UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO

CRISTIANE DOMINICE MELO

LESÕES INTRA-EPITELIAIS E CÂNCER DO COLO DO ÚTERO EM ÍNDIAS DO ESTADO DO MARANHÃO

São Luís – MA
2012

CRISTIANE DOMINICE MELO

LESÕES INTRA-EPITELIAIS E CÂNCER DO COLO DO ÚTERO EM ÍNDIAS DO ESTADO DO MARANHÃO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Raimundo Antônio Gomes Oliveira.
Co-orientadora: Profª. Dra. Selma do Nascimento Silva

São Luís – MA
2012

Melo, Cristiane Dominice

Lesões intra-epiteliais e câncer do colo do útero em índias do estado do Maranhão/ Cristiane Dominice Melo. – São Luís, 2012.

45f.

Orientador: Prof. Dr. Raimundo Antônio Gomes Oliveira.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Maranhão, UFMA, 2012.

1. *. Epidemiologia; Neoplasias; Perfil de Saúde; Índias I. Título.*

CDU 618.14 –006(812.1)

CRISTIANE DOMINICE MELO

LESÕES INTRA-EPITELIAIS E CÂNCER DO COLO DO ÚTERO EM ÍNDIAS DO ESTADO DO MARANHÃO

A Comissão julgadora da Defesa do Trabalho Final de Mestrado em Ciências da Saúde, em sessão pública realizada no dia / / , considerou o(a) candidato(a

( ) APROVADA ( ) REPROVADA

1) Examinador _____

2) Examinador _____

3) Examinador _____

4) Presidente (Orientador)_____

“A Deus, por ter a certeza de que Ele esteve presente em todos os momentos dessa jornada e deu forças para continuar até nos momentos mais difíceis de minha vida. E ao meu filho amado, que significa a minha razão de existir e movimenta o meu mundo”

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho só foi possível graças à colaboração e contribuição de várias pessoas, a elas gostaria de expressar meus sinceros agradecimentos.

A Deus pela oportunidade da vida e por suas eternas promessas que se cumprem a cada dia em meu viver.

À minha mãe Diony Costa Dominice, muito obrigada por tudo, sei que sempre foi seu sonho, por isso lutou e se sacrificou para criar seus filhos. Sempre serei grata a você.

Ao meu pai Cândido Justino de Melo Neto, que nas horas mais difíceis desses últimos tempos você estava lá presente me apoiando.

Ao meu filho Arthur Roberto com sua alegria e seu amor suaviza tudo ao seu redor.

À minha irmã Rejane Raquel, você faz parte de tudo da minha vida, sempre companheira e dedicada.

Ao meu esposo Luís Edmundo, pelo incentivo, companheirismo e compreensão.

Ao professor Raimundo Antônio pela confiança depositada, por ter aceitado gentilmente me acompanhar na elaboração desta dissertação e ter muita paciência comigo.

À professora Selma do Nascimento Silva, que muito antes de ser minha orientadora, é minha AMIGA, pois seu incentivo desde inscrição do mestrado até a conclusão desta dissertação a ela agradeço. Sua excelência como profissional e ser humano me entusiasma a seguir em frente.

À professora Maria José Luna dos Santos da Silva idealizadora deste trabalho, seus conselhos sempre tão prudentes e tão importantes.

Ao querido Diego Arruda a quem em muitas vezes me encorajou a continuar.

À professora Heliana de Araújo Morais que se disponibilizou em vários momentos a me ajudar.

Aos amigos que de alguma forma puderam contribuir Midian, Keila, Heliana, funcionários do CEPEC.

À professora Rita Maria do Amparo Bacela Palhano por seus ensinamentos.

Ao Elton John pela contribuição no tratamento nos dados e pela paciência nas orientações estatísticas que precisei.

Ao Antônio Roberto Brandão Costa Filho, o meu muitíssimo obrigada pelo incentivo financeiro oferecido a este trabalho.

A todos os meus colegas de turma, cada um de vocês sempre será lembrado com muito carinho.

À coordenação e secretaria do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão que contribuíram para a conclusão deste trabalho.

À coordenação e equipe de enfermagem da FUNASA pela cooperação e disponibilidade na execução desta pesquisa.

Ao Laboratório Gemma Galgani pelo apoio técnico.

Às índias, protagonistas deste trabalho, sem elas não seria possível.

Para todos eles inclusive, aqueles cujos nomes não estão aqui registrados, fica os meus melhores agradecimentos pela ajuda, mas principalmente por fazer a amizade perdurar.
É disso que precisamos nestes tempos espinhosos, em que é cada vez mais difícil fazer qualquer coisa rimar com solidariedade.

“Antes de chorar sobre os limites que possui, antes de reclamar de suas inadequações, e fadar o seu destino ao fim, aceita o desafio de pousar os olhos sobre este aparente estado de fraqueza, e ouse acreditar, que mesmo em estradas de pavimentações precárias, há sempre um destino que poderá nos levar ao local onde o sol se põe tão cheio de beleza”.

Fabio de Melo

RESUMO

O câncer do colo do útero é o terceiro tipo de câncer que mais atinge as mulheres e é considerado um sério problema de saúde pública. O principal fator de risco relacionado a essa doença é o Papilomavírus Humano, no qual associado com outros fatores tem sua infecção acelerada conduzindo, assim ao desenvolvimento deste câncer. O desconhecimento acerca de questões básicas da saúde da mulher, principalmente da mulher indígena, no qual a exigüidade de investigações e a ausência de censos e de outros inquéritos regulares, aliadas precariedade dos sistemas de informação, impossibilitam que se trace de forma satisfatória o perfil epidemiológico dessa população no Brasil. Para mudar esse panorama, é imprescindível um estimulo a busca de informações exatas nesta população. Este é um estudo transversal descritivo, com objetivo de avaliar a prevalência de alterações celulares em amostras cérvico-vaginais de índias do estado do Maranhão no ano de 2011 assistidas pela FUNASA-MA. Foram coletadas 805 amostras de secreção cérvico-vaginais, cujos dados clínicos foram obtidos através da aplicação de questionário específico. A mediana de idade foi de 31 anos, variando dos 13 a 75 anos. Foram obtidos 6,4% de positividade, distribuídas em 38% de LSIL, 27% de HSIL 21% de ASC-US, 10% de ASC-H, e 4% de carcinoma de células escamosa. A distribuição das alterações celulares, por faixa etária, mostrou maior evidência de atipias na faixa etária de 21 a 30 anos com 34,62%, sendo LSIL com maior percentual de lesão 61,1%. Nas faixas de 12 a 20 anos e de 31 a 40 anos, obtivemos um percentual de 23,08% de atipias, sendo o ASC-US mais prevalente entre 12 a 20 anos com 41,6% e o HSIL com maior percentual de lesão 58,3% na faixa de 31 a 40 anos A etiologia infecciosa mais comumente identificada foi a vaginose bacteriana. Foi demonstrada uma grande variação da taxa de fecundidade, sendo que a mediana foi de 3 filhos. Em análise univariada se evidenciou como fatores de risco para diagnóstico positivo de alteração celular o hábito de ter múltiplos parceiros, ser fumante e estar realizando a primeira coleta. Pode-se concluir que o exame de Papanicolaou constitui-se num excelente método de rastreio de lesões precursoras do câncer cervical. Porém, é necessária uma ampliação e sistematização da cobertura do exame para que as índias sejam mais bem assistidas para uma prevenção eficaz.

Palavras-chave: Epidemiologia; Neoplasias; Perfil de Saúde; Índias

ABSTRACT

Cancer of the cervix is the second type of cancer that affects most women and is considered a serious public health problem. The main risk factor for this disease is related to the human papillomavirus, which is associated with other factors have accelerated their infection leading, thus the development of cancer The ignorance about basic health issues of indigenous women, in which the paucity of investigations and the absence of census and other regular surveys, allied precariousness of information systems, make it impossible to trace satisfactorily the epidemiological profile of this population in Brazil. This is a cross sectional descriptive study aimed to assess the prevalence of cellular changes in cervical smears of indians women of the state of Maranhão in 2011 assisted by FUNASA-MA. Were collected 805 samples of cervicovaginal secretions of indigenous women, whose clinical data were obtained by applying specific questionnaire. The median age was 31 years, ranging from 13 to 75 years. 6,4% were obtained positivity distributed in 21% of ASC-US, 10% ASC-H, LSIL 38%, 27% and 4% of HSIL of squamous cell carcinoma. The distribution of cellular changes by age group showed greater evidence of atypia in the age groups 21 to 30 years with 34,62%, with the highest percentage being LSIL lesions 61,1%. In the age groups 12-20 years and 31-40 years, obtained a percentage of 23,08% of atypias, and the ASC-US more prevalent in the range of 12 to 20 years with 41,6% and HSIL with the highest percentage 58,3% of injuries in the range of 31 to 40 years The most commonly identified infectious etiology was bacterial vaginosis. This study demonstrated a wide variation in the fertility rate, and the median was 3 children. In univariate analysis was evident as risk factors for positive diagnosis of cellular alteration the habit of having multiple partners, smoking, and be performing the first collection. It can be concluded that the Pap smear is an excellent method to trace lesions precursor cancer. However, it is necessary to increase the coverage and systematic examination for the Indian women are better assisted to effective prevention.

Keywords: Epidemiology; Neoplasms; Health Profile; Indies

SUMÁRIO

RESUMO..... iii
ABSTRACT vi
LISTA DE FIGURAS..... vii
LISTA DE TABELAS viii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS..... ix

1 INTRODUÇÃO 1

2 OBJETIVOS..... 12

3 CAPÍTULO I - (LESÕES INTRA-EPITELIAIS E CÂNCER DO COLO DO ÚTERO EM ÍNDIAS ESTADO DO MARANHÃO) 13

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS 29

REFERÊNCIAS 30

ANEXO A –(APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA) 36

ANEXO B –(QUESTIONARIO) 37

ANEXO C –(NORMAS DA REVISTA SAUDE PUBLICA) 38

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01. Diagrama do genoma do *Papilomavírus humano* (HPV) tipo16.....3

FIGURA 02. A infecção por *Papilomavírus humano* altera a biologia de amadurecimento epitélio escamoso.....5

FIGURA 03. Gráfico de distribuição das atipias celulares nas índias atendidas pela FUNASA-MA, no ano de 2011.....23

LISTA DE TABELAS

TABELA 01. Classificação das lesões pré-cancerosas do colo uterino.....9

TABELA 02. Distribuição das atipias celulares de mulheres indígenas por faixa etária, atendidas pela FUNASA. São Luís/MA, no ano de 2011.....24

TABELA 03. Distribuição dos resultados citológicos de indígenas de acordo com a faixa etária, atendidas pela FUNASA. São Luís/MA, no ano de 2011.....24

TABELA 04. Distribuição dos resultados citológicos de indígenas de acordo com o número de filhos, atendidas pela FUNASA. São Luís/MA, no ano de 2011.....25

TABELA 05. Análise univariada dos fatores associados aos casos com diagnósticos positivos para o câncer do colo do útero de mulheres indígenas, atendidas FUNASA. São Luís/MA, no ano de 2011.....26

ABELA 06. Análise multivariada dos fatores associados aos casos com diagnósticos positivos para o câncer do colo do útero de mulheres indígenas, atendidas pela FUNASA São Luís/MA, no ano de 2011.....26

TABELA 07. Agentes etiológicos identificados em mulheres indígenas, atendidas pela FUNASA São Luís/MA, no ano de 2011.....27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASC – US – *Atypical squamous cells of undetermined significance* (Atipias de células escamosas de significado indeterminado)

ASC – H - *Atypical squamous cells suggesting high grade* (Atipia de células escamosas não podendo excluir lesão de alto grau)

FUNASA – Fundação Nacional de Saúde

HPV – *Human Papillomavirus* (Papilomavírus Humano)

HSIL – *High-grade squamous intraepithelial lesion* (Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau)

IARC – *International Agency for Research on Cancer*

INCA – Instituto Nacional do Câncer

LSIL – *Low-grade squamous intraepithelial lesion* (Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau)

NIC – Neoplasia Intra-epitelial cervical

NIC I – Neoplasia Intra-epitelial cervical grau I

NIC II – Neoplasia Intra-epitelial cervical grau II

NIC III – Neoplasia Intra-epitelial cervical grau III

OMS – Organização Mundial de Saúde

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o câncer do colo do útero é a terceira neoplasia mais comum entre as mulheres, em geral, a taxa de mortalidade é de 52%, sendo responsável por 275.000 mortes em 2008. Aproximadamente, 88% dos casos ocorrem nos países em desenvolvimento: 53.000 na África, 31.700 na América Latina e no Caribe, e 159.800 da Ásia (FERLAY et al., 2012).

No Brasil, a estimativa de incidência aponta o câncer de colo do útero como o segundo mais comum entre as mulheres em 2012, apenas superado pelo de câncer de mama (BRASIL, 2012). Para este mesmo ano, foi estimado surgir 17.540 novos casos em todo o país, sua incidência manifesta-se a partir da faixa etária de 20 a 29 anos, cujo risco é aumentado significativamente com a idade com maior pico etário entre os 50 e 60 anos. No estado do Maranhão a estimativa é de 780 novos casos (BRASIL, 2012).

O câncer do colo uterino tem uma evolução lenta, de aproximadamente 20 anos, apresentando fases pré-invasivas (neoplasias intra-epiteliais cervicais) caracterizadas por lesões que podem progredir. Estas lesões podem ser relativamente leves, que muitas vezes não progridem ou podem até mesmo regredir; as lesões mais profundas são mais propensas a evoluir para câncer (BRASIL, 2012)

Durante estas fases pré-invasivas podem-se fazer ações preventivas eficientes que alterem o quadro epidemiológico da doença. Estas ações se fazem por meio da educação popular e envolve também o uso de tecnologias baratas de rastreamento e tratamento que pode detectar lesões cervicais precursoras antes que progrida para câncer invasivo. Desta forma, agindo precocemente, pode-se alterar a história natural do câncer do colo uterino, proporcionando a diminuição de sua morbidade e mortalidade (BURD, 2003).

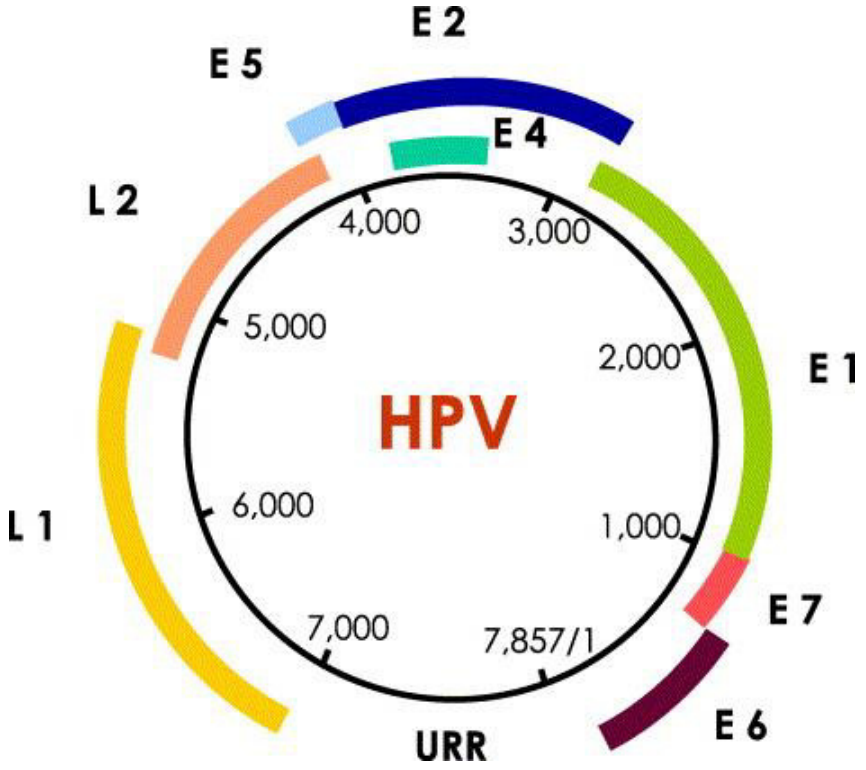
Os vírus causam aproximadamente 15% dos cânceres humanos, e destes, quase metade são atribuíveis ao *Papilomavirus humano* (HPV). Está bem estabelecido o papel do HPV como o principal fator promotor da neoplasia cervical. Entretanto, a relação do HPV com a carcinogênese depende fundamentalmente do tipo viral (alto ou baixo risco oncológico), da carga viral, de sua persistência e integração com a célula hospedeira. Embora a progressão para o câncer seja um evento raro, a alta prevalência de infecção por HPV faz com que o vírus esteja relacionado com cânceres, sendo o cervical e o câncer anogenital, os tumores malignos mais comuns. Estudos demonstram que alguns tipos de HPV foram identificados em mais de 99,7% das neoplasias cervicais estudadas (WALBOOMERS et al., 1999; ZUR HAUSEN, 1999).

Mais de 120 tipos diferentes de HPV foram identificados e aproximadamente um terço destes tipos tem como alvo as células epiteliais do trato genital. O restante infectam as células epiteliais em outros tecidos, incluindo epitélios

cutâneos. Os tipos de HPV que infectam a mucosa genital são divididos em dois grupos de acordo com seu potencial oncogênico, os de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 e 70), que são freqüentemente encontrados em cânceres do colo do útero; e os de baixo risco (6, 11, 42, 43 e 44), que também infectam os epitélios genitais, mas raramente são detectados em tumores malignos (LORINCZ et al., 1992; VILLA et al., 2006).

O HPV é o vírus sexualmente transmissível mais frequente na população geral, com a prevalência estimada em 32,1% nas mulheres jovens sexualmente ativas (VINODHINI et al., 2012). Na maioria dos indivíduos, as infecções por HPV são transitórias e assintomáticas; 70% das novas infecções se resolvem dentro de um ano e cerca de 90% desaparecem dentro de 2 anos (ZUR HAUSEN, 2009).

Segundo o International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), o papilomavirus pertence à família *Papillomaviridae*, gênero Papilomavírus e suas partículas virais são formados por um capsídeo icosaédrico (composto por 72 capsômeros), não-envelopado com cerca de 55 nm de diâmetro. Possuem um DNA circular de fita dupla, de aproximadamente 8.000 pares de base (ICTV, 2002; DE VILLIERS et al., 2004; BERNARD et al., 2010; VAN DOORSLAER et al., 2010). O genoma viral apresenta três regiões: uma região longa de controle (*LCR*), compreendendo cerca de 10% do genoma, e uma região precoce (*E* - early) que compreende seis genes *E1, E2, E4, E5, E6, E7*, sendo que as proteínas *E6* e *E7* são as principais responsáveis pela transformação e imortalização das células infectadas pelos HPVs de alto-risco, atuando na modulação de atividades de proteínas celulares que regulam o ciclo celular. O genoma viral também possui uma região tardia (*L* - late) que compreende dois genes *L1* e *L2*. A região reguladora *LCR* (*Long Control Region*) ou *URR* (*Upstream Regulatory Region*) varia de 400 a 1000 pares de bases, localizando-se entre as regiões *L1* e *E6* e contendo as sequências estimuladoras e repressoras da transcrição viral, além da sequência de origem de replicação (**FIGURA 01**). Os genes das regiões precoces permitem a transcrição viral, replicação e integração com o genoma do hospedeiro. Os genes das regiões tardias codificam duas proteínas estruturais que compõem o capsídeo viral onde o genoma do vírus fica contido. O capsídeo é composto pela proteína maior (L1) e a proteína menor (L2) (ZUR HAUSEN, 2000; STANLEY et al., 2006).



Fonte: HPV in the etiology of human cancer 2006, 24: S1-S10.

FIGURA 01. Diagrama do genoma do papilomavírus humano (HPV) tipo 16. As regiões precoces (E) e tardias (L), bem como a região reguladora URR (Upstream Regulatory Region). A região E codifica proteínas não-estruturais e a região L codifica as proteínas do capsídeo L1 e L2. Entre as proteínas E, E1 e E2 estão envolvidas na replicação viral; E4 na produção de partículas viral; e E5, E6 e E7 na imortalização e transformação celular.

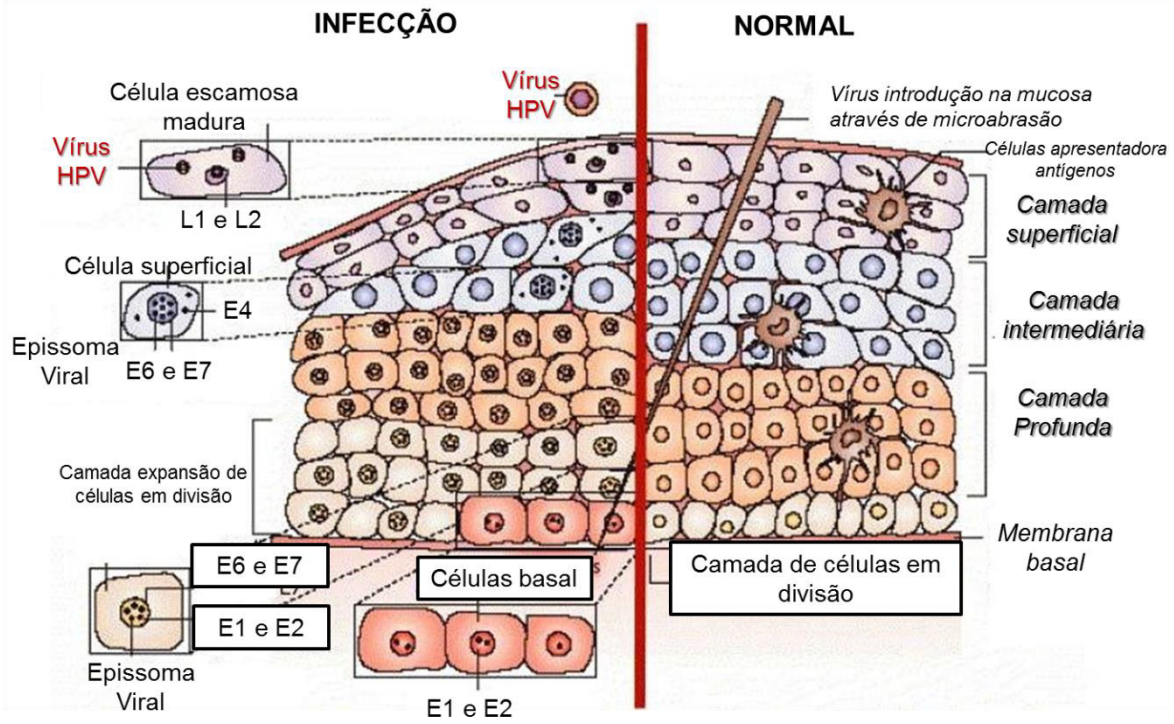
A proteína L2, cujo domínio N-terminal é altamente conservado entre a família HPV (GAMBHIRA et al, 2007; PEREIRA et al, 2009), desempenha papéis importantes na entrada do vírus nas células, no transporte dos componentes virais para o núcleo da célula hospedeira, na ligação com DNA, na formação e estabilização do cápsideo. Ele também induz uma forte resposta humoral com anticorpos neutralizadores mais do que a proteína L1 do capsideo, tornando-o um alvo atraente em potencial de uma nova geração de subunidades de vacinas de forma mais ampla para a proteção contra infecções por HPV. No entanto, a sua baixa abundância nos cápsideos limita a sua imunogenicidade (PEREIRA et al., 2009).

A proteína L1 do cápsideo viral é a principal base das vacinas atualmente comercializadas, pois contém o seu epítopo imunodominante. Esta proteína pode-se auto organizar em partículas icosaédrica semelhantes a vírus, na ausência da proteína menor do cápsideo, L2, que é no entanto necessário para o estabelecimento de infecção. As vacinas profiláticas contra o HPV são basicamente compostas pela proteína L1 do capsídeo, e algumas outras possuem combinação com a L2 formando uma estrutura, morfologicamente semelhante aos vírus, porém vazia (são destituídas de DNA), que foi denominada de partículas não infecciosas

semelhantes a vírus ou *vírus-like particles* (VLPs) (SCHILLER et al., 2000; SCHILLER et al., 2010).

O ciclo de vida do HPV é rigidamente ligado ao programa de diferenciação celular e tem a capacidade de retardar a indução de uma resposta imune eficaz durante um longo tempo. A incapacidade de conseguir a infecção em cultura de células tem dificultado estudos do mecanismo de infecção pelo HPV. Portanto, estudos sobre o processo infeccioso dependente de uma sucessão de avanços tecnológicos possibilitados pela advento da biologia molecular moderna. Estes avanços, por sua vez, permite análises sucessivamente mais sofisticadas (SCHILLER et al., 2010).

Nos dias atuais, é sabido que para ocorrer a infecção existe a necessidade de ruptura da integridade do epitélio, assim a membrana basal fica exposta (ROBERTS et al., 2007). As superfícies intactas dos epitélios aparentemente contêm padrões de sulfatação que não se ligam cápsideos do HPV. A ligação com a membrana basal pode ter sido uma evolução para promover a interação preferencial com queratinócitos basais que estão migrando através da membrana basal exposta para fechar a ferida. A interação com estas células beneficiariam o vírus porque a infecção produtiva parece ser dependente do programa completo de diferenciação terminal de queratinócitos e, portanto, a interação com os queratinócitos suprabasais não seria produtivo. A infecção destas células pode até ser prejudicial ao promover uma resposta imune mais cedo ou mais robusta ao vírus (SCHILLER et al., 2010).



Fonte: HPV vaccines Leggatt and Frazer Current Opinion in Immunology 2007, 19:232–238.

FIGURA 02. A infecção por papilomavírus humano altera a biologia de amadurecimento epitélio escamoso. O lado direito da figura ilustra normal de maturação epitélio escamoso. O lado esquerdo demonstra os sítios de expressão de proteínas estrutural (L1 e L2) e não-estrutural (E1, E2, E4, E6 e E7) do *Papilomavírus humano* e as alterações estruturais do epitélio produzido por infecção por HPV.

Há muito que se reconheceu que o HPV deve primeiro estabelecer a sua infecção no interior da camada basal do epitélio estratificado, mas o porquê disto ainda não foi bem compreendido. Em parte, essa restrição pode refletir a especificidade da expressão de receptores de entrada. No entanto, esta hipótese não poderia explicar completamente a restrição pela diferenciação da infecção por HPV, uma vez que muitos tipos de células podem ser infectadas com o HPV em cultura de células em monocamada. PYEON et al., (2009) demonstraram no seu estudo que a progressão do ciclo celular por meio das fases iniciais da mitose é crítica para que a infecção pelo HPV seja bem-sucedida. As células hospedeiras necessitam passar através da prófase para o início da transcrição dos genes de HPV encapsidado terem sucesso. Estes resultados fornecem uma razão pela qual HPVs inicialmente estabelecem infecções no compartimento basal do epitélio estratificado. Apenas o compartimento deste epitélio contém células que progridem através do ciclo celular e, portanto, é apenas nessas células que HPVs podem estabelecer a infecção.

A infecção pelo HPV tem sido demonstrada ser um passo necessário para o desenvolvimento do câncer cervical, embora não suficiente, ou seja, outros fatores também devem estar presentes contribuindo para o desenvolvimento do câncer. Entre os co-fatores estão outras doenças sexualmente transmissíveis (DST's) como *Chlamydia trachomatis* e *Trichomonas vaginalis*, tabagismo, paridade, multiplicidade de parceiros sexuais, iniciação sexual precoce, uso prolongado de contraceptivos orais, higiene íntima inadequada e imunossupressão, sendo sinalizados como co-fatores que favorecem a persistência da infecção por HPV e o risco para lesões precursoras e o carcinoma cervical (KOUTSKY, 1997; HILDESHEIM, 2002; BRASIL, 2012).

Não está bem esclarecido porque as infecções por HPV se resolvem em certos indivíduos e resultam em lesão mais grave em outros. É provável que uma menor suscetibilidade individual e outros fatores favoráveis possam desempenhar uma função protetora. A carcinogênese do colo do útero HPV induzida ocorre como um processo de múltiplas etapas. Se a infecção for causada por um HPV de alto risco, e na presença de falha do sistema imunológico para controlar e eliminar a infecção e ainda associada à presença de alguns co-fatores como, por exemplo, o tabagismo, a infecção pelo HPV pode persistir, e após o tempo, levando a instabilidade genômica suficiente à transformação neoplásica do epitélio (SNIJDERS et al., 2006).

O desenvolvimento de vacinas para a prevenção do câncer de colo do útero foi impulsionado por estudos que descreveram de forma clara a morfologia, virulência, biologia molecular e a historia natural do câncer de colo do útero. Duas

vacinas profiláticas Gardasil (Merck) e Cevarix (GlaxoSmithKline) contra os tipos HPV 6, 11, 16 e 18, foram recentemente aprovadas pelo Food and Drug Administration EUA e agem bloqueando a infecção inicial (MARKOWITZ et al., 2007). No entanto, estas vacinas não são capazes de eliminar previamente infecções existentes que conservam o potencial de evolução para o câncer. Isso ressalta a necessidade de se fazer a prevenção secundária que consiste em técnicas de rastreamentos para detecção precoce da doença. Para isso tem-se a citologia (Papanicolau), a citologia de meio liquido, a colposcopia com aplicação de ácido acético (Teste de Schiller) e lugol no colo do útero, biopsia como padrão ouro e mais recentemente teste para detecção do DNA HPV nas células do colo uterino (ZEFERINO et al., 2006).

O exame de Papanicolau é o método de triagem para as lesões da vagina e do colo do útero, realizado através da coleta de material retirado do canal endocervical e ectocervical, para posterior análise citológica das células. Para a complementação do diagnóstico, é necessária a colposcopia com biópsia dirigida das lesões, visando determinar se existem alterações celulares (BRINGHENTI et al., 2001). O rastreio citológico do câncer do colo do útero, representa um dos melhores exemplos da eficácia da prevenção secundária para o câncer, o que resultou em uma redução da morbidade e mortalidade do câncer cervical (KITCHENER et al. 2006).

Para que haja sucesso dos programas de rastreamento faz-se necessário: a extensão da população de risco atingida pelo *screening*; escolha correta das faixas etárias das mulheres para fazer o rastreamento; e da boa qualidade dos serviços oferecidos (DENNY E SANKARANARAYANAN, 2006). A compreensão da etiologia e patogenia da neoplasia escamosa do trato genital inferior aumentou nos últimos 60 anos, principalmente com o progresso dos eventos moleculares associados a essa patologia. Diante destes novos conhecimentos, os conceitos sobre esta doença mudaram ao longo do tempo.

Ao fim do século XIX, o conceito de lesões precursoras da neoplasia do colo uterino foi definido quando William, em 1888 identificou áreas de alterações epiteliais atípicas não invasivas em amostras teciduais adjacentes às neoplasias invasivas. Em 1932, o termo carcinoma in situ (CIS) foi introduzido por Broders para indicar as lesões em que as células carcinomatosas indiferenciadas ocupavam a espessura total do epitélio, sem ruptura da membrana basal. A associação entre o CIS e a neoplasia invasiva do colo uterino foi posteriormente verificada (GOMPEL e KOSS, 1997).

E ao final dos anos 50, o termo displasia foi introduzido por Reagan e colaboradores, para designar a atipia epitelial cervical intermediária entre o epitélio normal e o CIS, que depois foi dividida em três grupos – leve, moderada e severa – isto dependendo do grau de comprometimento da espessura epitelial por células atípicas (GOMPEL e KOSS, 1997)

Com o passar do tempo, se observou que do ponto de vista clínico, um sistema de classificação que dividida em classes distintas, displasia e CIS era

questionável, com o prognóstico duvidoso que, inicialmente, não tinha tratamento definido e se tornou cada vez mais arbitrário, baseado nos achados de vários estudos de seguimento com as mulheres portadoras destas lesões, se verificou, que em alguns casos de displasia regrediam, alguns persistiam e outros progrediam a CIS. Uma correlação direta com progressão e grau histológico foi observada. Sendo assim, se chegou ao consenso de que existe um único processo patológico contínuo pelo qual o epitélio normal evolui a lesões precursoras epiteliais e a neoplasia invasiva. Em 1968, Richard introduziu o termo neoplasia intraepitelial cervical (NIC), que a subdividiu em NIC 1, NIC 2 e NIC 3, para indicar uma ampla gama de atipia celular limitada a espessura do epitélio. A NIC 1 correspondia à displasia leve, a NIC 2 à displasia moderada e a NIC 3 à displasia grave e CIS (GOMPEL e KOSS, 1997; IARC, 2012)

Durante os anos 80, certas alterações anatomopatológicas como, por exemplo, as atipias coilocíticas ou condilomatosas começaram a ser associada à infecção do papilomavírus humano (HPV). Os coilócitos são células atípicas com uma cavitação ou área perinuclear no citoplasma que aponta alterações de efeito citopático ocasionados pela infecção por HPV, resultando no desenvolvimento de um sistema histológico simplificado de dois graus. Então, foi proposta uma terminologia histopatológica baseada em dois graus da doença, onde o NIC de baixo grau que abrange anormalidades compatíveis com atipia coilocítica e lesões NIC 1 e NIC de alto grau que abrange NIC 2 e 3. Sendo que, a NIC alto grau precede a da neoplasia invasiva (IARC, 2012)

Para o exame citológico, foi criado em 1988 na cidade de Bethesda, Maryland, Estados Unidos da América, um sistema de classificação das anormalidades do epitélio escamoso cervical, o Sistema Bethesda (TBS), sendo esta nomenclatura utilizada em vários países. A característica principal do TBS foi à criação do termo lesão intraepitelial escamosa (SIL) e um esquema de dois graus que compreendia lesões de baixo grau (LSIL) e alto grau (HSIL). O termo lesão foi usado para enfatizar que qualquer uma das alterações morfológicas em que se baseia um diagnóstico não identifica necessariamente um processo neoplásico. Esse sistema foi desenvolvido para uniformizar as terminologias objetivando um sistema representativo claro e com significado relevante para o clínico; com informações clinicamente importantes, uniformes e reprodutíveis entre diferentes profissionais da área, refletindo a compreensão mais atual da neoplasia cervical. A classificação de TBS combina alterações condilomatosas (HPV) planas e NIC de baixo grau (NIC 1) em LSIL, enquanto a HSIL compreende NIC mais avançada, como NIC 2 e 3. Em sua revisão em 1991 e posterior atualização em 2001, o TBS propôs a classificação do diagnóstico citológico com outras terminologias para as anormalidades do epitélio escamoso cervical: atipias celulares de significado indeterminado (ASC-US e ASC-H). Para o epitélio glandular: atipias em células glandulares sem outras especificações (SOE), atipias em células glandulares possivelmente neoplásicas (NEO) e adenocarcinoma invasor (SOLOMON e NAYAR, 2005). Na **TABELA 01**, mostramos um comparativo entra as classificações

Papanicolaou, Regan, Richart e Bethesda. Nela estão exibidas as termologias utilizadas em cada categoria e a correlação existente entre elas (SOLOMON; NAYAR, 2005; IARC, 2012).

TABELA 01. Classificação das lesões pré-cancerosas do colo uterino.

<table>
<tr><th>Papanicolaou</th><th>Reagan</th><th>Richart</th><th>Bethesda</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Classe III</td><td rowspan="2">Displasia Leve</td><td>HPV</td><td rowspan="2">LSIL</td></tr>
<tr><td>NIC I</td></tr>
<tr><td>Displasia Moderada</td><td>NIC II</td><td rowspan="2">HSIL</td></tr>
<tr><td>Displasia Grave</td><td>NIC III</td></tr>
<tr><td>Classe IV</td><td>Carcinoma ”in situ”</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Classe V</td><td>Carcinoma Invasor</td><td>Carcinoma Invasor</td><td>Carcinoma Invasor</td></tr>
</table>

Fonte: SOLOMON; NAYAR, 2005.

O objetivo do rastreio do câncer cervical é detectar estas lesões precocemente e então, removê-las por procedimentos ablativos ou excisional, interrompendo assim a progressão para doença maligna na população rastreada (STANLEY, 2008).

Mesmo com a definição, de critérios citomorfológicos para os diagnósticos de lesão escamosa e gladulares definidos no TBS, pode-se ainda verificar altas taxas de falsos negativos e a baixa concordância entre a citologia e a histológica. Diante desses fatos, houve uma busca por novas tecnologias que possam aprimorar a eficácia do rastreamento. A citologia em meio líquido é uma alternativa que parece melhorar a acurácia, porém tem um custo maior, e a interpretação do diagnostico citológico continua sendo observador-dependente, assim como no esfregaço convencional (Papanicolaou) (OBWEGESER e BRACK, 2001).

A introdução relativamente recente de testes moleculares para HPV e seus subtipos genéticos constitui uma ferramenta poderosa para os programas de prevenção do câncer cervical, mas com um custo muito alto, sendo mais utilizado em pesquisa cientifica (WHEELER, 2007).

Apesar de ter uma grande porcentagem de cura se for detectado precocemente, em países em desenvolvimento incidência desta patologia é alta, pois existem limitações de acesso aos serviços de saúde, por obstáculos socioeconômico, culturais, e geográficos, apresentando como responsável pela baixa cobertura dos exames preventivos (NOUR, 2009).

Em relação à população indígena, isso se torna mais evidente, segundo Coimbra Jr. e Santos (2000), o perfil epidemiológico dos povos indígenas no Brasil é muito pouco conhecido, isto ocorre devido à escassez de investigações, de censos e de outros inquéritos regulares e da precariedade dos sistemas de registro de informações sobre morbidade, mortalidade e cobertura vacinal, dentre outros fatores.

Em relação à saúde da mulher indígena não é diferente, atualmente existem poucas informações o que dificulta traçar um perfil epidemiológico e cria dificuldades para as ações voltadas a ela. Sabe-se, ainda, que a mulher índia tem uma realidade de vida precária, onde as condições sociais, ambientais, de higiene e de informação sobre saúde são mínimas. A também, nos dias de hoje, um maior contato dessa população com o homem não-índio (ISHAK & ISHAK, 2001; TONON et al., 2003).

Historicamente, a atuação direta das instituições públicas na política indigenista se deu inicialmente através do Serviço de Proteção ao Índio (SPI), que foi substituído a partir de 1967 pela Fundação Nacional do índio (FUNAI), uma entidade estatal criada pela ditadura militar. Ambos os órgãos tinham como atribuições a prestação de assistência aos povos indígenas nos mais diversos campos da vida social tais como saúde, educação, direitos fundiários, proteção aos conhecimentos tradicionais, desenvolvimento econômico e outros. (SANTOS et al. 2008).

No que se referem a saúde, os órgãos indigenistas enfrentaram a falta de suporte técnico e financeiro para o desenvolvimento das ações sob sua responsabilidade, o que resultou em baixa qualidade e insuficiência na assistência sanitária ofertada nas aldeias. As restrições e inadequações da política indigenista geraram um acumulo de insatisfações dos indígenas e das entidades não governamentais que se apoiavam, produzindo reivindicações por mudanças nas ações de governo (GARNELO e PONTES, 2012).

Concebida como um subsistema do Sistema Único de Saúde (SUS) foi criado em 1999, a Lei 9.836, conhecida como Lei Arouca, após a promulgação dessa lei, a Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), órgão do Ministério da Saúde, recebeu a responsabilidade de coordenar e executar as ações de saúde indígena. Essa entidade dispunha de pouco pessoal próprio para desenvolver suas tarefas; assim, optou por subcontratar municípios e organizações não governamentais para realizar ações de saúde em aldeias onde a FUNASA não contasse com rede própria. Assim a coordenação nacional do subsistema passou a ser feita pelo Departamento de Saúde Indígena (DESAI), um aspecto central nessa política é a implantação dos Distritos Sanitários Especiais Indígenas (DSEI). Caberia, ao DSEI, oferecer ações de prevenção de doenças (por exemplo, vacinação e saneamento), cuidados de saúde dirigidos a segmentos populacionais específicos, tais como o grupo materno-infantil e os idosos. (SANTOS et al. 2008).

No ano de 2010 foi publicado o decreto N° 7.336/MS, que formalizou a decisão governamental de repassar a gestão do subsistema de saúde indígena para a recém-criada Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI) que recebeu as atribuições anteriormente desenvolvidas pela FUNASA. Considerando que o

Sistema de Informação em Saúde Indígena (SIASI) registra um total de 717 postos implantados, e que existem mais de 4mil aldeias cadastradas nesse mesmo sistema, é possível concluir que persiste um grande número de aldeias sem cobertura assistencial, mesmo nível mais simples de atendimento (GARNELO e PONTES, 2012).

O Brasil, contava com cerca de 5 milhões de pessoas no início do século XVI. Hoje, a população indígena brasileira conta com cerca de 350 mil índios distribuídos entre 215 sociedades indígenas, além daqueles em áreas urbanas (FUNAI, 2011). Segundo o SIASI – Sistema de Informações da Saúde Indígena (2007), no Maranhão existe uma população de cerca de 25.730 indígenas, pertencentes aos grupos indígenas: Awa, Guaja ou Guajajara, Kanela, Krikati, Timbira ou Gavião (BRASIL, 2012).

O perfil epidemiológico desta população vem sofrendo influências ao longo dos anos em razão do aumento do contato cada vez maior, com o "branco". Essa aproximação tem dificultado a preservação dos costumes das diversas etnias diante da influência do modo de vida da população urbana. Essas mudanças aumentam significativamente os riscos à saúde desses povos (BRASIL, 2012).

BRITO et al (1996), realizou um estudo com índias da tribo Parakanã, onde revelou que 23,2% apresentaram alterações morfológicas compatíveis com infecção por HPV em esfregaços citológicos, sendo que 1,4% apresentaram neoplasia intra-epitelial cervical de grau 1 e 2 (NIC 1 e 2) e carcinoma cervical. Em outra pesquisa realizada por Taborda et al (2000), com o rastreamento do câncer do colo uterino em índias do Parque Indígena do Xingu, na região central do Brasil, observou que 3% apresentavam anormalidades citológicas pré-malignas (neoplasia intra-epitelial tipo I, II ou III); e 1% apresentava carcinoma invasor de colo. No mesmo estudo, a etiologia infecciosa mais comumente identificada foi a vaginose bacteriana, seguida de *Trichomonas vaginallis*. Em outros estudos com populações indígenas foram relatados infecções causadas por *Trichomonas vaginallis, Candida spp., Gardnerella vaginallis, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae e Papilomavírus Humano* (BOWDEN et al., 1999; ISHAK & ISHAK, 2001; TONON et al., 2003).

A vaginose bacteriana (VB) é descrito como o esgotamento de lactobacilos com um crescimento excessivo de organismos anaeróbios mistos e *Gardnerella vaginallis* (HILLIER et al., 2008). A VB é a forma mais comum de infecção entre as mulheres em idade fértil e tem sido associado com reprodutivo adverso e consequências para a saúde obstétricas, tais como a doença inflamatória pélvica, parto prematuro, baixo peso ao nascer e infecções sexualmente transmissíveis (KOUMANS et al., 2001; KOUMANS et al.,2007).

Apesar de o câncer cervical ser um importante problema de saúde no Brasil, na revisão da literatura, foram encontrados poucos estudos sobre a infecção por HPV em mulheres indígenas. Nessas mulheres, a limitada evidência de índices de lesões cervicais sugere que esse tipo de problema possa ser menor que os dados da população nacional. No entanto, tendo em vista o restrito acesso e a

pouca utilização de programas de rastreamento em populações indígenas, podem levar a uma expectativa de alta incidência e mortalidade por câncer cervical nesta população. A prática do exame colpocitológico não é realizada de forma sistematizada e periódica, constituindo estas mulheres um grupo de risco para lesões precursoras e/ou do câncer de colo de útero.

Por tudo isso, entende-se que se faz necessário um estudo a respeito da ocorrência do câncer do colo do útero nessa população, e mais especificamente entre as índias do Maranhão, uma vez que a detecção precoce é feita, estas poderão ser tratadas reduzindo assim o risco para o desenvolvimento do câncer de colo. Pretende-se, assim, com este trabalho, contribuir para um maior conhecimento sobre a epidemiologia da infecção por HPV em mulheres índias brasileiras; conhecimento este, relevante e necessário para a definição de estratégias efetivas de prevenção do câncer cervical no Brasil.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a prevalência de alterações celulares em amostras cérvico-vaginais de índias do Estado do Maranhão no ano de 2011.

2.2 Específicos

- Identificar a prevalência de lesões cervicais e câncer do colo do útero;
- Caracterizar o perfil epidemiológico das mulheres atendidas;
- Correlacionar o perfil das pacientes com os fatores de risco;
- Avaliar o perfil microbiológico.

3. CAPÍTULO

Manuscrito a ser submetido ao "Caderno de Saúde Pública" (ISSN 0102-311X).

LESÕES INTRA-EPITELIAIS E CÂNCER DO COLO DO ÚTERO EM ÍNDIAS DO ESTADO DO MARANHÃO

Cristiane Dominice Melo, Raimundo Antônio Gomes Oliveira

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde; Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Maranhão, Av. dos Portugueses, S/N, Campus do Bacanga, 65085-580, São Luís, Maranhão, Brasil.

RESUMO

O câncer do colo do útero é um problema de saúde pública e em cuja assistência oncológica está entre as mais dispendiosas no âmbito social. O perfil epidemiológico dos povos indígenas no Brasil é muito pouco conhecido. Aspectos relacionados à saúde são mais negligenciados nesta população, principalmente em relação a doenças de alto impacto social como o câncer de colo de útero. Para mudar esse panorama, é imprescindível um estimulo a busca de informações exatas sobre a incidência desta patologia nesta população. Este é um estudo transversal descritivo com o objetivo de avaliar a prevalência de alterações celulares em amostras cérvico-vaginais de índias do estado do Maranhão no ano de 2011 assistidas pela FUNASA-MA. Foram coletadas 805 amostras de secreção cérvico-vaginais de mulheres indígenas, cujos dados clínicos foram obtidos através da aplicação de questionário específico. A mediana de idade foi de 31 anos, variando dos 13 a 75 anos. Foram obtidos 6,4% de positividade, distribuídas em 21% de ASC-US, 10% de ASC-H, 38% de LSIL, 27% de HSIL e 4% de carcinoma de células escamosa. A distribuição das alterações celulares, por faixa etária, mostrou maior evidência de atipias nas faixas etárias de 21 a 30 anos com 34,62%, sendo LSIL com maior percentual de lesão 61,1%. Nas faixas etárias de 12 a 20 anos e de 31 a 40 anos, obtivemos um percentual de 23,08%, sendo ASC-US a mais prevalente na faixa de 12 a 20 anos com 41,6% e HSIL com maior percentual de lesão 58,3% na faixa de 31 a 40 anos. A etiologia infecciosa mais comumente identificada foi a vaginose bacteriana. Foi demonstrada uma grande variação da taxa de fecundidade, sendo que a mediana foi de 3 filhos. Em análise univariada se evidenciou como fatores de risco para diagnóstico positivo de alteração celular o hábito de ter múltiplos parceiros, ser fumante e estar realizando a primeira coleta. Tais dados permitiram caracterizar o perfil epidemiológico de índias na região estudada,

oferecendo subsídios para a implantação efetiva de políticas públicas direcionadas à melhoria da assistência.

Palavras-chave: Epidemiologia; Neoplasias; Perfil de Saúde; Índias

ABSTRACT

Cancer of the cervix is a public health problem and in which cancer care is among the most expensive in the social sphere. The epidemiological profile of indigenous peoples in Brazil is very little known. Aspects related to health are still most neglected in this population, principally related diseases of high social impact such as cancer of the cervix. To change this situation, is necessary a stimulus to seek exact information about the incidence of this disease in this population. This is a cross sectional descriptive study aimed to assess the prevalence of cellular changes in cervical smears of indians women of the state of Maranhão in 2011 assisted by FUNASA-MA. Were collected 805 samples of cervicovaginal secretions of indigenous women, whose clinical data were obtained by applying specific questionnaire. The median age was 31 years, ranging from 13 to 75 years. 6,4% were obtained positivity distributed in 21% of ASC-US, 10% ASC-H, LSIL 38%, 27% and 4% of HSIL of squamous cell carcinoma. The distribution of cellular changes by age group showed greater evidence of atypia in the age groups 21 to 30 years with 34,62%, being LSIL with the highest percentage of lesion 61,1%. In the age groups 12-20 years and 31-40 years, obtained a percentage of 23,08%, and ASC-US more prevalent in the range of 12 to 20 years with 41,6% and HSIL with the highest percentage 58,3% of injuries in the range of 31 to 40 years The most commonly identified infectious etiology was bacterial vaginosis. This study demonstrated a wide variation in the fertility rate, and the median was 3 children. In univariate analysis was evident as risk factors for positive diagnosis of cellular alteration the habit of having multiple partners, smoking, and be performing the first collection. These data allowed to characterize the epidemiological profile of Indians in the region studied, offering support for the effective implementation of public policies aimed at improving care.

Keywords: Epidemiology; Neoplasms; Health Profile; Indies

Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o câncer do colo do útero é o terceiro câncer mais comum nas mulheres. Em geral, a incidência é de 52% [1]. No Brasil, a estimativa de incidência aponta esta neoplasia como a segunda mais comum entre as mulheres em 2012, sendo superada apenas pelo câncer de mama [2]. Para este mesmo ano, estimaram-se surgir 17.540 novos casos em todo o país, sendo que no estado do Maranhão a estimativa é de 780 novos casos [2].

O câncer do colo uterino tem uma evolução lenta e com fase pré-invasivas bem conhecidas que levam de aproximadamente 15 a 20 anos para evoluir para o câncer propriamente dito. Estas fases pre-invasivas que também são chamadas de lesões, podem ser relativamente leve e, muitas vezes não progridem ou pode regredir; as lesões mais profundas (displasia grave) são mais propensos a evoluir para câncer [3].

O *Papilomavírus humano* (HPV) tem o papel bem definido como o principal fator promotor da neoplasia cervical. A relação do HPV com a carcinogênese depende fundamentalmente do tipo viral (alto ou baixo risco oncológico), da carga viral, de sua persistência e integração com a célula hospedeira. Embora a progressão para o câncer seja um evento raro, a alta prevalência de infecção por HPV faz com que o virus esteja relacionados com cânceres, sendo o cervical e o anogenital, entre os tumores malignos mais comuns. Estudos demonstram que alguns tipos de HPV foram identificados em mais de 99,7% das neoplasias estudadas [3,4].

Mais de 120 tipos diferentes de HPV foram identificados e aproximadamente um terço destes tipos tem como alvo células epiteliais do trato genital. Os restantes infectam as células epiteliais em outros tecidos, incluindo epitélio cutâneo. Os tipos de HPV que infectam a mucosa genital são divididos em dois grupos de acordo com seu potencial oncogênico, os de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 e 70), que são frequentemente encontrados em cânceres do colo do útero; e os de baixo risco (6, 11, 42, 43 e 44), que também infectam os epitélios genitais, mas raramente são detectados em tumores malignos [5,6]. A infecção pelo HPV é um passo necessário para o desenvolvimento do câncer cervical, entretanto não é suficiente; ou seja, outros co-fatores também devem estar presentes contribuindo para o desenvolvimento do câncer, como outras doenças sexualmente transmissíveis (*Chlamydia trachomatis* e *Trichomonas vaginalis*), tabagismo, paridade, multiplicidade de parceiros sexuais, iniciação sexual precoce, uso prolongado de contraceptivos orais, higiene íntima inadequada e imunossupressão [7,8].

O rastreamento para o câncer cervical é tradicionalmente baseado no exame do esfregaço cervical (Papanicolaou). A realização deste exame é recomendada, por organizações nacionais e internacionais de saúde, e o mesmo consiste no esfregaço de células descamadas esfoliadas da parte

externa (ectocérvice) e interna (endocérvice) do colo do útero, para todas as mulheres que já tenham iniciado a atividade sexual. Além disso, é o exame é indolor, barato, eficaz e pode ser realizado por profissional da saúde habilitado, sem que haja uma infraestrutura sofisticada [9]. E ainda hoje, o rastreio citológico do câncer de colo do útero, representa um dos melhores exemplos de eficácia para prevenção secundária deste câncer, o que resultou em uma redução da morbidade e mortalidade [10]. Entretanto, para a complementação do diagnóstico, é necessária a colposcopia com biópsia dirigida das lesões, visando determinar se existem alterações celulares [11].

Apesar do câncer uterino de ser uma doença de fácil prognóstico principalmente na fase inicial, a taxa de mortalidade em países subdesenvolvidos é alta. Este câncer é um grande problema de saúde publica no Brasil, ele afeta principalmente pessoas de baixa classe econômica, muita das vezes é a falta de informação, que leva o desenvolvimento dessa neoplasia.

Em relação à população indígena isso se torna mais evidente, segundo Coimbra Jr. e Santos (2000), o perfil epidemiológico dos povos indígenas no Brasil é muito pouco conhecido, isto ocorre devido à escassez de investigações, de censos e de outros inquéritos regulares e da precariedade dos sistemas de registro de informações sobre morbidade, mortalidade e cobertura vacinal, dentre outros fatores[12].

No que tange a saúde reprodutiva da mulher indígena não é diferente, os poucos estudos disponíveis dificultam traçar um perfil epidemiológico e cria dificuldades para as ações voltadas a ela. Sabe-se, ainda, que a mulher índia tem uma realidade de vida precária, onde as condições sociais, ambientais, de higiene e de informação sobre saúde são mínimas. Há também, nos dias de hoje, um maior contato dessa população com o homem não-índio [13, 14].

Nos estudos realizados, revelam um quadro alarmante, marcado por elevadas prevalências de doenças as sexualmente transmissíveis, lesões ginecológicas de etiologia variada, mastopatias, algumas de queixas generalizadas de dores do baixo ventre, dispareunia e leucorreia[15].

A população indígena, no Brasil, contava com cerca de 5 milhões de pessoas no início do século XVI. Hoje, a população indígena brasileira conta com cerca de 350 mil índios distribuídos entre 215 sociedades indígenas, além daqueles em áreas urbanas[16]. No Maranhão, segundo o SIASI – Sistema de Informações da Saúde Indígena existe uma população de cerca de 25.730 indígenas, pertencentes aos grupos indígenas: Awa, Guaja ou Guajajara, Kanela, Krikati, Timbira ou Gavião, cujo perfil epidemiológico e sanitário vem sofrendo influências ao longo dos anos em razão do aumento do contato cada vez maior, com o “branco” [17].

Dentre os poucos estudos, temos o de Brito et al (1996)[18], realizado com índias da tribo Parakanã, e que revelou 23,2 % de alterações morfológicas compatíveis com infecção por HPV em esfregaços citológicos, sendo que 1,4%

apresentaram neoplasia intra-epitelial cervical de grau 1 e 2 (NIC 1 e 2) e carcinoma cervical. Já Taborda et al (2000)[19], no rastreamento do câncer do colo uterino em índias do Parque Indígena do Xingu, na região central do Brasil, observou que 3% apresentavam anormalidades citológicas pré-malignas (neoplasia intra-epitelial tipo I, II ou III); e 1% apresentava carcinoma invasor de colo, sendo associada mais frequentemente a infecções como a vaginose bacteriana, seguida de *Trichomonas vaginallis*. Em outros estudos com populações indígenas foram relatadas infecções causadas por *Trichomonas vaginallis*, *Candida* spp., *Gardnerella vaginallis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Papilomavírus Humano* [13,14].

Levando em consideração a escassez de dados consolidados e disponíveis para consulta pública relacionados à saúde das mulheres índias, despertou-se então a necessidade de desenvolver este estudo, sendo inédito no estado do Maranhão que tem como objetivo de avaliar a prevalência de alterações celulares em amostras cérvico-vaginal de índias do estado do Maranhão no ano de 2011, incluindo o perfil obstétrico e as características do estilo de vida das indígenas que podem induzir ao desenvolvimento de lesões ou câncer cervical. Outro interesse pela pesquisa é que esta poderá conduzir a melhorias nos programas de saúde e prevenção do câncer aplicados entre as mulheres dessas tribos.

Métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão – UFMA, processo nº 005705/2009-60, parecer no 153/10 data 05/03/2010.

Trata-se de um estudo transversal e descritivo. As informações foram obtidas a partir da análise das amostras cérvico-vaginais e de dados contidos nos questionários aplicados durante a anamnese de mulheres indígenas. As análises e os resultados dos exames de Papanicolaou foram determinados no Laboratório de Citologia Clínica do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Maranhão, onde os referidos questionários encontram-se arquivadas. O período de realização desta pesquisa abrange os meses de janeiro a dezembro de 2011. A amostra foi constituída por mulheres indígenas pertencentes a várias tribos do estado do Maranhão, entre as quais *Guajajaras*, *Krikatis* e *Kanelas*. Estas tribos encontram-se distribuídos em vários municípios do Maranhão. Os *Guajajaras* nos municípios de Amarante Maranhão, Arame, Barra do Corda, Bom Jardim, Bom Jesus das Selvas, Grajaú, Itaipava do Grajaú, Jenipapo dos Vieiras. Os *Krikatis*- Montes Altos e os *Kanelas*- Fernando Falcão

Foram incluídas mulheres indígenas que aceitaram participar da pesquisa. Foram excluídas do estudo indígenas histerectomizadas ou aquelas cuja coleta foi apenas do canal vaginal.

As variáveis independentes encontram no questionário em anexo. A variável dependente foi considerada pela presença de atipias no esfregaço do colo uterino. Os critérios utilizados para a classificação dos resultados citológicos seguiram as normas do *Sistema Bethesda 2001*.

As análises estatísticas das variáveis qualitativas são apresentadas por meio de frequências e porcentagens, as variáveis quantitativas foram testadas quanto a normalidade (teste de Shapiro-wilk) e são expressas em mediana (valor máximo - valor mínimo). Para verificar a associação das variáveis qualitativas foi utilizado o teste exato de Fisher e a regressão logística univariada e multivariada. Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5%. O processamento e análise dos dados foram realizados no *Stata 10.0* (Stata Corporation, CollegeStation, Texas, USA).

Resultados

A idade mediana foi de 31 anos variando de 13 a 75 anos. Das 805 amostras, a taxa de positividade para alterações citológicas foi de 6,4% (52/805). Sendo distribuídos em ordem decrescente de percentual, 38% (20/52) de LSIL, 27% (14/52) de HSIL, 21% (11/52) de ASC-US, 10% (5/52) de ASC-H, e 4% (2/52) de carcinoma escamoso (CA) (Gráfico 1).

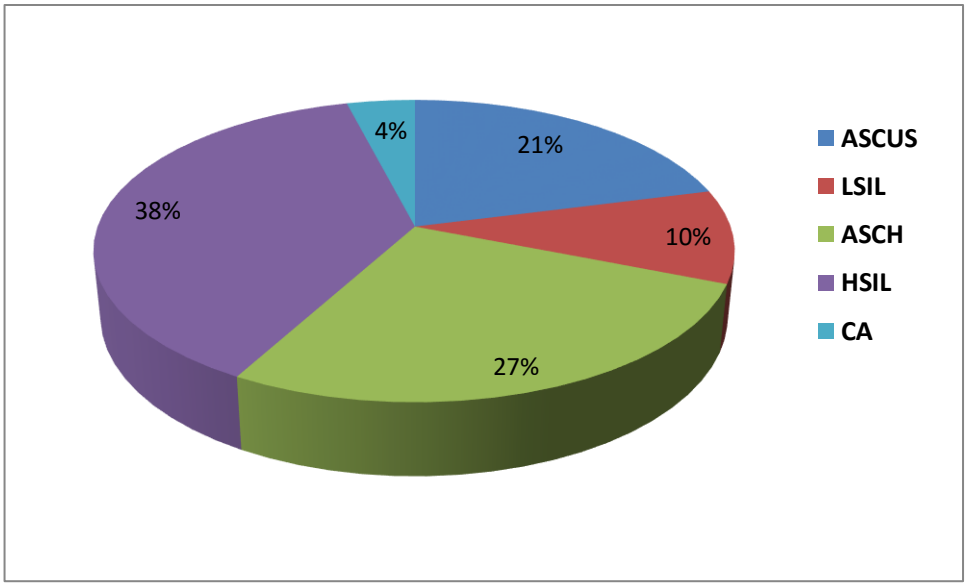


FIGURA 3. Distribuição das atipias celulares nas índias atendidas pela FUNASA-MA, no ano de 2011.

A distribuição das alterações celulares de esfregaços cérvico-vaginais, por faixa etária, mostrou maior evidência de atipias na faixa etária de 21 a 30 anos com 34,61% (18/52), sendo que a atipia com maior percentual nessa faixa foi de LSIL com 61,1% (11/20). Nas faixas etárias de 12 a 20 anos e de 31 a 40 anos, obtivemos um percentual de 23,08% (12/52) de atipias, sendo o ASC-US mais prevalente entre 12 a 20 anos com 41,6% (5/12) e na faixa etária de 31 a 40 anos, o HSIL com maior percentual de lesão 58,3% (7/12) (**Tabela 1**), porém não houve diferença significativa entre essas faixas etárias em relação às atipias celulares (**Tabela 2**).

Tabela 1. Distribuição das atipias celulares de mulheres indígenas por faixa etária, atendidas pela FUNASA-MA, no ano de 2011.

IDADE (Anos)	ATIPIAS										TOTAL	
	ASC-US		LSIL		ASC-H		HSIL		CA			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
12 a 20	5	41,6	7	58,3	0	0	0	0	0	0	12	23,07
21 a 30	2	11,1	11	61,1	3	16,6	2	11,1	0	0	18	34,61
31 a 40	3	25	1	8,3	1	8,3	7	58,3	0	0	12	23,07
41 a 50	1	25	0	0	1	25	2	50	0	0	4	7,7
51 a 60	0	0	1	100	0	0	0	0	0	0	1	1,92
61 a 70	0	0	0	0	0	0	1	100	0	0	1	1,92
> 70	0	0	0	0	0	0	2	50	2	50	4	7,7
TOTAL	11	21,1	20	38,4	5	9,6	14	27	2	3,8	52	99,9

Tabela 2. Distribuição dos resultados citológicos das indígenas de acordo com a faixa etária atendidas pela FUNASA-MA, no ano de 2011.

VARIÁVEL	Total (805)		Amostragem				*p-valor
			Casos negativos (753)		Casos Positivos (52)		
	n	%	n	%	n	%	
IDADE (Anos)							
12 a 20	143	17,76	131	17,40	12	23,08	
21 a 30	251	31,18	233	30,94	18	34,62	
31 a 40	189	23,48	177	23,51	12	23,08	
41 a 50	109	13,54	105	13,94	4	7,69	0,565
51 a 60	39	4,84	38	5,05	1	1,92	
61 a 70	59	7,33	56	7,44	3	5,77	
> 70	15	1,86	13	1,73	2	3,85	

*X^2=Quiquadrado

A maioria das pacientes (31,68%) tinha mais de 7 filhos, relacionando ao número de filhos e os casos de alterações celulares a diferença de proporção se mostrou significante, destacando-se que na faixa de 5 a 6 filhos a prevalência de casos positivo foi quase duas vezes maior (28,85 %x 14,87%) e

nas mulheres com mais de sete filhos essa proporção se inverteu, prevalecendo o percentual maior nos casos negativos (33,07% x 11,54%). A associação demonstrada nessa análise preliminar (**Tabela 3**) foi descartada quando se realizou a regressão logística tanto univariada como multivariada (**Tabela 4 e 5**).

Tabela 3. Distribuição dos resultados citológicos das indígenas de acordo com a faixa etária atendidas pela FUNASA-MA, no ano de 2011.

VARIÁVEL	Total (805)		Amostragem				*p-valor
			Casos negativos (753)		Casos Positivos (52)		
	n	%	n	%	n	%	
Número de Filhos							
0	57	7,08	52	6,91	5	9,62	
1 a 2	196	24,35	183	24,30	13	25,00	
3 a 4	170	21,12	157	20,85	13	25,00	0,007
5 a 6	127	15,78	112	14,87	15	28,85	
≥7	255	31,68	249	33,07	6	11,54	

*X^2=Quiquadrado

Tabela 4. Análise univariada dos fatores associados aos casos com diagnóstico positivos para o câncer do colo do útero de mulheres indígenas, atendidas pela FUNASA São Luís/MA, 2011.

Variáveis	Total (805)		Negativos (753)		Positivos (52)		RP (IC 95%)	P-valor*
	n	%	n	%	n	%		
Idade (anos)	31 (13 ; 75)		31 (14 ; 75)		28 (13; 74)		0,70 (0,39 - 1,23)	0,218
Número de Filhos	3 (0 ; 13)		3 (0 ; 13)		4 (0 ; 10)		0,98 (0,88 - 1,08)	0,733
Múltiplos parceiros								
Não	589	93,34	550	94,34	39	81,25	-	0,001
Sim	42	6,66	33	5,66	9	18,75	3,84 (1,71 - 8,60)	
Vida sexual								
Não ativa	60	8,16	57	8,35	3	5,77	-	0,516
Ativa	675	91,84	626	91,65	49	94,23	1,48 (0,44 - 4,92)	
Fuma								
Não	472	89,06	440	90,72	32	71,11	-	<0,001
Sim	58	10,94	45	9,28	13	28,89	3,97 (1,94 - 8,11)	
Anticoncepcional								
Não	173	89,64	161	89,94	12	85,71	-	0,619
Sim	20	10,36	18	10,62	2	14,29	1,49 (0,30 - 7,19)	
Primeira Coleta								
Não	364	57,50	351	60,00	13	27,08	-	<0,001
Sim	269	42,50	234	40,00	35	72,92	4,03 (2,09 - 7,79)	

IC-intervalo de confiança; **RP –** Razão de Prevalência *Regressão Logística

Tabela 5. Análise multivariada dos fatores associados aos casos com diagnóstico positivos para o câncer do colo do útero de mulheres indígenas, atendidas pela FUNASA São Luís/MA, 2011.

VARIAVÉIS	RP	IC (95%)	*p*-Valor
Idade (Anos)	0,98	0,95-1,01	0,280
Número de filhos	1,05	0,91-1,21	0,427
Múltiplos parceiros (Sim vs Não)	3,21	1,28-8,05	0,012
Primeira coleta (Sim vs Não)	3,28	1,57-6,81	0,001
Fuma (Sim vs Não)	4,03	1,82-8,90	0,001

IC-intervalo de confiança; **RP –** Razão de Prevalência *Regressão Logística

Os dados epidemiológicos expostos na **Tabela 4** demonstraram uma grande variação da taxa de fecundidade, sendo que mediana foi de 3 filhos. Também foram observadas mulheres sem filhos e outras com até 13 filhos. Não houve associação entre o número de filhos e o diagnóstico de atipias celulares na análise univariada (**Tabela 5**), o que é justificável pela grande variação dessa taxa nos grupos. Entre as índias com diagnóstico positivo para atipias celulares e os casos negativos não se observou relação estatística da atividade sexual (91,65% vs 94,23%), uso de anticoncepcional (10,62% vs 14,29%), e idade (mediana de 31 anos vs 28 anos).

Na análise uni variada foram evidenciados como fatores de risco para alteração celular o hábito de ter múltiplos parceiros, ser fumante e estar realizando a primeira coleta. O risco estimado aumentou em 3,84 vezes nas pacientes com múltiplos parceiros, aumentando em 3,97 vezes nas pacientes fumantes e 4,03 vezes nas pacientes que realizavam a primeira coleta. A avaliação conjunta dessas variáveis em análise ajustada para a idade e número de filhos (**Tabela 6**) confirmou que essas variáveis fazem parte do grupo de risco para diagnóstico positivo de atipias celulares. No modelo final o risco aumentou em 3,21 vezes quando a presença de múltiplos parceiros, em 3,28 vezes quando o exame era a primeira coleta, e em 4,03 vezes para pacientes fumantes.

A etiologia infecciosa mais comumente identificada foi a vaginose bacteriana 38,13% (307/805). Vale ressaltar que 42,30% (22/52) das mulheres que apresentaram alterações citológicas estavam com *Gardnerella vaginallis* (Tabela 6).

Tabela 6. Agentes etiológicos identificados em mulheres indígenas, atendidas pela FUNASA. São Luís/MA, 2011.

Microbiota	Casos negativos (753)		Casos Positivos (52)		Total	
	n	%	n	%	n	%
Lactobacilar	164	21,78	6	11,54	170	21,12
Gardnerella vaginallis	285	37,84	22	42,30	307	38,13
Candida sp	30	3,98	1	1,92	31	3,85
Trichomonas vaginallis	9	1,20	0	0	9	1,11
Chlamidia tracomatis	1	0,13	0	0	1	0,12
Flora Mista	246	32,67	17	32,70	263	32,7
Flora escassa	18	2,40	6	11,54	24	3
TOTAL	753	100	52	100	805	100

Discussão:

O câncer do colo uterino é apontado como responsável por 23% das neoplasias malignas em mulheres no Brasil[2]. Existe uma fase pré-clínica (sem sintomas) do câncer do colo do útero, em que a detecção de lesões precursoras (que antecedem o aparecimento da doença) pode ser feita através do exame preventivo (Papanicolaou). Quando diagnosticado na fase inicial, as chances de cura do câncer cervical são de 100% [2]. Segundo Bethesda, o número total de casos alterados diagnosticados sugere corresponder a 4 a 6% do total de casos avaliados. Taborda et al. (2000)[19], demonstrou uma prevalência de 4% de exames alterados nas indígenas do Parque Xingu. Em nosso estudo, foi encontrado um percentual de positividade de 6% que está de acordo com dados encontrados em publicações nacionais e internacionais. Fazendo um comparativo entre mulheres índias e não índias, Pla et al. [28] demonstraram que existe diferença de percentual de positividade, devido a dificuldade de acesso das mulheres índias aos serviços de saúde.

O início precoce da atividade sexual, primiparidade precoce, associada à multiparidade, e multiplicidade de parceiros, além da presença de DST, figuram entre os principais fatores de risco identificados por diversos estudos epidemiológicos [3,5,7]. A esses fatores de risco somam-se, como agravantes, a precariedade de condições socioeconômicas e as dificuldades de acesso aos serviços de saúde. Nas populações indígenas brasileiras, além dos fatores de risco acima apontados, são deficitários os programas específicos para esta população de rastreamento e diagnóstico, o que dificulta o tratamento na fase pré-clínica da doença.

Segundo o Ministério da Saúde, a incidência de câncer do colo do útero se inicia na faixa etária de 20 a 29 anos, e o risco aumenta rapidamente, até atingir seu pico, geralmente na faixa etária de 45 a 49 anos. Neste estudo, constatou-se que o maior índice de positividade encontrado entre as indígenas compreendeu a faixa de 21 a 30 anos com um percentual de 34,62%. Portanto, os dados mostrados concordam com a literatura e confirmam que as mulheres mais jovens apresentam maior prevalência de lesões intraepiteliais iniciais, mas não em fase de câncer, quando comparadas com mulheres em idade mais avançada. De acordo com vários estudos [22,23], isso se deve ao início precoce da vida sexual, a maior frequência de atividade sexual, rotatividade de parceiros e fragilidade da cérvice uterina no início da vida sexual.

Analisando a distribuição das alterações citológicas cervicais pelo total das pacientes acometidas de atipia celular foi evidenciado que a mais frequente foi a LSIL com 2,48%. Brito et al. [18], os autores encontraram 1,4% dessa lesão. Esses resultados são semelhantes ao estudo de Taborda et al. [19], onde os autores encontraram 1,18% de LSII e diferem dos estudos realizados por Mendes[25], Pereira[26] e Rodrigues e Marques[27], onde os pesquisadores encontraram percentuais maiores, com 2,12%, 5,7% e 9,08% respectivamente.

Estes percentuais se mostram variáveis, pois estão relacionados com as diversas características populacionais das tribos indígenas estudadas. Para as lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau (HSIL), nossos resultados apresentaram 1,74% de HSIL. Os pesquisadores Rodrigues e Marques[27] e Mendes[25], encontraram 3,62% e 3,30%, respectivamente. Esses resultados diferem dos apresentados nos estudos de Taborda et al. [19], Brito et al. [18], onde foram encontrados 1,64% e 1,4% respectivamente. Essa diferença pode ser explicada pelas idades das populações estudadas.

Em sua pesquisa, Caprara et al.[24] mostraram uma diminuição progressiva da prevalência de LSIL com o avanço da idade. Por outro lado, neste mesmo estudo, foi demonstrado maior frequência de HSIL, na faixa etária acima de 49 anos, o que é concordante com os resultados do nosso trabalho. Quanto às características relacionadas ao estilo de vida, os maiores fatores de riscos evidenciados neste estudo foram: terem múltiplos parceiros, fazerem uso do tabaco e a ausência de rotina na realização do exame preventivo.

Considerando as características relacionadas ao perfil obstétrico foi constatada a multiparidade com número de filhos igual ou superior a 3. Diversos estudos já realizados confirmam a associação dessas variáveis com as atipias estudadas, porém se sugere que os resultados sejam maiores que os obtidos, principalmente em relação à variável múltiplos parceiros considerando a cultura e estilo de vida das indígenas. Em relação ao perfil microbiológico, a vaginose bacteriana se mostrou com elevada prevalência tanto nos casos negativos, representando 37,84%, como nos casos positivos, com 42,30%. Estes dados são compatíveis com o estudo de Tarborda et al.[16], onde esta etiologia infecciosa foi mais comumente encontrada nas indígenas do Parque Indígena do Xingu.

Desta forma, definir padrões epidemiológicos generalizáveis ou construir indicadores de saúde que consigam englobar a enorme diversidade existente entre as populações nativas brasileiras é desaconselhável para ampliar o conhecimento cientifico e para avaliar melhor as estratégias adotadas para esta população.

Referências

1. FERLAY J, BRAY F, PISANI P, PARKIN DM. Globocan 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide IARC *CancerBase* No. 10 Disponível: http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp. Acessado no dia 15 de out de 2012

2. BRASIL. Ministério da Saúde. INCA. *A epidemiologia do câncer e morbidade no Brasil, 2010***.** Disponível em: http://www.inca.com.br. Acesso em: 10 dez. 2011.

3. BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância, Instituto Nacional de Câncer. *Falando sobre o câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2002.* Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/falando_cancer_colo_utero.pdf. Acessado em 20 de set de 2012.

4. ZUR HAUSEN, H. Viruses in human cancers. *European Journal of Cancer* 35: 1878–1885, 1999.

5. LORINCZ, A.T. Human papillomavirus infection of the cervix relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstetrics & Gynecology*. 79, 328–337, 1992.

6. VILLA, L. L.; AULT, K.A.; GIULIANO, A.R. et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine*, 24: 5571-5583, 2006.

7. KOUTSKY L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *American Journal of Medical* 102(5A):3–8, 1997.

8. MOTTA, E.V.; FONSECA, A.M.; BAGNOLI, V.R. et al. Colpocitologia em ambulatório de ginecologia preventiva. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 47(4):302-310, 2001

9. MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Controle dos Cânceres do Colo do Útero e de Mama. n.13, 2006

10. BRINGHENTI, M. E. Z. et al. HPV na gênese de lesões cérvico-uterinas-Métodos diagnósticos (Citopatologia – Tipagem viral). *Revista Brasileira de Análises Clínicas,* v. 33, n. 3, p. 117-120, 2001.

11. KITCHENER HC, CASTLE PE, COX JT.. Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine* 24:S3/63– S3/70, 2006.

12. COIMBRA Jr., C. E. A. & SANTOS, R. V. Saúde, minorias e desigualdade: algumas teias de inter-relações, com ênfase nos povos indígenas no Brasil. Ciência & Saúde Coletiva, 5(1): 125-132, 2000.

13. ISHAK MOG, ISHAK R. O impacto da infecção por Chlamidia em populações indígenas da Amazônia brasileira. *Cadernos de Saúde Pública* 17:385-396, 2001.

14. TONON AS, PICCONI MA, ZINOVICH JB, NARDARI W, MAMPAEY M, BADANO I, DI LELLO F, GALUPPO JÁ, ALONIO LV, TEYSSIE AR. Human

papillomaviurs cervical infection in Guarani Índias from the rainforest of Missiones, Argentina**.** *International Journal of infectious Diseases*; 10:2-7, 2003.
15. COIMBRA JR, CEA; GARNELO, L. Questões de saúde reprodutiva da mulher indígena no Brasil. Universidade Federal de Rondônia. Porto Velho. (documento de trabalho n.7), 2003.
16. FUNAI - Fundação Nacional do Índio. *Etnias indígenas*. Disponível em www.funai. gov.br/mapas/etnia/etn_ma.htm. Acessado em 08/12/2011.
17. BRASIL. Ministério da Saúde. FUNASA. Relatório de Gestão-MA-2007. Disponível em: http://www.funasa.gov.br/site/wp-content/uploads/2011/10/RELATORIO-DE-GESTAO-MA-2007.pdf. Acessado em: 17 de out de 2012.
18. BRITO EB, MENEZES RC, MARTINS SI, BASTOS MG, SOUZA A. Estudo preliminar para detecção de cérvico-vaginites e lesões precursoras do câncer de colo uterino, em índias da tribo Parakanã. *Revista da Associação Médica Brasileira* v. 42, p:11- 15, 1996
19. TABORDA W. C. et al. Rastreamento do câncer de colo uterino em índias do Parque Indígena do Xingu, Brasil central. *Revista Panamericana de Salud Pública / Pan American Journal of Public Health*,; 7:92-96, 2000.
20. BOWDEN F. J. et al. Estimating the prevalence of Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and human papillomavirus infection in indigenous women in northen Australia. *Sexually Transmitted Infections*. 75:431-434, 1999.
21. SOLOMON D, NAYAR R. *Sistema Bethesda para citopatologia cervicovaginal: definições, critérios e notas explicativas*, 2 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.
22. BASEMAN JG, KOUSTSKY LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal Clinica Virology*, 32:16-24,2005.
23. KAHN JA, LAN D, KAHN RS. Sociodemographic factores associated with high-risk human papillomavirus infection. Obstetric Gynecology, 110:87-95, 2007.
24. CAPRARA, L.; MONARI, F.; DE BIANCHI, PS. ASCUS in screening. *Pathologica*, 93(6):645-450, 2001.
25. MENDES ECS. Prevalência de câncer de cérvice uterina e suas lesões precursoras em população indígena do Estado do Pará. *Revista Paraense de Medicina*. 18(1):11-8, 2004.
26. PEREIRA JC, GANASSIN FMH, OLIVEIRA RD, RENOVATO RD, WATANABE EAMT. Morbidade por câncer de colo uterino em mulheres de reserva indígena no Mato Grosso do Sul. *Cogitare enferm.*16(1):127-33, 2011.
27. RODRIGUES D, ESCOBAR E, CORRÊ A, MARQUES R. Prevalência do câncer Cérvico-Uterino em Mulheres Indígenas Suruí e Cinta Larga, Rondônia, Brasil, 2004. http://www.unir.br/html/pesquisa/Pibic_XIV/pibic2006/arquivos/Areas/Vida%20e%20Saude/html/Daiana%Evangelista.html acesso em 10 de set de 2012.

28. SOLÉ PLA MA, CORRÊA FM, CLARO IB, SILVA MAF, DIAS MBK, BORTOLON PC. Análise Descritiva do Perfil dos Exames Citopatológicos do Colo do Útero Realizados em Mulheres Indígenas e Não Indígenas no Brasil, 2008-2011. *Revista Brasileira de Cancerologia,* 58(3): 461-469, 2012.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo teve como finalidade avaliar a prevalência das alterações celulares cervico-vaginais e câncer do colo do útero utilizando como método de rastreamento o Papanicolaou. As técnicas de citologia disponíveis resultam em diversas classificações e estimativas de prevalência do HPV. Estudos de prevalência demonstram que a infecção pelo HPV é necessária, mas não é causa suficiente, para a ocorrência do câncer do colo do útero. As baixas coberturas do exame de rastreamento e modificações na exposição aos fatores de risco para infecção pelo HPV têm sido descritos nas análises da situação epidemiológica do câncer do colo do útero. A falta de resultados sistematizados sobre a magnitude desse problema impõe limitações para o planejamento das ações de vigilância e controle. Num país de grandes dimensões e diversidade socioeconômica e cultural, é razoável assumir que as populações de mulheres apresentem riscos diferentes para os fatores associados à infecção pelo HPV. Esse fato aponta, a necessidade de estimular pesquisas que identifiquem as prevalências dos tipos de HPV, considerando outros estados e regiões no País e a heterogeneidade nas estimativas que pode estar presente em função das diferenças populacionais regionais.

O próximo passo desta pesquisa é aprofundar os resultados, utilizando métodos mais sensíveis com técnicas de biologia molecular. O conhecimento da distribuição dos tipos de HPV entre mulheres, especialmente em áreas economicamente carentes e de difícil acesso a serviços de saúde, como é o caso da população em estudo nesta pesquisa, cria a pespectiva de identificar os grupos de maior vulnerabilidade e risco para a doença, e assim avançar em estratégias para sua prevenção e controle. Isto é essencial para promover ações de vigilância do câncer do colo do útero que devem considerar tais diversidades, e as decisões devem ser tomadas levando em conta o contexto regional e a capacidade resolutiva da atenção à saúde. A ampliação da cobertura do rastreamento com garantia de tratamento e seguimento adequado criará sem dúvida um cenário mais otimista.

REFERÊNCIAS

BERNARD, H.U., BURK, R.D., CHEN, Z., VAN DOORSLAER, K. AND HAUSEN, Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. **Virology** 401, 70–79. 2010

BORGES, S. C. V.; MELO, V. H.; MORTOZA, G. J. et al. Taxa de detecção do papilomavírus humano pela captura híbrida II, em mulheres com neoplasia intra-epitelial cervical. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, RJ, v. 26, n. 2, p. 105-110, 2004.

BOWDEN F. J. et al. Estimating the prevalence of Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and human papillomavirus infection in indigenous women in northen Australia. **Sexually Transmitted Infections**; 75:431-434, 1999.

BRAGA MDS, NODA SN. **A percepção indígena sobre saúde e doença nas experiências de imunização**. Disponível em: http://nerua.inpa.gov.br/NERUA/ 05.htm. Acessado em 08/06/2011.

BRASIL. Ministério de da Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância, Instituto Nacional de Câncer. **Falando sobre o câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2002**. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/falando_cancer_colo_utero.pdf. Acessado em 20/09/2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. INCA. **A epidemiologia do câncer e morbidade no Brasil, 2010.** Disponível em: http://www.inca.com.br. Acessado em: 10/12/ 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. FUNASA. **Relatório de Gestão-MA-2007.** Disponível em : http://www.funasa.gov.br/site/wp-content/uploads/2011/10/RELATORIO-DE-GESTAO-MA-2007.pdf. Acessado em: 17/10/2012.

BRINGHENTI, M. E. Z. et al. HPV na gênese de lesões cérvico-uterinas-Métodos diagnósticos (Citopatologia – Tipagem viral). **Revista Brasileira de Análises Clínicas,** v. 33, n. 3, p. 117-120, 2001.

BRITO EB, MENEZES RC, MARTINS SI, BASTOS MG, SOUZA A. Estudo preliminar para detecção de cérvico-vaginites e lesões precursoras do câncer

de colo uterino, em índias da tribo Parakanã. **Revista da Associação Médica Brasileira** v. 42, p:11- 15, 1996.

BURD, E.M. Human papillomavirus and cervical cancer. **Clinical Microbiology Reviews**, 16 (1): 1-17, 2003.

COIMBRA Jr., C. E. A. & SANTOS, R. V. Saúde, minorias e desigualdade: algumas teias de inter-relações, com ênfase nos povos indígenas no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, 5(1): 125-132, 2000.

DALSTEIN, V., S. MERLIN, C. BALI, M. SAUNIER, R. DACHEZ e C. RONSIN. Analytical evaluation of the PapilloCheck test, a new commercial DNA chip for detection and genotyping of human papillomavirus. **Journal of Virological Methods** . 156(1-2):77- 83, 2009.

DE VILLIERS, E.-M., C. FAUQUET, T. R. BROKER, H.-U. BERNARD, and H. ZUR HAUSEN. Classification of papillomaviruses. **Virology** 324: 17-27, 2004.

DENNY L, QUINN M, SANKARANARAYANAN R. Chapter 8: Screening for cervical cancer in developing countries. **Vaccine**, 24:S3/71-7, 2006.

DOORBAR J. Molecular biology of human papilomavirus infection and cervical cáncer. **Clinical Science**, 110: 525-41, 2006.

FERLAY J, BRAY F, PISANI P, PARKIN DM. Globocan 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide IARC **CancerBase** No. 10 http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp. Acessado no dia 15 de nov de 2012

FUNAI - Fundação Nacional do Índio. **Etnias indígenas**. Disponível em www.funai. gov.br/mapas/etnia/etn_ma.htm Acessado em 08 de nov de 2011.

LUIZA GARNELO; ANA LÚCIA PONTES (ORG.) Saúde Indígena: uma introdução ao tema. **Serie vias dos Saberes** n. 5, - Brasilia: MEC-SEDACI, 2012.

GAMBHIRA, R., KARANAM, B., JAGU, S., ROBERTS, J.N., BUCK, C.B., BOSSIS, I., ALPHS, H., CULP, T., CHRISTENSEN, N.D., AND RODEN, R.B. A protective and broadly cross-neutralizing epitope of human papillomavirus L2. J. **Virology**. 81, 13927–13931. 2007.

GREENE E., CROCKER W H. Some demographic aspects of the canela indians of brazil **South American Indian Studies**, Number 4, Bennington Vermont, March 1994.

GOMPEL, C.; KOSS, L.G. Lesões pré-cancerosas malpighianas do colo uterino.In: GOMPEL, C.; KOSS, L.G. **Citologia ginecológica**. Rio de Janeiro: Manole. 88p, 1997.

HILDESHEIM, A.; WANG, S.S. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review. **Virus Research**; 89:229-40, 2002.

HILLIER S, MARRAZZO J, HOLMES HK. Bacterial vaginosis. In: Holmes K, Sparling P, Stamm W, et al, eds, **Sexually Transmitted Diseases**. China: The McGraw-Hill Companies, Inc.,737–768, 2008.

ICTV (2002) The International Code of Virus Classification and Nomenclature. International Committee on Taxonomy of Viruses VD, **International Union of Microbiological Societies**, editor.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). Disponível em: http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=4&chap=3. **Introdução à Neoplasia Invasiva do colo Uterino** acesso 15 de outubro de 2012.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. Disponível em http://www.inca.gov.br**.** Acesso em 09 jun 2011.

ISHAK MOG, ISHAK R. O impacto da infecção por *Chlamidia* em populações indígenas da Amazônia brasileira. **Cadernos de Saúde Pública** 17:385-396, 2001.

KITCHENER HC, CASTLE PE, COX JT.. Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening. **Vaccine** 24:S3/63– S3/70, 2006.

KOUMANS EH, KENDRICK JS. Preventing adverse sequelae of bacterial vaginosis: A public health program and research agenda. **Sexually Transmitted Diseases** 28:292–297, 2001.

KOUMANS EH, STERNBERG M, BRUCE C, et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001–2004: Associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. **Sexually Transmitted Diseases**; 34:864–869, 2007.

KOUTSKY L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. **American Journal of Medical** 102(5A):3–8, 1997.

LORINCZ, A.T. Human papillomavirus infection of the cervix relative risk associations of 15 common anogenital types. **Obstetrics** & **Gynecology**. 79, 328–337, 1992.

MARKOWITZ, L.E. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). **MMWR Recommendations and Reports**. 56, 1–24, 2007.

MCMURRAY HR, NGUYEN D, WESTBROOK TF, MCANCE DJ. Biology of Human Papilomaviruses. **International Journal of Experimental Pathology**.; 82:15-33, 2001.

MOLIJN, A., B. Kleter, W. Quint e L. J. Van Doorn. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. **Journal of Clinical Virology**. 32 Suppl 1S43- 51, 2005.

NAUCLER P, RYD W, TORNBERG S, STRAND A, Wadell G, HANSSON BG, et al. HPV typespecific risks of high-grade CIN during 4 years of follow-up: a population-based prospective study. **British Journal of Cancer** 97(July (1)):129–32, 2007.

NORONHA, V.; MELLO, W.; BRITO, A. et al. Papilomavirus humano associado a lesão de cérvice uterina. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, 1999, v. 32, n. 3, p. 235-240.

NOUR, N. M. Cervical Cancer: The Preventable Death. Review of **Obstetrics** & **Gynecology**.v.2, n.4,. p.240-244, 2009.

OBWEGESER, J. H.; BRACK, S. Does liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? A prospective, randomized trial comparing the thin prep pap test with the conventional pap test, including follow-up of HSIL cases. ***Acta Cytologica*,** 45:709-14, 2001.

PEREIRA, R., HITZEROTH, I.I., AND RYBICKI, E.P. Insights into the role and function of L2, the minor capsid protein of papillomaviruses. **Archives of Virology**. 154, 187–197. 2009.

PYEON D, LAMBERT PF, AHLQUIST P. Production of infectious human papillomavirus independently of viral replication and epithelial cell differentiation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 102:9311-9316, 2005.

PYEON D, PEARCE SM, LANK SM, AHLQUIST P, LAMBERT PF Establishment of Human Papillomavirus Infection Requires Cell Cycle Progression. **PLoS Pathogens** 5(2): e1000318. doi:10.1371/journal.ppat.1000318, 2009.

ROBERTS JN, BUCK CB, THOMPSON CD, KINES R, BERNARDO M, CHOYKE PL, et al. Genital transmission of HPV in a mouse model is potentiated by nonoxynol-9 and inhibited by carrageenan. **Nature Medicine**;13:857–61, 2007.

SAPP M, BIENKOWSKA-HABA M. Viral entry mechanisms: human papillomavirus and a long journey from extracellular matrix to the nucleus. **FEBS Journal**, 276:7206-7216, 2009.

SANTOS, RICARDO V. et al. Saúde dos povos indígenas e políticas públicas no Brasil. In: GIOVANELLA, Lígia et al. (Orgs.). Políticas e sistemas de saúde no Brasil. Rio de Janeiro: **Fiocruz**, v. 1, pp. 1035-1056, 2008.

SCHILLER J. T., HIDESHEIM A. Developing HPV virus-like particle vaccines to prevent cervical cancer: a progress report. **Journal of Clinical Virology** 19 67–74, 2000.

SCHILLER, J. T., DAY, P. M., KINES, R. C. Current understanding of the mechanism of HPV infection. **Gynecologic Oncology** 118, S12–S17. 2010

SNIJDERS PJ, STEENBERGEN RD, HEIDEMAN DA, MEIJER CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. **Journal Pathology** 208(2):152–64, 2006.

SOLOMON D, NAYAR R. **Sistema Bethesda para citopatologia cervicovaginal: definições, critérios e notas explicativas**, 2 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.

STANLEY M, LOWY DR, FRAZER I. Chapter 12: prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. **Vaccine,** 24 (Suppl 3):S106–13, 2006.

STANLEY M. Human Papillomavirus Vaccines versus Cervical Cancer Screening. **Clinical Oncology.** 20: 388e394 doi:10.1016/j.clon.2008.04.006, 2008.

TABORDA W. C. et al. Rastreamento do câncer de colo uterino em índias do Parque Indígena do Xingu, Brasil central. **Revista Panamericana de Salud Pública** / **Pan American Journal of Public Health**,; 7:92-96, 2000.

TONON AS, PICCONI MA, ZINOVICH JB, NARDARI W, MAMPAEY M, BADANO I, DI LELLO F, GALUPPO JÁ, ALONIO LV, TEYSSIE AR. Human papillomaviurs cervical infection in Guarani Índias from the rainforest of Missiones, Argentina**. International Journal of infectious Diseases**; 10:2-7, 2003.

VAN DOORSLAER, K., BERNARD, H.-U., CHEN, Z., DE VILLIERS, E.-M., HAUSEN, H.Z. AND BURK, R.D. Papillomaviruses: evolution, Linnaer an taxonomy and current nomenclature. **Trends in Microbiology** 19, 49-50., 2010.

VILLA, L. L.; AULT, K.A.; GIULIANO, A.R. et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. **Vaccine**, 24: 5571-5583, 2006.

VINODHINI K, SHANMUGHAPRIYA S, DAS BC, NATARAJASEENIVASAN K. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world. **Archives of Gynecology and Obstetrics.** 2012 Mar;285 (3):771-7. 2011.

WALBOOMERS JM, JACOBS MV, MANOS MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **Journal Pathology**; 189:12-19, 1999.

WHEELER CM.. Advances in primary and secondary interventions for cervical cancer: Human papillomavirus prophylactic vaccines and testing. **Nature Clinical Practice Oncology** 4:224–235, 2007.

WILSON A. Serviços de salud, pueblos indígenas y prácticas médicas. **Revista Salud Pública,** 3:68-70, 2001.

ZEFERINO LC, DERCHAIN SF. Cervical cáncer in the developing world. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, 20(3):339-54, 2006.

ZUR HAUSEN, H. Viruses in human cancers. **European Journal of Cancer** 35: 1878–1885, 1999.

ZUR HAUSEN, H Papillomavirus causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. **Journal** of the **National Cancer Institute**, 92(9):690–8, 2000.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. **Virology** 384, 260–265, 2009.

ANEXO A –(APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA)

Universidade Federal do Maranhão
Hospital Universitário
Diretoria Adjunta de Ensino, Pesquisa e Extensão
Comitê de Ética em Pesquisa

HU-UFMA

PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer Nº 153/10
Registro do CEP: 223/09 **Processo Nº: 005705/2009-60**
Pesquisador (a) Responsável: Raimundo Antônio Gomes Oliveira
Equipe executora: Raimundo Antônio Gomes Oliveira e Cristiane Dominice Melo
Tipo de pesquisa: Projeto de Mestrado
Instituição onde será desenvolvido: Universidade Federal do Maranhão
Grupo: III
Situação: APROVADO

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Federal do Maranhão analisou na sessão do dia **05.03.10** o Processo Nº: **005705/2009-60,** referente ao projeto de esquisa**: "Detecção e genotipagem de papilomavírus humano em amostras cérvico-vaginais de índias no Estado do Maranhão",** tendo como pesquisador (a) responsável: **Raimundo Antônio Gomes Oliveira**, cujo objetivo geral é **"Determinar a prevalência do papilomavírus humano (HPV) e sua genotipagem em amostras cérvico-vaginais de índias em aldeias maranhenses, investigando a associação entre fatores sociodemográficos com a detecção do DNA do HPV".**

Assim, mediante a importância social e cientifica que o projeto apresenta, a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à realização do projeto classificando-o como **APROVADO**, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde / MS.

Solicita-se ao (à) pesquisador (a) o envio a este CEP, relatórios parciais sempre quando houver alguma alteração no projeto, bem como o relatório final gravado em CD-ROM.

São Luís, 11 de junho de 2010

Prof. Dr. João Inácio Lima de Souza
Coordenador do CEP-HUUFMA
Ethica homini habitat est

ANEXO B –(QUESTIONÁRIO)

PESQUISA:
LESÕES INTRA-EPITELIAIS E CÂNCER DO COLO DO ÚTERO EM ÍNDIAS DO ESTADO DO MARANHÃO

DATA: _____ / _____ / _____

EXAME Colpocitológico REGISTRO Nº_____

Nome:_____

Idade: _____

Aldeia:_____

Município: _____Estado: _____

1 – Dados Sociodemográficos:

1.1 – Estado Civil: □Solteira □Casada □Viúva □Tem companheiro

2 – História Sexual e Reprodutiva:

2.1.1 – DUM: / / **3.1.2 Menarca:** ____ anos **3.1.3 Menopausa:** ____anos

2.1.4 Gesta:____ 3.1.5 Para:____ 3.1.6 Aborto: ____

2.1.7 Com quantos anos teve o primeiro filho? _____

2.1.8 Início da vida sexual: |__|__| **anos**

2.1.9Vida sexual ativa: □ **sim** □ **não**

2.2.0 Nº de parceiros: _____

2.2.1 N° de parceiros NÃO INDIOS: _____

2.2.2 – Uso de contraceptivo? □ Sim □ Não |__| Já usou

3 – Hábitos:

3.1 – Fumo: □ **Sim** □ **Não** □ **Ex-fumante**

4 – História Ginecológica:

Primeira coleta:_____

6.1 – ÚltimoPreventivo: / / **Resultado: _____**

Cirurgia Ginecológica:_____

Histórico da doença atual:

_____

_____

_____

Tempo da doença: _____Terapia hormonal:_____

Obs:_____

_____

Material colhido por: Visto:

_____

Técnico

_____ _____

Orientador Orientanda

ANEXO C –(NORMAS DA REVISTA SAUDE PUBLICA)

Categorias de Artigos

Artigos Originais

Incluem estudos observacionais, estudos experimentais ou quase-experimentais, avaliação de programas, análises de custo-efetividade, análises de decisão e estudos sobre avaliação de desempenho de testes diagnósticos para triagem populacional. Cada artigo deve conter objetivos e hipóteses claras, desenho e métodos utilizados, resultados, discussão e conclusões.

Incluem também ensaios teóricos (críticas e formulação de conhecimentos teóricos relevantes) e artigos dedicados à apresentação e discussão de aspectos metodológicos e técnicas utilizadas na pesquisa em saúde pública. Neste caso, o texto deve ser organizado em tópicos para guiar os leitores quanto aos elementos essenciais do argumento desenvolvido.

Recomenda-se ao autor que antes de submeter seu artigo utilize o "checklist" correspondente:

- CONSORT checklist e fluxograma para ensaios controlados e randomizados
- STARD checklist e fluxograma para estudos de acurácia diagnóstica
- MOOSE checklist e fluxograma para meta-análise
- QUOROM checklist e fluxograma para revisões sistemáticas
- STROBE para estudos observacionais em epidemiologia

Informações complementares:

- Devem ter até 3.500 palavras, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências.
- As tabelas e figuras, limitadas a 5 no conjunto, devem incluir apenas os dados imprescindíveis, evitando-se tabelas muito longas. As figuras não devem repetir dados já descritos em tabelas.
- As referências bibliográficas, limitadas a cerca de 25, devem incluir apenas aquelas estritamente pertinentes e relevantes à problemática abordada. Deve-se evitar a inclusão de número

excessivo de referências numa mesma citação. Citações de documentos não publicados e não indexados na literatura científica (teses, relatórios e outros) devem ser evitadas. Caso não possam ser substituídas por outras, não farão parte da lista de referências bibliográficas, devendo ser indicadas nos rodapés das páginas onde estão citadas.

Os resumos devem ser apresentados no formato estruturado, com até 300 palavras, contendo os itens: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Excetuam-se os ensaios teóricos e os artigos sobre metodologia e técnicas usadas em pesquisas, cujos resumos são no formato narrativo, que, neste caso, terão limite de 150 palavras.

A estrutura dos artigos originais de pesquisa é a convencional: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão, embora outros formatos possam ser aceitos. A Introdução deve ser curta, definindo o problema estudado, sintetizando sua importância e destacando as lacunas do conhecimento que serão abordadas no artigo. As fontes de dados, a população estudada, amostragem, critérios de seleção, procedimentos analíticos, dentre outros, devem ser descritos de forma compreensiva e completa, mas sem prolixidade. A seção de Resultados deve se limitar a descrever os resultados encontrados sem incluir interpretações/comparações. O texto deve complementar e não repetir o que está descrito em tabelas e figuras. A Discussão deve incluir a apreciação dos autores sobre as limitações do estudo, a comparação dos achados com a literatura, a interpretação dos autores sobre os resultados obtidos e sobre suas principais implicações e a eventual indicação de caminhos para novas pesquisas. Trabalhos de pesquisa qualitativa podem juntar as partes Resultados e Discussão, ou mesmo ter diferenças na nomeação das partes, mas respeitando a lógica da estrutura de artigos científicos.

Comunicações Breves - São relatos curtos de achados que apresentam interesse para a saúde pública, mas que não comportam uma análise mais abrangente e uma discussão de maior fôlego.

Informações complementares

Devem ter até 1.500 palavras (excluindo resumos tabelas, figuras e referências) uma tabela ou figura e até 5 referências.

Sua apresentação deve acompanhar as mesmas normas exigidas para artigos originais, exceto quanto ao resumo, que não deve ser estruturado e deve ter até 100 palavras.

Autoria

O conceito de autoria está baseado na contribuição substancial de cada uma das pessoas listadas como autores, no que se refere sobretudo à concepção do projeto de pesquisa, análise e interpretação dos dados, redação

e revisão crítica. A contribuição de cada um dos autores deve ser explicitada em declaração para esta finalidade (ver modelo). Não se justifica a inclusão de nome de autores cuja contribuição não se enquadre nos critérios acima. A indicação dos nomes dos autores logo abaixo do título do artigo é limitada a 12; acima deste número, os autores são listados no rodapé da página.

Os manuscritos publicados são de propriedade da Revista, vedada tanto a reprodução, mesmo que parcial, em outros periódicos impressos. Resumos ou resenhas de artigos publicados poderão ser divulgados em outros periódicos com a indicação de links para o texto completo, sob consulta à Editoria da RSP. A tradução para outro idioma, em periódicos estrangeiros, em ambos os formatos, impresso ou eletrônico, somente poderá ser publicada com autorização do Editor Científico e desde que sejam fornecidos os respectivos créditos.

Processo de julgamento dos manuscritos

Os manuscritos submetidos que atenderem às "instruções aos autores" e que se coadunem com a sua política editorial são encaminhados para avaliação.

Para ser publicado, o manuscrito deve ser aprovado nas três seguintes fases:

Pré-análise: a avaliação é feita pelos Editores Científicos com base na originalidade, pertinência, qualidade acadêmica e relevância do manuscrito para a saúde pública.

Avaliação por pares externos: os manuscritos selecionados na pré-análise são submetidos à avaliação de especialistas na temática abordada. Os pareceres são analisados pelos editores, que propõem ao Editor Científico a aprovação ou não do manuscrito.

Redação/Estilo: A leitura técnica dos textos e a padronização ao estilo da Revista finalizam o processo de avaliação.

O anonimato é garantido durante todo o processo de julgamento.

Manuscritos recusados, mas com a possibilidade de reformulação, poderão retornar como novo trabalho, iniciando outro processo de julgamento.

Preparo dos manuscritos

Devem ser digitados em extensão .doc, .txt ou .rtf, com letras arial, corpo 12, página em tamanho A-4, incluindo resumos, agradecimentos, referências e tabelas.

Todas as páginas devem ser numeradas.

Deve-se evitar no texto o uso indiscriminado de siglas, excetuando as já conhecidas.

Os critérios éticos da pesquisa devem ser respeitados. Para tanto os autores devem explicitar em Métodos que a pesquisa foi conduzida dentro dos padrões exigidos pela Declaração de Helsinque e aprovada pela comissão de ética da instituição onde a pesquisa foi realizada.

Idioma

Aceitam-se manuscritos nos idiomas português, espanhol e inglês. Para aqueles submetidos em português oferece-se a opção de tradução do texto completo para o inglês e a publicação adicional da versão em inglês em meio eletrônico. Independentemente do idioma empregado, todos manuscritos devem apresentar dois resumos, sendo um em português e outro em inglês. Quando o manuscrito for escrito em espanhol, deve ser acrescentado um terceiro resumo nesse idioma

Dados de identificação

a) Título do artigo - deve ser conciso e completo, limitando-se a 93 caracteres, incluindo espaços. Deve ser apresentada a versão do título em inglês.

b) Título resumido - com até 45 caracteres, para fins de legenda nas páginas impressas.

c) Nome e sobrenome de cada autor, seguindo formato pelo qual é indexado.

d) Instituição a que cada autor está afiliado, acompanhado do respectivo endereço (uma instituição por autor).

e) Nome e endereço do autor responsável para troca de correspondência.

f) Se foi subvencionado, indicar o tipo de auxílio, o nome da agência financiadora e o respectivo número do processo.

g) Se foi baseado em tese, indicar o nome do autor, título, ano e instituição onde foi apresentada.

h) Se foi apresentado em reunião científica, indicar o nome do evento, local e data da realização.

Descritores - Devem ser indicados entre 3 e 10, extraídos do vocabulário "Descritores em Ciências da Saúde" (DeCS), quando acompanharem os resumos em português, e do Medical Subject Headings (MeSH), para os resumos em inglês. Se não forem encontrados descritores disponíveis para cobrirem a temática do manuscrito, poderão ser indicados termos ou expressões de uso conhecido.

Agradecimentos - Devem ser mencionados nomes de pessoas que prestaram colaboração intelectual ao trabalho, desde que não preencham os requisitos para participar da autoria. Deve haver permissão expressa dos nomeados (ver documento Responsabilidade pelos Agradecimentos). Também podem constar desta parte agradecimentos a instituições quanto ao apoio financeiro ou logístico.

Referências - As referências devem ser ordenadas alfabeticamente, numeradas e normalizadas de acordo com o estilo Vancouver. Os títulos de periódicos devem ser referidos de forma abreviada, de acordo com o Index Medicus, e grafados no formato itálico. No caso de publicações com até 6 autores, citam-se todos; acima de 6, citam-se os seis primeiros, seguidos da expressão latina "et al".

Exemplos:

Fernandes LS, Peres MA. Associação entre atenção básica em saúde bucal e indicadores socioeconômicos municipais. Rev Saude Publica. 2005;39(6):930-6.

Forattini OP. Conceitos básicos de epidemiologia molecular. São Paulo: Edusp; 2005.

Karlsen S, Nazroo JY. Measuring and analyzing "race", racism, and racial discrimination. In: Oakes JM, Kaufman JS, editores. Methods in social epidemiology. San Francisco: Jossey-Bass; 2006. p. 86-111.

Yevich R, Logan J. An assessment of biofuel use and burning of agricultural waste in the developing world. Global Biogeochem Cycles. 2003;17(4):1095, DOI:10.1029/2002GB001952. 42p.

Zinn-Souza LC, Nagai R, Teixeira LR, Latorre MRDO, Roberts R, Cooper SP, et al. Fatores associados a sintomas depressivos em estudantes do ensino médio de São Paulo, Brasil. Rev Saude Publica. 2009; 42(1):34-40.

Para outros exemplos recomendamos consultar o documento "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Medical Publication" (http://www.icmje.org).

Comunicação pessoal, não é considerada referência bibliográfica. Quando essencial, pode ser citada no texto, explicitando em rodapé os dados necessários. Devem ser evitadas citações de documentos não indexados na literatura científica mundial e de difícil acesso aos leitores, em geral de divulgação circunscrita a uma instituição ou a um evento; quando relevantes, devem figurar no rodapé das páginas que as citam. Da mesma forma, informações citadas no texto, extraídas de documentos eletrônicos, não mantidas permanentemente em sites, não devem fazer parte da lista de referências, mas podem ser citadas no rodapé das páginas que as citam.

Citação no texto: Deve ser indicado em expoente o número correspondente à referência listada. Deve ser colocado após a pontuação, nos

casos em que se aplique. Não devem ser utilizados parênteses, colchetes e similares. O número da citação pode ser acompanhado ou não do(s) nome(s) do(s) autor(es) e ano de publicação. Se forem citados dois autores, ambos são ligados pela conjunção "e"; se forem mais de dois, cita-se o primeiro autor seguido da expressão "et al".

Exemplos:

Segundo Lima et al[9] (2006), a prevalência se transtornos mentais em estudantes de medicina é maior do que na população em geral.

Parece evidente o fracasso do movimento de saúde comunitária, artificial e distanciado do sistema de saúde predominante.[12,15]

A exatidão das referências constantes da listagem e a correta citação no texto são de responsabilidade do(s) autor(es) do manuscrito.

Tabelas - Devem ser apresentadas separadas do texto, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. A cada uma deve-se atribuir um título breve, não se utilizando traços internos horizontais ou verticais. As notas explicativas devem ser colocadas no rodapé das tabelas e não no cabeçalho ou título. Se houver tabela extraída de outro trabalho, previamente publicado, os autores devem solicitar autorização da revista que a publicou, por escrito, para sua reprodução. Esta autorização deve acompanhar o manuscrito submetido à publicação.

Quadros são identificados como Tabelas, seguindo uma única numeração em todo o texto.

Figuras - As ilustrações (fotografias, desenhos, gráficos, etc.), devem ser citadas como figuras. Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto; devem ser identificadas fora do texto, por número e título abreviado do trabalho; as legendas devem ser apresentadas ao final da figura; as ilustrações devem ser suficientemente claras para permitir sua reprodução, com resolução mínima de 300 dpi.. Não se permite que figuras representem os mesmos dados de Tabela. Não se aceitam gráficos apresentados com as linhas de grade, e os elementos (barras, círculos) não podem apresentar volume (3-D). Figuras coloridas são publicadas excepcionalmente. Nas legendas das figuras, os símbolos, flechas, números, letras e outros sinais devem ser identificados e seu significado esclarecido. Se houver figura extraída de outro trabalho, previamente publicado, os autores devem solicitar autorização, por escrito, para sua reprodução. Estas autorizações devem acompanhar os manuscritos submetidos à publicação.

Submissão online

A entrada no sistema é feita pela página inicial do site da RSP (www.rsp.fsp.usp.br), no menu do lado esquerdo, selecionando-se a opção "submissão de artigo". Para submeter o manuscrito, o autor responsável pela comunicação com a Revista deverá cadastrar-se. Após efetuar o cadastro, o autor deve selecionar a opção "submissão de artigos" e preencher os campos

com os dados do manuscrito. O processo de avaliação pode ser acompanhado pelo status do manuscrito na opção "consulta/ alteração dos artigos submetidos". Ao todo são oito situações possíveis:

Aguardando documentação: Caso seja detectada qualquer falha ou pendência, inclusive se os documentos foram anexados e assinados, a secretaria entra em contato com o autor. Enquanto o manuscrito não estiver de acordo com as Instruções da RSP, o processo de avaliação não será iniciado.

Em avaliação na pré-análise: A partir deste status, o autor não pode mais alterar o manuscrito submetido. Nesta fase, o editor pode recusar o manuscrito ou encaminhá-lo para a avaliação de relatores externos.

Em avaliação com relatores: O manuscrito está em processo de avaliação pelos relatores externos, que emitem os pareceres e os enviam ao editor.

Em avaliação com Editoria: O editor analisa os pareceres e encaminha o resultado da avaliação ao autor.

Manuscrito com o autor: O autor recebe a comunicação da RSP para reformular o manuscrito e encaminhar uma nova versão.

Reformulação: O editor faz a apreciação da nova versão, podendo solicitar novos esclarecimentos ao autor.

Aprovado

Reprovado

Além de acompanhar o processo de avaliação na página de "consulta/ alteração dos artigos submetidos", o autor tem acesso às seguintes funções:

"Ver": Acessar o manuscrito submetido, mas sem alterá-lo.

"Alterar": Corrigir alguma informação que se esqueceu ou que a secretaria da Revista solicitou. Esta opção funcionará somente enquanto o status do manuscrito estiver em "aguardando documentação".

"Avaliações/comentários": Acessar a decisão da Revista sobre o manuscrito.

"Reformulação": Enviar o manuscrito corrigido com um documento explicando cada correção efetuada e solicitado na opção anterior.

Verificação dos itens exigidos na submissão:

1. Nomes e instituição de afiliação dos autores, incluindo e-mail e telefone.

2. Título do manuscrito, em português e inglês, com até 93 caracteres, incluindo os espaços entre as palavras.

3. Título resumido com 45 caracteres, para fins de legenda em todas as páginas impressas.

4. Texto apresentado em letras arial, corpo 12, em formato Word ou similar (doc,txt,rtf).

5. Nomes da agência financiadora e números dos processos.

6. No caso de artigo baseado em tese/dissertação, indicar o nome da instituição e o ano de defesa.

7. Resumos estruturados para trabalhos originais de pesquisa, português e inglês, e em espanhol, no caso de manuscritos nesse idioma.

8. Resumos narrativos originais para manuscritos que não são de pesquisa nos idiomas português e inglês, ou em espanhol nos casos em que se aplique.

9. Declaração, com assinatura de cada autor, sobre a "responsabilidade de autoria"

10. Declaração assinada pelo primeiro autor do manuscrito sobre o consentimento das pessoas nomeadas em Agradecimentos.

11. Documento atestando a aprovação da pesquisa por comissão de ética, nos casos em que se aplica. Tabelas numeradas seqüencialmente, com título e notas, e no máximo com 12 colunas.

12. Figura no formato: pdf, ou tif, ou jpeg ou bmp, com resolução mínima 300 dpi; em se tratando de gráficos, devem estar em tons de cinza, sem linhas de grade e sem volume.

13. Tabelas e figuras não devem exceder a cinco, no conjunto.

14. Permissão de editores para reprodução de figuras ou tabelas já publicadas.

15. Referências normalizadas segundo estilo Vancouver, ordenadas alfabeticamente pelo primeiro autor e numeradas, e se todas estão citadas no texto