. **J Natl Cancer Inst** ;85:958-64;1993

SILVA, R.J.C. **Prevalência da infecção pelo HPV em homens soropositivos para HIV e homens parceiros de mulheres com infecção pelo HPV**. São Paulo: Universidade de São Paulo, (Tese de mestrado), 2006.

SILVA, S. R.; SILVEIRA, C. F.; GREGÓRIO, C. C. M. Motivos alegados para a não realização do exame de papanicolaou, segundo mulheres em tratamento quimioterápico contra o câncer do colo uterino. **Rev. Min. Enferm.** v.16, n.4, pag. 579-587, 2012.

SILVEIRA, N.S.P.; VASCONCELOS, C.T.M.; NICOLAU, A.I.O.; ORIÁ, M.O.B.; PINHEIRO, P.N.C.; PINHEIRO, A.K.B. Knowledge, attitude and practice of the smear test and its relation with female age. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2016;24:e2699. [Access 12/12/2016]; Available in: [http://www.scielo.br/pdf/rlae/v24/pt\\_0104-1169-rlae-24-02699.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v24/pt_0104-1169-rlae-24-02699.pdf). DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.0700.2699>

SOLOMON, D.; NAYAR, R. **Sistema Bethesda para Citopatologia Cervicovaginal – Definições, Critérios e notas explicativas.** 2º ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005.

SR CARNEIRO, PYS ASSIS, APF HOLZMANN, V SILVA. Exame Papanicolaou: adesão das usuárias das Unidades Básicas de Saúde de um município de pequeno porte de Minas Gerais. **Revista Norte Mineira de Enfermagem.** v.5, n.1, pag.41-56, 2016.

STANLEY M.A. Immune responses to human papilloma viruses. **Indian J Med Res,** p. 266-276, 2009.

STRÖHER, D.J.; ARAMBURU, T. D.B.; ABAD, M. A. S.; NUNES, V. T.; MANFREDINI, V. Perfil Citopatológico de Mulheres Atendidas nas Unidades Básicas do Município de Uruguaiana, RS. **DST - J bras Doenças Sex Transm,** v.24, n.3, pag. 167-170, 2012.

SUBHASH, C. et al. Chapter 22. Epidemiology of Human Papilloma Vírus (HPV) in Cervical Mucosa. **Methods in Molecular Biology, Cancer Epidemiology,** 2009.

TANG, W.K. Oncogenic human papillomavirus infection: epidemiology in local high-risk women. **Hong Kong Dermatol Venereol Bulletin;** 10(4): 160-163, 2002.

TEIXEIRA, L.O.; VIEIRA, V.C.; GERMANO, F.N.; GONÇALVES, C.V.; SOARES, M.A.; MARTINEZ, A.M.B. Prevalência dos tipos de Papilomavírus Humano em mulheres atendidas em um Hospital Universitário no Sul do Brasil. **Medicina (Ribeirão Preto)** v.49, n.2, pag.116-23, 2016.

TELES, C.C.G.D.; MUNIZ, M.C.V.; FERRARI, R. TABAGISMO ASSOCIADO ÀS LESÕES PRECURSORAS PARA O CÂNCER DE COLO UTERINO. **Rev enferm UFPE on line.,** Recife, v.7, n.9, pag. 5427-5434, 2013.

TERRAZAS, S.; IBÁÑEZ, C.; LAGOS, M.; POGGI, H. P.; BRAÑES, J.; BARRIGA, M.I.; CARTAGENA, J.; NÚÑEZ, F.; GONZÁLEZ, F.; COOK, P.; WYNGARD, V.V.; FERRECCIO, C. Examen de detección de virus papiloma en el tamizaje de cáncer cervicouterino en un Servicio de Salud de Santiago, Chile. **Rev Med Chile,** v.143, pag. 56-62, 2015.

VALE, D.B A.P; MORAIS, S.S; PIMENTA, A.L; ZEFERINO, LC. Avaliação do rastreamento do câncer do colo do útero na Estratégia Saúde da Família no Município de Amparo, São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública,** Rio de Janeiro, 26(2): 383-390, fev, 2010

VINOKUROVA, S. et al. Type-Dependent Integration Frequency of Human Papillomavirus Genomes in Cervical Lesions. **Cancer Research**, p. 307-313, 2008.

WIEDORN, KH; GOLMANN, T;HENNE, C et al. EnVision+, a new dextran polymer-based signal enhancement technique for in situ hybridization(ISH). **J HISTO**; 49:1067-71, 2001.

WORKOWISKY, K.A; BERMAN, S.M. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). USA. Sexually transmitted diseases treatment guideline. **MMWR recomm Rep**; 55 (RR-12):74-78, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012.

WRIGHT, T. C; COX, J. T; MASSAD, L. S. Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. **Journal Of the American Medical Association**, n. 287, p. 2120-2129, 2006

WRIGHT, T.C. Cervical cancer screening using visualization techniques. **J Natl Cancer Inst Monogr**; (31):66-71, 2003.

ZARAVINOS, A; MAMMAS, I.N; SOURVINOS, G; SPANDIDOS, D.A. Molecular detection methods of human papillomavirus (HPV). **Int J Biol Markers** ;24(4):215-22, 2009.

ZONG, L.; ZHANG, Y.; YANG, X.; JIANG, J.; CUI, B.;QIAO, Y.; JIANG, K.; ZHANG, J.; KONG, B.; SHEN, K. Evaluation of Several Screening Approaches for Detection of Cervical Lesions in Rural Shandong, China. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 16, 2015.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. **Nat Rev Cancer**; p. 342-50, 2002.

**APÊNDICE 1 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS DA REVISÃO  
INTEGRATIVA**

**1. Identificação da publicação**

Título do artigo	
Autores / Ano	
Base de dados	
Formação do autor principal	
Local da pesquisa	
País/ Idioma	

**2. Características metodológicas do estudo**

Tipo de publicação / Delineamento de pesquisa	
População	
Amostra	
Período de coleta de dados	
Nível de evidência	
Principais resultados	
Conclusões	

## APÊNDICE 2 - FORMULÁRIO DE PESQUISA

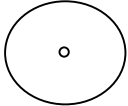
N. entrevista: \_\_\_\_\_

<b>Data da entrevista:</b> _____ / _____ / _____	<b>DEN</b> / /
Nome:	<b>Nome</b>
Pront:	<b>Pront</b>
Rua _____ N. _____	
Bairro:	
Município:	<b>Mun</b>
Telefone para contato: ( ) _____	<b>Tel</b>
Autoriza contato pelo telefone: 1. ( ) Sim 2.( ) Não	<b>Aut</b>
<b>DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS</b>	
Sexo: 1( ) M, 2( ) F	<b>SEX</b>
Data de Nascimento: _____ / _____ / _____	<b>DN</b> / /
Cor (autoinformada): 1( ) Branca, 2( ) Preta, 3( ) Amarela, 4( ) Parda, 5( ) Indígena	<b>RAC</b>
Escolaridade em anos: _____ (Zero se não estudou)	<b>ESC</b>
Estado Civil? 1( ) Solteiro, 2( ) Casado/Vive junto/União consensual/Amasiado, 3( ) Divorciado/Separado, 4( ) Viúvo.	<b>ECI</b> _____
Qual é a sua religião? 1( ) Católica; 2( ) Evangélica; 3( ) Espírita; 4( ) Outra 5( ) Sem Religião	<b>REL</b>
Situação Ocupacional: 1( ) Empregado, 2( ) Desempregado 3( ) Aposentado, 4( ) Afastado 5 ( ) Dona de casa	<b>OCU</b> _____
Número de pessoas que moram no mesmo domicílio: _____	<b>NPD</b>
Renda mensal da família (Somar todos os rendimentos): R\$ _____	<b>RMF</b>
<b>HÁBITOS DE SAÚDE</b>	
Na última semana você tomou alguma bebida alcoólica? (pelo menos 8 copos de bebida alcoólica) 1( ) Sim, bebo todos os dias; 2( ) Não; 3( ) Sim, bebo pelo menos umas vez na semana; 4( ) bebo menos de uma vez no mês; 88( ) Não sabe/Não quero responder	<b>CBA</b> _____
Você já usou ou usa algum tipo de droga ilícita? 2( ) Não; 1( ) Sim. Maconha; 3( ) Sim, Cocaína; 4( ) Sim, Crack; 5( ) Sim, droga injetável; 6( ) Outras: _____	<b>DI</b> _____
Você fuma? 2( ) Não 1( ) Sim, cigarro de papel; 3( ) sim, cigarro de palha; 4( ) sim, cachimbo	<b>Fuma</b> _____
Número de cigarro por dia: _____ (Zero de não fuma)	<b>Ncigar</b>
Você masca fumo? 1( ) sim; 2( ) Não	<b>Mfum</b>
<b>OBS: SE HIV + Continue as questões a seguir. Se Não, vá para outra folha</b>	
<b>DADOS CLÍNICOS</b>	
Tempo de Diagnóstico HIV Positivo? (em meses/anos) _____	<b>DHV</b>
Qual sua categoria de exposição? 1( ) Sexual, 2( ) T.Vertical, 3( ) Sanguínea/transusão, 4( ) Sanguínea/UDE, 5( ) Acidente perf/cort 6( ) Outro	<b>CTE</b> _____
<b>TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (respondido apenas para aqueles em uso da TARV)</b>	
Em uso de TARV há quantos meses? (0=Não usa TARV)	<b>TRV</b>
Qual o n° de comprimidos que você toma ao dia (TARV): N= _____ (0=Nenhuma)	<b>CMP</b>
Qual a posologia (frequência da dose): _____	<b>POS</b>
Número de Internações por complicações do HIV? (desde o diagnóstico) N= _____	<b>NIH</b>
<b>DADOS LABORATORIAIS</b>	
CD4	<b>CD4</b>
CD4, Data (DD/MM/AA)	<b>CDD8</b> / /
CD8	<b>CD8</b>
CD8 Data (DD/MM/AA)	<b>CDD8</b> / /
CARGA VIRAL	<b>CAV</b>
Carga Viral, Data (DD/MM/AA)	<b>CVD</b> / /
<b>DADOS SEXUAIS E REPRODUTIVOS</b>	

Qual sua orientação sexual? 1( )Heterossexual 2( ) Homossexual 3( ) Bissexual	<b>ORS</b>
Vida sexual Ativa: 1 ( ) sim 2 ( ) não	<b>NPS</b>
Se sim: Nº de parceiros nos últimos 3 meses: _____ Nº de parceiros nos últimos 12 meses: _____	<b>NPSU</b> _____
Idade da 1ª relação sexual: _____	<b>IPRS</b>
Mora com parceiro? 1( )Sim 2( )Não	<b>MCP</b>
Qual a sorologia anti-HIV do seu parceiro atual? 1( )Positiva, 2( )Negativa, 3( )Não sabe/Não fez, 4( )Sem parceiro	<b>SORP</b> _____
Prática sexual: 1( )Oral, 2( )Anal, 3( )Vaginal, 4( ) Duas ou mais formas	<b>PS</b> _____
Uso de preservativo nas relações: 1( )Oral; 2( )Anal, 3( )Vaginal, 4( ) Todas as formas; 5 ( ) Vaginal/Anal; 6( ) Vaginal/Oral; 7 ( ) Anal/oral; 8 ( ) sem uso de preservativo	<b>UPres</b> _____
História prévia de Infecção Sexualmente Transmissíveis: 1( )Sim 2( ) Não; 88( )Não sabe/Desconhece	<b>ITG</b> _____
<b>Sim.</b> Tipo: 3( )HPV; 4( )Sífilis; 5( )Gonorréia; 6( )Vaginose; 7( )Candidíase; 8( )Tricomoníase; 9( )Outra: _____	<b>ITRT</b> _____
Tratamento? 1( ) Sim; 2( ) Não; 88( )Não sabe/Desconhece	<b>TRDST</b>
História de IST do Parceiro(a) atual? 1( )Sim, 2( )Não, 88( )Não sabe/Desconhece	<b>HDST</b> _____
<b>Sim:</b> Tipo: 3( ) HPV; 4( )Sífilis; 5( )Gonorréia; 6( )Vaginose; 7( )Candidíase; 8( )Tricomoníase; 9( ) Outras: _____	<b>ITRPDST</b> _____
Tratamento? 1( ) Sim; 2( ) Não 88( )Não sabe/Desconhece	<b>TRDSTP</b> _____
Utiliza método contraceptivo? 1( )Sim, 2( )Não,	<b>MC</b> _____
<b>Sim:</b> ( )4.Oral; ( )5.injetável; ( )6.DIU; ( )7.diafragma; ( )8.camisinha; ( )9.Outro: _____	<b>TM</b> _____
<b>PREVENÇÃO DO CÂNCER GINECOLOGICO</b>	
Realizou alguma vez a Prevenção do câncer anteriormente? 1( )Sim, 2( )Não, 3( )Não sabe/Desconhece	<b>PCG</b> _____
Há quanto tempo realizou a última prevenção? 1( )≤1 ano 2( ) 2 anos 3( )3-5 anos 4( )≥ 6 anos 5. ( )Nunca realizou	<b>TPREV</b> _____
**Após o diagnóstico de HIV você realizou o exame de prevenção? 2( )Não, 1. ( )Sim, com resultados normal; 3. ( )Sim, com resultados alterado TRATADO; 4. ( )Sim, com resultados alterado NÃO tratado.	<b>DPREV</b> _____
História de Câncer ginecológico na família? 1( )Sim, 2( )Não, 88( )Não sabe/Desconhece	<b>HCAN</b> _____
Data da última menstruação: _____	<b>DUM</b> ___/___
Ciclo menstrual: 1 ( ) regular; 2 ( ) irregular;	<b>CM</b> _____
Tomou vacina contra o HPV? 1( )Sim, 2( )Não,	<b>VHPV</b> _____
<b>DADOS ESPECÍFICOS GESTAÇÃO</b> (se houve gravidez na vida)	
G_____ P_____ A_____.	<b>G_P_A</b> _____
Tipo de parto: 1.( ) normal; 2.( ) cirúrgico	<b>TP</b> _____
Aborto: 1. ( ) espontâneo, 2. ( ) provocado	<b>AB</b> _____
Intervalo da última gestação (anos): _____	<b>IUG</b> _____
Última Gestação Planejada: 1. ( ) Sim; 2. ( ) Não; 3. ( ) Sem filhos	<b>GESP</b> _____
Número de filhos? _____ (0=Nenhum)	<b>NF</b> _____
**Filho nascidos na vigência do HIV/AIDS: 1.( ) Sim; 2. ( ) Não; 3. ( ) Sem filhos	<b>FNH</b> _____

**\*\* Pergunta específica para mulheres com HIV**

## EXAME FÍSICO: GERAL, GENITAL E CITOPATOLÓGICO

<b>Exame Físico</b>	
Peso (kg):	Pe _____
Altura (cm):	Alt _____
Pressão Arterial (mmhg):	Pa _____
<b>Condições gerais da cabeça:</b>	
<b>Boca:</b> 1-Sem alterações; 2- Lesões/úlceras; 3- Verrugas; 4- Gengivite; 5-Outros: _____	BOC ____
<b>Cabeça:</b> 1-sem alterações; 2- lesões/úlceras; 3-alopécia; 4- outros	CAB ____
<b>Condições gerais da pele dos genitais:</b>	
<b>Vulva:</b> 1.( ) Sem alterações; 2.( ) Hiperemia; 3.( ) Vesículas; 4. ( ) Verrugas; 5- Manchas eritematosas (roséolas); 6.( ) Ulcerações; 7. ( ) Outros: _____	VUL ____
<b>Se verrugas:</b> 1.( ) múltiplas 2.( ) única	VER ____
<b>Se Úlceras:</b> 1.( ) múltiplas 2.( ) única	ULC ____
<b>Se vesículas:</b> 1.( ) múltiplas integras e rompidas; 2.( ) múltiplas rompidas; 3. ( ) múltiplas integras; 4. ( ) outro _____	VES ____
<b>Se Corrimento uretral:</b> 1. ( ) Sim; 2.( ) Não	CORU ____
Se Sim: Quantidade: 1. ( ) pouco; 2. ( ) moderado; 3.( ) abundante	CRUQ ____
Se Sim: Cor: 1. ( ) amarelo; 2. ( ) branco; 3. ( ) esverdeado; 4. ( ) marrom; 5. ( ) outro: _____	CRUC ____
Se Sim: Odor: 1. ( ) Sim; 2. ( ) Não	CRUO ____
<b>Períneo:</b> 1.( ) Sem alterações 2.( ) Hiperemia 3.( ) Tumorações 4.( ) Ulcerações 5.( ) Vesículas 6. ( ) Verrugas; 7- Outros: _____	PER ____
<b>Se verrugas:</b> 1.( ) múltiplas 2.( ) única	PERVE ____
<b>Se Úlceras:</b> 1.( ) múltiplas 2.( ) única	PERU ____
<b>Se vesículas:</b> 1.( ) múltiplas integras e rompidas; 2.( ) múltiplas rompidas; 3. ( ) múltiplas integras; 4. ( ) outro _____	PERV ____
<b>Parede vaginal:</b> 1.( ) Sem alterações 2.( ) Hiperemia 3.( ) Tumorações 4.( ) Ulcerações 5.( ) Vesículas 6. ( ) Verrugas; 7- Outros: _____	PV ____
<b>Fundo Vaginal:</b> 1.( ) Sem alterações 2.( ) Hiperemia 3.( ) Tumorações 4.( ) Ulcerações 5.( ) Vesículas; 6. ( ) Verrugas; 7- Outros: _____	FV ____
<b>Conteúdo vaginal:</b> 0. ( ) ausente ou escasso; 1. ( ) mucoide; 2. ( ) branco; 3. ( ) amarelado; 4. ( ) esverdeado; 6. ( ) sanguinolento; 7. ( ) acinzentado; 8. ( ) bolhoso; 9. ( ) outros: _____	CV ____
<b>Colo:</b> 1.( ) Sem alterações 2.( ) Hiperemia; 3.( ) Pólipo; 4.( ) Verruga; 5.( ) Úlcera; 6.( ) outro: _____	COLO ____
Colo mobilização: 1. ( ) Sem alterações; 2. ( ) Dor à mobilização;	COM ____
<b>Muco cervical:</b> 0. ( ) límpido; 1. ( ) purulento; 2. ( ) sanguinolento; 3=outros: _____	MUCO ____
<b>Teste de Shiller:</b> 1.( ) Positivo; 2.( ) Negativo; 3.( ) Duvidoso	SHI ____
<b>Iodo:</b> ( ) 0= Negativo; ( ) 1=positivo; ( ) 2=débil	IODO ____
	
<b>Data para o retorno:</b> ____ / ____ / ____	DRET ____
<b>Comparecimento:</b> 1. ( ) Sim; 2. ( ) Não; 3. ( ) Convocado	COMP ____



<b>Resultados:</b>	
<b>Colpocitologia:</b> 0=normal; 1=ectopia; 3=ZNT; 4=DC colo; 5=ZTA; 6=suspeita CA invasor;	<b>CITO</b> _____
Outros achados: (0/1/9)	<b>OUC</b> _____
( ) Colpite focal; ( ) Colpite difusa/micropapilar; ( ) Atrofia; ( ) Sequela de cauterização	
<b>Epitélios representado na amostra</b> (1=escamoso; 2=glandular; 3=metaplásico)	<b>EPIT</b> _____
<b>Diagnóstico descritivo:</b> 0=dentro dos limites de normalidade; 1=Alterações benignas ou reparativas; 3=inflamação; 4= metaplasia	<b>DIAD</b> _____
<b>Atípias celulares (cél. Atípicas de significado indeterminado)</b> 1=escamosas/possivelmente não neoplásica; 2= glandulares/possivelmente não neoplásica; 3=de origem indefinida//possivelmente não neoplásica	<b>ATIC</b> _____
<b>Atípias em células escamosas</b> 1=lesão intra-epitelial de baixo grau (HPV e NIC I); 2= lesão intra-epitelial de alto grau (NIC II e NIC III); 3=LIAG; 4=Carcinoma epidermóide invasor)	<b>ATIE</b> _____
<b>Atípias em células glandulares</b>  1=Adenocarcinoma “in situ”; 2=Adenocarcinoma invasor: Cervical;  3=Adenocarcinoma invasor: Endometrial; 4 =Adenocarcinoma invasor: SOE;  5=Presença de cel. Endometriais (pós-menopausa ou > 40 anos, fora do período menstrual); Outras neoplasias malignas: _____)	<b>ATIG</b> _____
<b>Resultado microbiologia:</b> _____	<b>MICRO</b> _____
<b>CERVICOGRAFIA DIGITAL</b>	
<b>Cervicografia digital</b> (1=positivo; 2=negativo; 3=não conclusivo)	<b>CDIG</b> _____
<b>Aspectos Colorimétricos</b>	
<b>Antes do teste do ácido acético 5%: Característica mucosa</b> 1.( )vermelho; 2.( )branco tênue; 3.( )branco médio; 4.( )branco intenso	<b>ATA</b> _____
<b>Depois do teste do ácido acético 5%: Característica mucosa</b> 1.( )vermelho; 2.( )branco tênue; 3.( )branco médio; 4.( )branco intenso	<b>DTA</b> _____
<b>Aspectos Morfológicos</b>	<b>AMORF</b> _____
E 32.3 ( )vegetante; E 32.4 ( )úlceras; E 32.5 ( )mácula; E 32.6 ( )pápula	
E 32.7 ( )lesão única; E 32.8 ( )múltiplas lesões	
E 32.9 ( )tamanhos variados; E 33 ( )tamanhos uniformes	
E 33.1 ( )bordos bem delimitados; E 33.1 ( )bordos imprecisos; E 33.2 ( )bordos mistos; E 33.3 ( )não visualizados.	
E 33.4( )filiforme; E 33.5( )circular; E 33.6( )geográfico	
<b>PARÂMETROS FOTOGRÁFICOS</b>	
<b>IMAGENS CERVICOGRAFIA</b>	

**APENDICE 3 – FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO DOS CERVICOGRAMAS****CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DOS CERVICOGRAMAS**Número de controle na  
pesquisaIniciais da  
paciente

Prontuário

**1. Topografia:**

## QUANTIDADE DE LESÕES

Única

Múltiplas

## QUADRANTE DAS LESÕES

LA

LP

L A/P

Orifício cervical

**2. Alterações Morfológicas**

## ALTO RELEVO

Papilas

Pedunculares

Nodulares

Císticas

Espiculares

Domo

Platô

Massa disforme

Vegetante

## BAIXO RELEVO

Depressões

Úlceras

Erosões

Fístulas solução de continuidade

## ALTERAÇÕES DE SUPERFÍCIE (Colorimétrica e/ou vascular)

Branco tênue

Branco médio

Branco intenso

Cor da mucosa

**Vermelho**

#### CARACTERÍSTICAS DOS BORDOS DAS LESÕES

**Definidos**

**Imprecisos**

**Mistos**

**Não visualizados**

#### ASPECTOS DA LESÃO

**Geográfico**

**Filiforme**

**Circular**

**Massa disforme**

**Pólipo**

### 3. Critérios de Positividade

1º CRITÉRIO: alterações colorimétricas não reativas

2º CRITÉRIO: alterações colorimétricas reativas

3º CRITÉRIO: projeções positivas

4º CRITÉRIO: projeções negativas

### 4. CONCLUSÃO DO TESTE DA CERVICOGRAFIA DIGITAL

**POSITIVO**

**NEGATIVO**

**NÃO CONCLUSIVO**

## APENDICE 4 – REQUERIMENTO DE AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM  
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

### SOLICITAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA

Sr(a). Diretor de Centro de Parto Natural,

Solicitamos a V. Sra. Autorização para a realização da pesquisa intitulada **EXAMES DIAGNÓSTICOS DE LESÕES CERVICAIS ASSOCIADAS AO PAPILOMAVÍRUS HUMANO: ESTUDO DE AVALIAÇÃO** que contará com a participação de mulheres atendidas na consulta de enfermagem ginecológica.

O estudo tem como objetivo avaliar as lesões do colo do útero associadas ao Papilomavirus Humano (HPV) nas mulheres atendidas nessa unidade de saúde, por meio de exames diagnósticos para detecção do CCU. Os dados serão coletados através de entrevista estruturada, levando em consideração os resultados dos exames realizados.

Salientamos que será garantido o sigilo das identidades das mulheres entrevistadas e que a pesquisa somente prosseguirá com as que aceitarem participar do estudo. Finalmente será repassada, à Instituição, uma cópia do relatório final como forma de contribuição para o aperfeiçoamento do trabalho realizado.

Desde já agradecemos.

Atenciosamente,

---

Diego Jorge Maia Lima  
Doutorando em Enfermagem-UFC  
COREN-CE 299497

## APENDICE 5 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Cara Senhora,

Eu, DIEGO JORGE MAIA LIMA, sou enfermeiro e aluno do curso de Doutorado em Enfermagem da Universidade Federal do Ceará. Estou a frente de um estudo que avaliará as lesões do colo do útero associadas ao Papilomavirus Humano (HPV) nas mulheres atendidas nesse unidade de saúde. Esse vírus, o HPV, é considerado o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer do colo do útero (CCU).

O câncer de colo é uma doença comum que acomete principalmente mulheres entre 25 e 40 anos. A melhor maneira de evita-lo é realizar o exame preventivo anualmente e evitar os fatores de risco como fumo, álcool, uso de anticoncepcionais por longo período de tempo, início precoce da atividade sexual, vários parceiros sexuais, vários filhos e história de doenças sexualmente transmissíveis.

Assim, gostaria de convidá-la para participar desse estudo. Caso aceite, a senhora saberá se tem mais risco de desenvolver o câncer de colo do útero, uma vez que será possível determinar se a senhora possui a infecção pelo vírus, além de identificar o tipo de vírus. A senhora responderá um formulário com perguntas sobre: nome, idade, endereço, telefone, hábitos de vida e de saúde e dados sexuais e reprodutivos. Além disso, será necessário realizarmos seu exame ginecológico, colher material do colo do útero e vagina, além de tirar foto do colo do útero e do ânus, garantimos que a senhora não será identificada na fotografia.

Aseguro que sua identidade será mantida em segredo e que a senhora poderá retirar seu consentimento para o estudo em qualquer momento, bem como obter outras informações que achar necessária. Caso haja alguma alteração em seus exames, a senhora será encaminhada para os devidos tratamentos na unidade de referência desta unidade. Informo, ainda, que sua participação não envolverá nenhum custo para senhora.

Além disso, o comitê de Ética em Pesquisa de Universidade Federal do Ceará encontra-se disponível para reclamações relacionadas à pesquisa pelo telefone (85) 3366-8338. Caso precise de maiores esclarecimentos, a senhora poderá contar com o endereço abaixo.

**Dados do pesquisador:** Diego Jorge Maia Lima RG: 2009009018900 SSP-CE, COREN-CE: 299497. Rua Alexandre Baraúna 1115, sala 15. Rodolfo Teófilo. CEP: 60430-160, Fortaleza-CE.

**TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO**

Eu, \_\_\_\_\_, declaro que, após convenientemente esclarecido, aceito participai voluntariamente da pesquisa **“EXAMES DIAGNÓSTICOS DE LESÕES CERVICAIS ASSOCIADAS AO PAPILOMAVÍRUS HUMANO: ESTUDO DE AVALIAÇÃO”**.

\_\_\_\_\_ DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
PESQUISADOR

\_\_\_\_\_ DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
INFORMANTE

\_\_\_\_\_ DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
COLABORADOR QUE OBTEVE O TERMO

**ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do PROPESQ -UFC .**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
CEARÁ/ PROPESQ



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO, ANÁLISE DE COMPORTAMENTO SEXUAL E AVALIAÇÃO MOLECULAR DE LESÕES ORAIS ASSOCIADAS AO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM MULHERES COM INFECÇÃO HIV/AIDS.

**Pesquisador:** Ana Paula Negreiros Nunes Alves

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 18060413.1.0000.5054

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 329.630

**Data da Relatoria:** 26/06/2013

**Apresentação do Projeto:**

No Brasil, o número de casos novos de câncer do colo do útero esperados para o ano de 2012 é de 17.540, com risco estimado de 17 casos a cada 100 mil mulheres. Em relação aos estados do Nordeste, o Ceará ocupa o quinto lugar em número de casos estimados para 2012, com taxa bruta de 18,89 casos/100.000 mulheres. O presente estudo tem por objetivo realizar um levantamento epidemiológico, análise de comportamento sexual e avaliação molecular de lesões orais associadas ao papilomavírus humano em mulheres com infecção com HIV/AIDS, que posteriormente serão comparados a dados relacionados a infecções cervicais de dois grupos de mulheres, sendo um formado por pacientes HIV positivas e outro de mulheres soronegativas para o HIV. O estudo constará de duas fases, uma retrospectiva e quantitativa, realizada por meio do levantamento de biópsias de pacientes de ambos os sexos portadores de lesões orais associadas a provável infecção por HPV no período de 1994 a 2012, e cadastrados no Serviço de Biopsia do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina (UFC). Lesões benignas

**Endereço:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1127

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-270

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8344

**Fax:** (85)3223-2903

**E-mail:** comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 329.630

(papiloma escamoso) e malignas (carcinoma de células escamosas em pacientes abaixo de 50 anos) serão selecionadas e submetidas a teste de biologia molecular (PCR). Na outra fase, de caráter prospectivo e observacional, mulheres com diagnóstico de HIV e presença de lesões orais e/ou genitais de HPV, encontradas no período de novembro de 2013 a novembro de 2014, serão submetidas à avaliação de comportamento sexual, incluindo hábitos rotineiros e práticas de risco a infecção por DSTS. Além disso, será realizada coleta de material a fresco dos sítios de lesões existentes quer na cavidade oral ou região genital. Como grupo controle será utilizada avaliação da cavidade oral/região genital de mulheres não HIV mas portadoras de HPV. Serão utilizados os kits comerciais da ROCHE, de uso conforme a especificação do fabricante, para processamento no sistema Cobas® 4800 que realiza a detecção simultânea de 12 genótipos de alto risco (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) e identifica separadamente HPV tipos 16 e 18. Os resultados serão dados como positivo para HPV 16, HPV 18 e outros HPV de alto risco. Espera-se, ao final do estudo, encontrar níveis significativos de DNAHPV, nas amostras selecionadas, mostrar a associação de hábitos sociais com um perfil epidemiológico específico para o HPV, bem como verificar se há correlação positiva entre a patogênese de lesões em cavidade oral/região genital e a co-infecção por HPV nos grupos HIV e não HIV.

**Objetivo da Pesquisa:**

Realizar estudo epidemiológico, análise de comportamento sexual e avaliação molecular de lesões orais associadas ao papilomavírus humano em mulheres com infecção com HIV/AIDS.

**Objetivo Secundário:**

¿ Descrever um perfil epidemiológico de infecção por HPV associado às práticas sexuais em mulheres com HIV/AIDS; ¿ Avaliar o padrão de comportamento sexual de pacientes do sexo feminino com HIV/AIDS com diagnóstico sugestivo de HPV em região oral e cervical. ¿ Determinar a prevalência de HPV em lesões benignas e malignas de boca em pacientes do sexo feminino e masculino, segundo as variáveis de idade e localização; ¿ Determinar a prevalência de HPV em lesões benignas e malignas da região oral em

**Endereço:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1127

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-270

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8344

**Fax:** (85)3223-2903

**E-mail:** comepe@ufc.br



Continuação do Parecer: 329.630

pacientes do sexo feminino com HIV/AIDS; ç

Determinar a prevalência de HPV em lesões benignas e malignas da região cervical em pacientes do sexo feminino com HIV/AIDS; ç Identificar os

subtipos de HPV mais prevalentes da região oral e cervical; ç Avaliar a ocorrência simultânea de lesões orais e cervicais com subtipos de HPV em

pacientes do sexo feminino com HIV/AIDS; ç Caracterizar as lesões benignas e malignas da mucosa oral e cervical associadas ao HPV segundo a idade e sítio anatômico

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

##### Riscos:

Essa pesquisa não acarretará nenhum risco aos pacientes, pois a coleta de dados não modifica a rotina de diagnóstico e tratamento das

participantes da pesquisa. Além disso, os blocos selecionados no período de 1994 a 2012 constituem material permanente de custódia do

Departamento de Patologia e Medicina Legal (DPML) sem a participação direta dos pacientes, ressalta-se que para estes casos será assegurado o

sigilo quanto aos dados coletados de laudos histopatológicos do material parafinado.

##### Benefícios:

A caracterização do perfil epidemiológico e clínico de lesões orais de HPV em mulheres com SIDA/AIDS, auxiliará a busca ativa de lesões suspeitas

na atenção primária pelas equipes de saúde da família (ESF), além disso devido a possibilidade de associação do HPV com neoplasias de cavidade

oral, os dados poderão utilizados para o planejamento e execução de atividades coletivas que irão levar a um maior índice diagnóstico do câncer de

boca. Adicionalmente o planejamento terapêutico poderá ser guiado de acordo com a definição da patogênese dos tumores malignos de boca

associados a infecções virais. De uma forma mais abrangente e integrada as inovações tecnológicas e terapêuticas, este estudo também se propõe

a obter resultados consolidados que reflitam as características regionais do câncer de boca na nossa realidade, além de desenvolver estudos

laboratoriais inovadores que permitam entender melhor o comportamento biológico do câncer oral e cervical associado ao HPV, podendo abrir

horizontes para estudos de diagnóstico precoce do mesmo. Trabalhos que ampliem e otimizem as

**Endereço:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1127

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-270

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8344

**Fax:** (85)3223-2903

**E-mail:** comepe@ufc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
CEARÁ/ PROPESQ



Continuação do Parecer: 329.630

redes de diagnóstico e de tratamento das neoplasias orais e cervicais são importantes e o envolvimento conjunto dos diversos níveis de atenção em saúde propiciando obter melhores prognósticos e tratamentos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante para área de saúde da mulher. Há coerência entre objetivos e metodologia. Descrição clara e detalhada do procedimento de coleta de dados.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Pesquisadora apresentou: projeto detalhado, folha de rosto, TCLE, Carta solicitando apreciação do projeto ao COMEPPE com assinatura do pesquisador, termo de fiel depositário, autorização dos locais onde será realizada a pesquisa, declaração de concordância com assinaturas dos pesquisadores e bolsistas envolvidos

**Recomendações:**

Sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

FORTALEZA, 09 de Julho de 2013

---

**Assinador por:**  
**FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA**  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1127  
**Bairro:** Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-270  
**UF:** CE **Município:** FORTALEZA  
**Telefone:** (85)3366-8344 **Fax:** (85)3223-2903 **E-mail:** comepe@ufc.br

ANEXO B - Requisição de exame citopatológico colo do útero (ficha do SUS).

<b>REQUISIÇÃO DE EXAME CITOPATOLÓGICO - COLO DO ÚTERO</b>	
<b>Viva Mulher - Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama</b>	
UF <input type="text"/>	Cartão SUS <input type="text"/>
Código da Unidade de Saúde <input type="text"/>	
Unidade de Saúde <input type="text"/>	
Município <input type="text"/>	Prontuário <input type="text"/>
Informações Pessoais	
Nome completo da mulher <input type="text"/>	
Nome completo da mãe <input type="text"/>	
Apelido da mulher <input type="text"/>	UF <input type="text"/>
Orgão emissor <input type="text"/>	CPF <input type="text"/>
Data de nascimento <input type="text"/>	Idade <input type="text"/>
Dados Residenciais	
Logradouro <input type="text"/>	
Número <input type="text"/>	Complemento <input type="text"/>
Bairro <input type="text"/>	
Município <input type="text"/>	UF <input type="text"/>
CEP <input type="text"/>	DDD <input type="text"/>
Telefone <input type="text"/>	
Ponto de referência <input type="text"/>	
ESCOLARIDADE: <input type="checkbox"/> Analfabeta <input type="checkbox"/> 1º grau incompleto <input type="checkbox"/> 1º grau completo <input type="checkbox"/> 2º grau completo <input type="checkbox"/> 3º grau completo	
Sinais da Anamnese	
<p>1. Fez o exame preventivo (papanicolau) alguma vez?</p> <input type="checkbox"/> Sim. Quando fez o último exame? Ano <input type="text"/>	<p>6. Já fez tratamento por radioterapia?</p> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe
<p>2. Usa DIU? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe</p> <p>3. Está grávida? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe</p> <p>4. Usa pílula anticoncepcional? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe</p> <p>5. Usa hormônio / remédio para tratar a menopausa? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe</p>	<p>7. Data da última menstruação / regra: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Não sabe / não lembra</p> <p>8. Tem ou teve algum sangramento após relações sexuais? (não considerar a primeira relação sexual na vida) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não / não sabe / não lembra</p> <p>9. Tem ou teve algum sangramento após a menopausa? (não considerar o (s) sangramento (s) na vigência de reposição hormonal) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não / não sabe / não lembra / não está na menopausa</p>
Exame Clínico	
<p>10. Inspeção do colo</p> <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Ausente (anomalias congênicas ou retirado cirurgicamente) <input type="checkbox"/> Alterado <input type="checkbox"/> Colo não visualizado	<p>11. Sinais sugestivos de doenças sexualmente transmissíveis?</p> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Data da coleta <input type="text"/>	Coletor <input type="text"/>

ATENÇÃO: Não serão processados os exames que não tiverem o nome, idade, endereço e nome da mãe da paciente preenchidos.

Identificação do Laboratório	
CNPJ do laboratório <input style="width: 95%; height: 15px;" type="text"/>	Número do exame <input style="width: 95%; height: 15px;" type="text"/>
Nome do laboratório <input style="width: 95%; height: 15px;" type="text"/>	Recebido em: <input style="width: 20%; height: 15px;" type="text"/> / <input style="width: 20%; height: 15px;" type="text"/> / <input style="width: 20%; height: 15px;" type="text"/>
Resultado do Exame Citopatológico - Colo do Útero	
Tipo da amostra: <input type="checkbox"/> Convencional <input type="checkbox"/> Em meio líquido	
<b>AVALIAÇÃO PRÉ-ANALÍTICA:</b> <b>AMOSTRA REJEITADA POR:</b> <input type="checkbox"/> Ausência ou erro na identificação da lâmina, frasco ou formulário <input type="checkbox"/> Lâmina danificada ou ausente <input type="checkbox"/> Causas alheias ao laboratório; especificar: _____ <input type="checkbox"/> Outras causas; especificar: _____ <b>EPITÉLIOS REPRESENTADOS NA AMOSTRA:</b> <input type="checkbox"/> Escamoso <input type="checkbox"/> Glandular <input type="checkbox"/> Metaplástico	<b>ADEQUABILIDADE DO MATERIAL:</b> <input type="checkbox"/> Satisfatória <b>Insatisfatória para avaliação oncológica devido a:</b> <input type="checkbox"/> Material acelular ou hipocelular em menos de 10% do esfregaço <input type="checkbox"/> Sangue em mais de 75% do esfregaço <input type="checkbox"/> Plócitos em mais de 75% do esfregaço <input type="checkbox"/> Artefatos de dessecação em mais de 75% do esfregaço <input type="checkbox"/> Contaminantes externos em mais de 75% do esfregaço <input type="checkbox"/> Intensa superposição celular em mais de 75% do esfregaço <input type="checkbox"/> Outros (especificar): _____
<b>DIAGNÓSTICO DESCRITIVO:</b> <input type="checkbox"/> Dentro dos limites da normalidade, no material examinado <b>ALTERAÇÕES CELULARES BENIGNAS REATIVAS OU REPARATIVAS:</b> <input type="checkbox"/> Inflamação <input type="checkbox"/> Metaplasia escamosa imatura <input type="checkbox"/> Reparação <input type="checkbox"/> Atrofia com iriflamação <input type="checkbox"/> Radiação <input type="checkbox"/> Outros; especificar: _____ <b>MICROBIOLOGIA:</b> <input type="checkbox"/> <i>Lactobacillus sp</i> <input type="checkbox"/> <i>Cocus</i> <input type="checkbox"/> Sugestivo de <i>Chamýdia sp</i> <input type="checkbox"/> <i>Actinomyces sp</i> <input type="checkbox"/> <i>Candida sp</i> <input type="checkbox"/> <i>Trichomonas vaginalis</i> <input type="checkbox"/> Efeito citopático compatível com vírus do grupo <i>Herpes</i> <input type="checkbox"/> Bacilos supracitoplasmáticos (sugestivos de <i>Gardnerella/Mobiluncus</i> ) <input type="checkbox"/> Outros bacilos <input type="checkbox"/> Outros; especificar: _____	<b>CÉLULAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO:</b> <b>Escamosas:</b> <input type="checkbox"/> Possivelmente não neoplásicas <input type="checkbox"/> Não se pode afastar lesão de alto grau  <b>Glandulares:</b> <input type="checkbox"/> Possivelmente não neoplásicas <input type="checkbox"/> Não se pode afastar lesão de alto grau  <b>De origem indefinida:</b> <input type="checkbox"/> Possivelmente não neoplásicas <input type="checkbox"/> Não se pode afastar lesão de alto grau  <b>ATIPIAS EM CÉLULAS ESCAMOSAS:</b> <input type="checkbox"/> Lesão intra-epitelial de baixo grau (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intra-epitelial cervical grau I) <input type="checkbox"/> Lesão intra-epitelial de alto grau (compreendendo neoplasias intra-epiteliais cervicais graus II e III) <input type="checkbox"/> Lesão intra-epitelial de alto grau, não podendo excluir micro-invasão <input type="checkbox"/> Carcinoma epidermóide invasor  <b>ATIPIAS EM CÉLULAS GLANDULARES:</b> <input type="checkbox"/> Adenocarcinoma "in situ" <b>Adenocarcinoma invasor:</b> <input type="checkbox"/> Cervical <input type="checkbox"/> Endometrial <input type="checkbox"/> Sem outras especificações  <input type="checkbox"/> OUTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS: <input type="checkbox"/> PRESENÇA DE CÉDULAS ENDOMETRIAIS (NA PÓS-MENOPAUSA OU ACIMA DE 40 ANOS, FORA DO PERÍODO)
Data da Liberação <input style="width: 20%; height: 15px;" type="text"/> / <input style="width: 20%; height: 15px;" type="text"/> / <input style="width: 20%; height: 15px;" type="text"/>	Responsável pelo resultado <input style="width: 95%; height: 15px;" type="text"/>
	CNPJ (CPF) <input style="width: 95%; height: 15px;" type="text"/>