

Ana Carolina Carvalho Scopin

**AVALIAÇÃO DAS AÇÕES DE RASTREAMENTO DO CÂNCER DE
COLO UTERINO NO PARQUE INDÍGENA DO XINGU.**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina para obtenção do Título de
Mestre em Ciências.

São Paulo

2018

Ana Carolina Carvalho Scopin

**AVALIAÇÃO DAS AÇÕES DE RASTREAMENTO DO CÂNCER
DE COLO UTERINO NO PARQUE INDÍGENA DO XINGU.**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola
Paulista de Medicina para obtenção
do Título de Mestre em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Neila Maria
de Góis Speck

Coorientadora: Dra. Fernanda
Kesselring Tso

São Paulo

2018

Scopin, Ana CC

Avaliação das ações de rastreamento do câncer de colo uterino no parque indígena do Xingu / Ana Carolina Carvalho Scopin. – São Paulo, 2018.

xvii, 57f.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Programa de Pós-Graduação do Departamento de Ginecologia.

Título em Inglês: Uterine cervical cancer screening evaluation in Xingu Indigenous Park.

1.Cervical cancer 2. Indigenous 3.HPV



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA
DISCIPLINA DE GINECOLOGIA GERAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GINECOLOGIA

Chefe do Departamento: Profa. Dra. Marair Gracio Sartori

Coordenador da Pós-Graduação: Prof. Dr. Afonso Celso Pinto Nazario

Ana Carolina Carvalho Scopin

**AVALIAÇÃO DAS AÇÕES DE RASTREAMENTO DO CÂNCER
DE COLO UTERINO NO PARQUE INDÍGENA DO XINGU.**

Presidente da banca:

Prof. Dr. _____

Banca examinadora:

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Dedicatórias

Dedico esta tese ao meu companheiro e maior incentivador **Luís Gustavo Scopin**, alicerce para todos os momentos, de extrema compreensão, amor e carinho na experiência desta jornada.

Homenagem

In memoriam

Dr. Wlادival Fenga Carvalho pelo amor fraterno incondicional e por ensinar que “do céu só cai a chuva, a enxada é nossa”.

Agradecimentos

À Profa. Dra. Neila Maria de Góis Speck, por todo apoio, dedicação, paciência e inspiração.

À Profa. Dra. Julisa Chamorro Lascasas Ribalta, por compartilhar sua experiência e sabedoria.

À Dra. Fernanda Kesselring Tso pela amizade, carinho e todo suporte técnico e emocional nesta caminhada.

À amiga e biomédica Cláudia Regina Cinti Correa Porto, pelo enorme incentivo, demonstrando a verdadeira força da amizade, amor e carisma.

À toda equipe do Núcleo de Prevenção em Doenças Ginecológicas (NUPREV): enfermeiras, secretárias, médicos e serviços gerais, pelo acolhimento, amizade, apoio e auxílio para a conclusão deste trabalho.

Ao projeto Xingu, em especial à enfermeira Mariana Maciel Queiroz pela paciência e ajuda neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Adhemar Longatto Filho, à bióloga Fernanda Munari e à equipe de biólogos, do Centro de Pesquisa em Oncologia Molecular (CPOM) do Instituto de Ensino e Pesquisa (IEP) do Hospital de Câncer de Barretos por toda disponibilidade e prontidão em realizar parte do meu trabalho.

À toda equipe da Pós-graduação e pesquisa da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, em especial à analista de projetos Isabel Cristina N. Lameirinhas por todo engajamento e suporte técnico.

À CAPES, Agência da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior pelo auxílio financeiro durante a execução deste trabalho.

Aos familiares e amigos, em especial à minha mãe e filhos, agradeço a paciência, apoio e compreensão nos momentos de ausência e dedicação a esta tese.

Sumário

Dedicatória.....	vi
Homenagem.....	vii
Agradecimentos.....	viii
Lista de tabelas.....	xi
Lista de gráficos.....	xii
Lista de siglas.....	xiii
Resumo.....	xv
Abstract.....	xvii
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Epidemiologia.....	2
1.2 O HPV.....	4
1.3 Contexto histórico.....	5
1.3.1 Xingu.....	5
2. OBJETIVOS.....	8
2.1 Objetivo Geral.....	9
2.1 Objetivos Específicos.....	9
3. PACIENTES E MÉTODOS.....	10
3.1 Método Citológico	11
3.2 Método Biomolecular.....	12
3.2.1 Extração do DNA.....	12

3.2.2 Seleção de amostra.....	13
3.2.3 PCR MY9/MY11.....	13
3.3 Método estatístico.....	14
4. RESULTADOS.....	15
5. DISCUSSÃO.....	21
6. CONCLUSÕES.....	26
7. ANEXOS.....	28
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35

Lista de tabelas

Tabela 1:	Ações de rastreamento do câncer do colo do útero por meio da citologia oncótica cérvico-vaginal dos anos de 2005 a 2014 no PIX.....	16
Tabela 2:	Correlação entre idade e alterações citológicas em 10 anos de ações de rastreamento do câncer de colo uterino (2005-2014), no PIX.....	18
Tabela 3:	Ações de controle de pacientes em seguimento por alteração citológica anterior (2015-2016-2017), no PIX.....	19
Tabela 4:	Correlação do teste de DNA-HPV e alteração citológica no ano de 2009, no PIX.....	19

Lista de gráficos

Gráfico 1:	Ações de rastreamento do câncer do colo do útero por meio da citologia oncológica cervico-vaginal dos anos de 2005 a 2014, no PIX.....	17
Gráfico 2:	Correlação entre idade e alterações citológicas em 10 anos de ações de rastreamento do câncer de colo uterino (2005-2014), no PIX.....	18
Gráfico 3:	Correlação do teste de DNA HPV e alteração citológica no ano de 2009, no PIX.....	20

Lista de siglas

CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DSEI	Distrito Sanitário Especial Indígena
E	<i>Early region</i>
EPM	Escola Paulista de Medicina
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
GE	General Eletric
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion
HPV	Papilomavirus humano
HSP	Hospital São Paulo
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ISA	Instituto Socioambiental
IST	Infecção Sexualmente Transmissível
L	<i>Late region</i>
LCR	<i>Long control region</i>
LAG	Lesão Intraepitelial de Alto Grau
LBG	Lesão Intraepiteilial de Baixo Grau
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion
NUPREV	Núcleo de Prevenção de Doenças Ginecológicas
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PIX	Parque Indígena do Xingu
pRb	<i>Retinoblastoma protein</i>
SIASI	Sistema de Informação da Atenção à Saúde Indígena
SESA	Secretaria Especial de Saúde Indígena
UBS	Unidade Básica de Saúde

RESUMO

Introdução: Existem poucos estudos epidemiológicos sobre câncer de colo de útero e infecção por Papilomavirus humano (HPV) nas populações indígenas. Por se tratar de uma população específica com hábitos e rituais próprios, a infecção pelo HPV e sua oncogênese poderiam não apresentar a mesma evolução em relação às populações comumente estudadas. Por meio da análise de dados ao longo do tempo, foi possível determinar a forma de seguimento mais adequada, visando diagnóstico das lesões cervicais, redução de custos na assistência e menor morbidade. **Objetivo:** Avaliar as ações de rastreamento do câncer de colo uterino no Parque Indígena do Xingu em 13 anos de assistência, por meio da análise das alterações citológicas, correlacionando a idade e teste de DNA HPV. **Métodos:** Trata-se de estudo observacional, transversal e retrospectivo realizado por meio da análise de dados das ações de prevenção e de controle do câncer do colo do útero no âmbito do Projeto Xingu da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). A população estudada foi composta por mulheres indígenas, sexualmente ativas, com idade igual ou superior a 11 anos, pertencentes a dezesseis etnias que residem nas regiões do Médio, Baixo e Leste Xingu. O estudo foi desenvolvido com a análise dos resultados obtidos pelo exame de citologia oncológica cérvico-vaginal convencional (Papanicolaou). **Resultados:** A cobertura populacional do exame citológico no Xingu no período foi em média 89,4%. Em todas as ações verificou-se maior percentual de resultados citológicos dentro da normalidade. Nos anos de 2005 e 2010 ocorreu o maior número de alterações citológicas, com os achados de lesão intraepitelial de alto grau (LAG) e lesão intraepitelial de baixo grau (LBG), respectivamente. Apenas 3 casos de câncer de colo uterino foram documentados ao longo dos 13 anos de seguimento. A taxa de positividade do HPV foi de 24,5% e latência de 22,9%. **Conclusão:** Observou-se que a alta cobertura populacional foi quesito precioso na manutenção da qualidade do rastreamento pela grande quantidade de exames normais e raros casos de câncer em comparação com a incidência nacional. Os extremos das idades evidenciaram maior percentual de LBG e LAG, respectivamente. O teste de DNA-HPV básico, sem genotipagem, confirmou maior percentual de positividade naquelas que apresentaram LAG.

Palavras chave: câncer de colo uterino; indígena; HPV.

ABSTRACT

Introduction: There are few epidemiological studies on Human Papillomavirus (HPV) infection and cervical cancer in indigenous populations. Because it is a specific population with habits and rituals of its own, HPV infection and its oncogenesis could not present the same evolution in relation to the populations commonly studied. Through the data over time analysis, it was possible to determine the most appropriate form of follow-up, aiming the diagnosis of cervical lesions, reduction of care costs and lower morbidity. **Objective:** To evaluate 13 years of cervical cancer screening actions and assistance in the Xingu Indigenous Park, through cytological alterations analysis, correlating age and DNA-HPV test. **Methods:** This is an observational, transversal and retrospective study conducted by data analysis of screening and control actions of uterine cervical cancer in the scope of the Xingu project of the Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). The population studied consisted of indigenous, sexually active women, aged 11 years or older, belonging to sixteen ethnic groups residing in the middle, lower and east Xingu regions. The study was developed with the analysis of the results obtained by conventional cervical screening test (Pap smear). **Results:** The population coverage of cytological examination in the period averaged 89.4%. In all actions, there was a higher percentage of normal cytological results. In 2005 and 2010 years, occurred the largest number of cytological alterations, with high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) respectively. Only 3 cases of cervical cancer were documented over the 13 years of follow-up. The HPV positive rate was 24.5% and latency 22.9%. **Conclusion:** It was observed that the high coverage of the population was valuable in maintaining the quality of screening because of the large number of normal exams and rare cases of cancer compared to the national incidence. The extremes of the ages showed a higher percentage of LSIL and HSIL respectively. The basic DNA-HPV test, without genotyping, confirmed a higher percentage of positivity in those who had HSIL.

Key words: cervical cancer; indigenous; HPV

1. INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia

Segundo último censo do IBGE em 2010, a população indígena brasileira consiste em aproximadamente 817.963 pessoas, com 444,75 mil mulheres e 269 mil delas em idade fértil. ^(1;2)

A saúde indígena no Brasil passou por transformações que englobaram, desde aceleradas mudanças no perfil epidemiológico, até a reestruturação do sistema de atenção.⁽¹⁾ Este ainda é precário e não se podem garantir ações como: assistência ao pré-natal, ações de prevenção do câncer de colo de útero, prevenção de doenças sexualmente transmissíveis, dentre outras.⁽²⁾

Os dados epidemiológicos disponíveis são insuficientes para avaliação dos problemas de saúde da população feminina e de adolescentes indígenas.⁽³⁾

O carcinoma cervical uterino é uma das principais neoplasias malignas que afetam as mulheres no mundo. Mundialmente, é o quarto tipo de câncer feminino mais comum, com incidência estimada de mais 527 mil casos novos.⁽⁴⁾ No Brasil, atinge terceiro lugar com incidência aproximada de 16.340 casos novos por ano, variando sua posição de acordo com as regiões do país. É o primeiro mais incidente na Região Norte, segundo nas Regiões Centro-Oeste e Nordeste, terceiro na região Sudeste e quarto na Região Sul.⁽⁵⁾

A infecção pelo HPV é a infecção sexualmente transmissível (IST) mais comum em adolescentes e adultos jovens em todo mundo, e sua persistência é o fator mais importante para o desenvolvimento de neoplasias cervicais uterinas. Apresenta maior prevalência em mulheres sexualmente ativas com menos de 25 anos de idade, atinge cerca de 5 a 40% das mulheres em idade reprodutiva como infecção cervical assintomática e pode infectar cerca de 75% dos adultos ao longo de suas vidas.⁽⁶⁻⁹⁾

O estudo da história natural da infecção pelo HPV demonstra que mais de 50% das mulheres jovens, após três anos do início sexual, tornar-se-ão positivas para os testes de DNA-HPV.⁽¹⁰⁾ No Brasil, foi documentada infecção maciça na adolescência, com até 28% de exames citológicos anormais logo após o primeiro ano do início da atividade sexual.⁽⁹⁾ No entanto, a maioria das adolescentes com sistema imunológico intacto terá clearance da sua infecção em até 24 meses.⁽¹¹⁾

Os fatores de risco para câncer cervical uterino podem ser determinados tanto por meio do comportamento sexual feminino, quanto pelo comportamento sexual do parceiro.⁽¹²⁾ Outros fatores de risco que se associam a maior possibilidade de infecção por HPV e progressão da doença são: tabagismo, multiplicidade de parceiros sexuais, multiparidade, iniciação sexual precoce, uso de contraceptivos orais por cinco anos ou mais e coinfeção por outros agentes infecciosos, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), *Chlamydia trachomatis* e vírus Herpes simples.^(5,12)

O câncer de colo uterino mantém taxas elevadas entre as mulheres indígenas em todo mundo, inclusive em países desenvolvidos onde a mortalidade pela doença também é maior entre os aborígenes. Existem poucos estudos epidemiológicos sobre câncer de colo uterino e infecção pelo HPV nas populações indígenas americanas.⁽¹³⁾ Alguns autores sugerem que a baixa cobertura do rastreamento se deve principalmente às questões culturais, tipo de colonização e barreiras geográficas.^(14–17)

As mulheres indígenas apresentam risco elevado para a infecção por HPV e são consideradas sob maior risco para o câncer devido aos padrões comportamentais, pela maneira como vivenciam a sexualidade e o contato com a sociedade adjacente. Destacam-se o início precoce de relações sexuais, as altas taxas de fecundidade, a ocorrência de múltiplos e promíscuos parceiros sexuais ao longo da vida, imunodeficiências, condição socioeconômica desfavorável e histórico de IST.⁽¹⁸⁾

Esses fatores de risco, associados à dificuldade de acesso aos serviços de saúde e à falta de informação, facilitam tanto a infecção pelo HPV quanto a evolução para câncer cervical.^(4,19) Alguns estudos apontam o câncer do colo do útero como uma das principais causas de morbimortalidade nestas populações.⁽²⁰⁾

A história natural da infecção pelo HPV nessas mulheres ainda não está bem estabelecida. Não há estudos suficientes para entender a evolução do processo infeccioso/neoplásico, se há ou não o clareamento do vírus da mesma maneira como ocorre nas demais etnias e se os cofatores interferem negativamente na eliminação viral.⁽¹⁹⁾

1.2 O HPV

O HPV é um vírus icosaédrico, não envelopado, que possui genoma circular, composto por dupla hélice de DNA e pertence à família Papillomaviridae.⁽²¹⁾ Seu genoma pode ser dividido em 3 regiões: -região longa ("*long control region*" – LCR) que regula a expressão e a replicação viral, - região precoce ("*early region*" E) que codifica as proteínas necessárias para expressão viral, conhecidos como oncoproteínas ou oncogenes e - região tardia ("*late*" - L) responsável pela codificação da estrutura proteica viral.⁽²²⁾

Os HPV são classificados de acordo com seu potencial oncogênico em alto e baixo risco. Dentre os que mais comumente infectam a região anogenital, os genótipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, e 82 são de alto risco, enquanto os 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP6108 são de baixo risco.⁽²³⁾ O HPV 16 é o mais prevalente no mundo e, em conjunto com o HPV 18, respondem por aproximadamente 70% dos casos de câncer cervical.^(24,25)

O ciclo celular viral dos HPV difere de outros patógenos, como *herpes simplex* ou *varicella zoster* pois não causam infecção citolítica, cuja replicação viral mata a célula, mas sim infecção epitelial, mantendo a transcrição de DNA e a replicação em níveis baixos nas células em proliferação, até alcançar as camadas intermediárias do epitélio. É dentro desse ambiente terminal de diferenciação celular que os vírus recrutam o conjunto de fatores celulares necessários para sua reprodução.⁽²⁶⁾

As oncoproteínas E6 e E7 do HPV são capazes de bloquear as proteínas humanas celulares p53 e pRb, respectivamente, permitindo a ativação do ciclo celular e impedindo a reparação genômica das mutações em maior ou menor intensidade, favorecendo a replicação e proliferação viral.^(6,25)

A progressão para neoplasia envolve as ações coordenadas das oncoproteínas que mantêm a célula infectada em estado de proliferação facilitando a replicação e persistência viral, consequentemente acumulando mutações e aumentando a instabilidade genômica, resultando em completa transformação.⁽⁶⁾

O carcinoma de colo uterino pode ser evitado por meio do diagnóstico precoce e do tratamento das lesões precursoras. Para esse fim, o esfregaço

citológico cérvico-vaginal, conhecido como Papanicolau, tem sido advogado como um dos instrumentos eficientes para programas de rastreamento.⁽²⁷⁾

1.3 Contexto histórico

1.3.1 Xingu

O Parque Indígena do Xingu (PIX) localiza-se na região nordeste do Estado do Mato Grosso, na porção sul da Amazônia brasileira, ocupa uma área de 26.420 km² e divide-se em três regiões denominadas Baixo (Norte), Médio (Central) e Alto Xingu (Sul).⁽²⁸⁾

Criado há 50 anos pelo então presidente Jânio Quadros, tinha como objetivo a proteção física e cultural dos povos indígenas que ali viviam, e a garantia de preservação ambiental e acolhimento dos grupos indígenas ameaçados de extinção.⁽²⁹⁾

Segundo dados demográficos do Sistema de Informação da Atenção à Saúde Indígena (Siasi/Sesai) em 2013, a população do PIX era de 6090 habitantes, com 16 etnias: Aweti, Ikpeng, Kaiabi, Kalapalo, Kamaiurá, Kĩsêdjê, Kuikuro, Matipu, Mehinako, Nahukuá, Naruvotu, Wauja, Tapayuna, Trumai, Yudja, Yawalapiti.^(28,29)

As etnias que hoje habitam o Parque Indígena do Xingu vivenciaram um trauma histórico decorrente das epidemias contraídas com as frentes de contato e de ocupação regional que dizimaram suas populações. Várias etnias chegaram muito perto da extinção e algumas até desapareceram.

Entre os problemas contemporâneos enfrentados pelos moradores do Parque, os maiores talvez decorram do processo de ocupação predatória de seu entorno, caracterizado por uma região que se estende ao redor dos principais formadores do rio Xingu no estado de Mato Grosso, desde suas cabeceiras. Esta região contém duas grandes rotas rodoviárias paralelas ao rio Xingu, que funcionam como um dos eixos de ocupação ameaçando os recursos naturais e a sócio-diversidade do Parque.⁽²⁸⁾

A aproximação das cidades ocasionada pelo desmatamento constante, a atuação ilegal de madeireiras, a intensificação do agronegócio no Estado do Mato Grosso, a poluição das nascentes no entorno pelos projetos das hidroelétricas, têm trazido consequências desastrosas para o meio ambiente. Há uma ação devastadora no entorno que se aproxima cada vez mais, cercando com áreas enormes desmatadas.⁽¹⁾

A gestão da atenção à saúde dos povos indígenas atualmente é de responsabilidade do Ministério da Saúde através da Secretaria Especial de Saúde Indígena (Sesai), que mantém convênio com a Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) para auxílio às ações de saúde no PIX.⁽²⁹⁾

O trabalho da Escola Paulista de Medicina (EPM/Unifesp), denominado Projeto Xingu, teve início em 1965. Desenvolve o controle minucioso das condições de saúde-doença das populações por etnia, permitindo a análise de fatores socioculturais e demográficos para o planejamento de políticas públicas no campo e a criação de um modelo de assistência, cujos investimentos em tecnologia e recursos materiais não promovam danos à cultura indígena.

Esta atuação vem apresentando os melhores indicadores de saúde ao longo do tempo em comparação aos projetos em execução em terras indígenas no Brasil.⁽²⁹⁾

Inicialmente, equipes multidisciplinares eram compostas por médicos, dentistas, enfermeiros e alunos da EPM enviados ao PIX para assistência à saúde, imunizações e cadastramento da população. Os casos que necessitavam de atendimento especializado eram encaminhados ao Hospital São Paulo (HSP), hospital escola da EPM, que servia de retaguarda e passou a ser referência nacional para os casos de maior complexidade.⁽³⁰⁾

O Projeto Xingu passou por diversas etapas desde seu início, ampliando e diversificando suas atividades para atender às novas e crescentes demandas sanitárias do PIX, dentre elas a criação Distrito Sanitário Especial Indígena do Xingu (DSEI/Xingu), que faz uma abordagem integral de atenção à saúde levando em consideração todos os determinantes ambientais, biológicos, políticos e socioculturais do processo saúde-doença indígena, respeitando os preceitos do sistema único de saúde (SUS).

Uma outra etapa importante foi a formação de agentes indígenas de saúde, que seguem os conceitos e metodologias instituídos pela EPM,

permitindo a cada etnia a presença de profissionais habilitados em suas aldeias, melhorando o diálogo com os pacientes em seus próprios dialetos, a fim de possibilitar uma abordagem diagnóstica e definição de estratégias de tratamento e/ou encaminhamento dependendo da complexidade.⁽²⁹⁾

O território da saúde no PIX está dividido em três áreas de abrangência que tem como sede as Unidades Básicas de Saúde (UBS) definidas como polo-base: Leonardo (Alto), Pavuru (Médio) e Diauarum (Baixo), que dispõem de equipe multiprofissional de saúde, formada por médicos, enfermeiros, auxiliares de enfermagem e agentes indígenas de saúde.

A atuação da Unifesp, desde 2005, abrangia três subterritórios dentro do PIX: o Médio, o Baixo e o Leste Xingu (Terra Indígena Wawi). A inclusão dos povos do Alto Xingu deu-se em 2014, pois lideranças locais mantinham até então a autogestão do atendimento em suas comunidades, por meio do Instituto de Pesquisa Etno Ambiental do Xingu (Ipeax).⁽²⁹⁾

Após a ocorrência de vários óbitos pela doença foram iniciadas ações para prevenção do câncer de colo uterino junto às equipes de saúde da EPM e a Fundação Nacional do Índio (FUNAI) em 1980.

Foi em 2005, em parceria com o Núcleo de Prevenção de Doenças Ginecológicas (NUPREV), da Disciplina de Ginecologia Geral do Departamento de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina da UNIFESP, que se iniciaram as medidas de prevenção organizadas através de ações de rastreamento, diagnóstico e tratamento das lesões de alto grau do colo uterino e seguimento adequado dos casos alterados, realizados por profissionais especializados. Os exames citológicos passaram a ser processados e avaliados nas dependências do Laboratório de Citopatologia da Disciplina de Ginecologia Geral do Departamento de Ginecologia e posteriormente no Departamento de Patologia da UNIFESP.

Em 2006 foram registrados os 2 últimos óbitos decorrentes de câncer cervical diagnosticados em 2005 já em estágio avançado da doença.⁽¹⁸⁾

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar as ações de rastreamento do câncer de colo uterino no Parque Indígena do Xingu em 13 anos de assistência.

2.2 Objetivos específicos

- 1-Identificar a taxa de cobertura populacional ao longo dos anos;
- 2-Analisar as alterações citológicas encontradas;
- 3-Correlacionar a idade das mulheres com as alterações citológicas;
- 4-Correlacionar a idade das mulheres com os achados citológicos nas pacientes em seguimento clínico por alterações citológicas anteriores, ou que foram tratadas de alguma lesão cervical nas ações de controle;
- 5-Correlacionar o teste de DNA-HPV básico com achados citológicos em ação isolada de rastreamento, bem como a prevalência da sua infecção, no ano de 2009

3. PACIENTES E MÉTODOS

O estudo observacional retrospectivo, da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo – EPM – UNIFESP, foi conduzido na Unidade de Saúde e Meio Ambiente (USMA) do Departamento de Medicina Preventiva e no Núcleo de Prevenção de Doenças Ginecológicas (NUPREV) da Disciplina de Ginecologia Geral do Departamento de Ginecologia em colaboração com o Departamento de Patologia, que realizou as análises dos exames citológicos cérvico-vaginais.

O presente estudo também contou com o auxílio do Centro de Pesquisa em Oncologia Molecular (CPOM) do Instituto de Ensino e Pesquisa (IEP) do Hospital de Câncer de Barretos, na realização do teste de DNA-HPV.

O projeto foi avaliado e aprovado pelo o Comitê de Ética e Pesquisa da UNIFESP-EPM, sob número CEP 0549/08 e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) número 14950 (Anexo 1).

Por se tratar de estudo retrospectivo, que não revelou a identidade das pacientes e nem tampouco qualquer de seus dados pessoais e, como não houve prejuízo implícito às mulheres e os resultados advindos do projeto poderão beneficiar outras mulheres futuramente, não houve necessidade de assinatura de termo de confidencialidade pelas pacientes, no entanto, foi instituído termo de consentimento às lideranças das aldeias em questão (Anexo 2).

Foram estudados os resultados dos exames citológicos coletados na população das mulheres sexualmente ativas do Médio, o Baixo e o Leste Xingu, no período de 2005 a 2014, contando com um número de aproximadamente 600 mulheres em cada ação de rastreamento, perfazendo um total de 4.044 citologias coletadas no período.

Em 2009 foi realizado o teste de DNA-HPV das coletas cervicais de 574 pacientes.

Nos anos de 2015, 2016 e 2017 foram realizadas apenas ações de controle das mulheres que tinham histórico anterior de alteração citológica, através da coleta de 477 exames dos quais contavam com uma média de 75,3 mulheres dentre os subterritórios baixo, médio e leste Xingu.

Foram utilizados os seguintes métodos para desenvolvimento deste projeto: citológico e biomolecular.

3.1 Método citológico

Realizou-se o exame de citologia cérvico-vaginal como método de rastreamento do câncer de colo uterino, através da coleta de amostras dos esfregaços da ectocérvice e fundo de saco vaginal com espátula de madeira tipo Ayre e da endocérvice com escova endocervical. Os esfregaços foram confeccionados em lâminas de vidro, fixados com solução própria e acondicionadas em recipiente porta lâmina individual.

Foram corados pela técnica de Papanicolaou modificada e analisadas na rotina dos Laboratórios de Citopatologia da Disciplina de Ginecologia Geral do Departamento de Ginecologia e ao Departamento de Patologia da EPM – UNIFESP. A terminologia empregada foi a do Sistema de Bethesda.^(31,32)

3.2 Método biomolecular

Os testes para DNA-HPV foram realizados no Centro de Pesquisa em Oncologia Molecular (CPOM) do Instituto de Ensino e Pesquisa (IEP) do Hospital de Câncer de Barretos a partir de um arquivo contendo 590 raspados endocervicais com escova acondicionados em recipiente e solução específicos, armazenados em freezer – 80°C, realizados apenas na ação de rastreamento de 2009.

3.2.1 Extração de DNA

A extração do DNA foi realizada segundo protocolo do Kit *illustra™ blood genomic Prep* da GE® destinado a materiais a partir de sangue e raspados de células epiteliais. Iniciou-se adicionando 20 µl de proteinase K em um micro tubo contendo 300 µl de pellet celular. Em seguida, adicionaram-se 400µl de solução de lise ao tubo. Agitou-se por alguns instantes e procedeu-se com incubação por 10 minutos a temperatura ambiente. Todo o volume foi transferido para uma mini coluna de afinidade e centrifugado a 14.000 RPM's por 3 minutos. Todo material filtrado foi descartado e a coluna lavada 2 vezes, sendo a primeira com 500 µl de solução de lise e a segunda com 500 µl de solução de lavagem. Todo filtrado

foi descartado e a mini coluna transferida para um novo micro tubo seco. Adicionaram-se então 120 µl de solução de eluição (água pura pré-aquecida a 70°C) e incubou-se por 1 minuto a temperatura ambiente e em seguida centrifugou-se a 14.000 RPM's por 1 minuto, restando filtrado corresponde ao DNA genômico. O DNA purificado foi armazenado a -80°C até sua utilização. A quantidade de DNA em cada amostra foi mensurada por espectrofotometria em um NanoDrop® 2000 (espectrofotômetro de espectro completo - Spectronic® modelo Genesy 5).

3.2.2 Seleção das amostras

Foi realizado PCR utilizando primers para o gene beta globina, um gene humano constitutivo, para testar se o DNA extraído e armazenado era adequado para próxima reação. Foram excluídas 16 amostras que não mostraram presença desse gene. Isso pode ter ocorrido devido à escassez de células ou degradação do DNA da amostra.

Totalizaram-se 574 amostras que participaram do PCR para os genes MY9/MY11. Esses genes, quando presentes, mostram presença de DNA de HPV na amostra estudada.

3.2.3 PCR MY9/MY11

Para cada amostra de PCR foi calculado 100 ng de DNA, 10 pmol de cada primer (MY9/11), 10 µl GoTaq® Green Master Mix (Promega, Madison, WI, USA)), e água destilada para completar o volume de 20 µl.

Para as condições de amplificação, foi utilizado um ciclo de desnaturação inicial de 94°C por 5 minutos, seguido de 35 ciclos a 94°C por 30 segundos, 56°C por 30 segundos e 72°C por 30 segundos, e extensão final de 72°C por 5 minutos.

Os produtos das amplificações da PCR foram aplicados em um gel de agarose 2.0% (Amersham Pharmacia Biotech), corados com brometo de etídio (1µg/ml) e submetidos à eletroforese por 20 minutos a 110 V em cuba horizontal, contendo tampão de corrida TAE 1X (Tris Acetato 0,04M,

EDTA 1mM pH8). A visualização do fragmento amplificado foi feita em transiluminador de luz ultravioleta com foto documentada através do sistema "Kodak Digital Science 1D". Amostras positivas foram caracterizadas pela presença do fragmento de 440 pb com o objetivo de identificar o DNA do HPV sem genotipá-lo.⁽³³⁾

3.3 Método estatístico

As variáveis de interesse foram comparadas utilizando os testes Qui-Quadrado e o da Razão de Verossimilhança.

O nível de significância estatística considerado neste estudo foi o de 5% ($p\text{-valor} \leq 0,05$).

4. RESULTADOS

Nos anos de 2005, 2007, 2009, 2010, 2011 2012 e 2014 foram realizadas ações de rastreamento do câncer de colo uterino no Parque Indígena do Xingu (PIX), com a coleta de 4.047 exames citológicos realizados nas mulheres sexualmente ativas, atingindo a cobertura média de 89,4% da população.

Em todas as ações verificou-se maior percentual de resultados citológicos dentro da normalidade. Nos anos de 2005 e 2010 ocorreu o maior número de alterações citológicas, sendo que o achado de lesões intraepiteliais de alto grau e câncer (LAG+) apareceram em maior número no ano de 2005, estes achados foram estatisticamente significantes conforme tabela 1.

Em 2010, ocorreu significativamente maior número de lesões intraepiteliais de baixo grau (LBG). Já em 2012, foi o ano com menores índices estatísticos de alterações, conforme expresso na tabela 1 e gráfico 1.

Ocorreram 3 casos de câncer de colo uterino durante o período estudado, sendo 2 em 2005 e 1 em 2012, os quais foram englobados às alterações descritas como LAG+ da tabela 1.

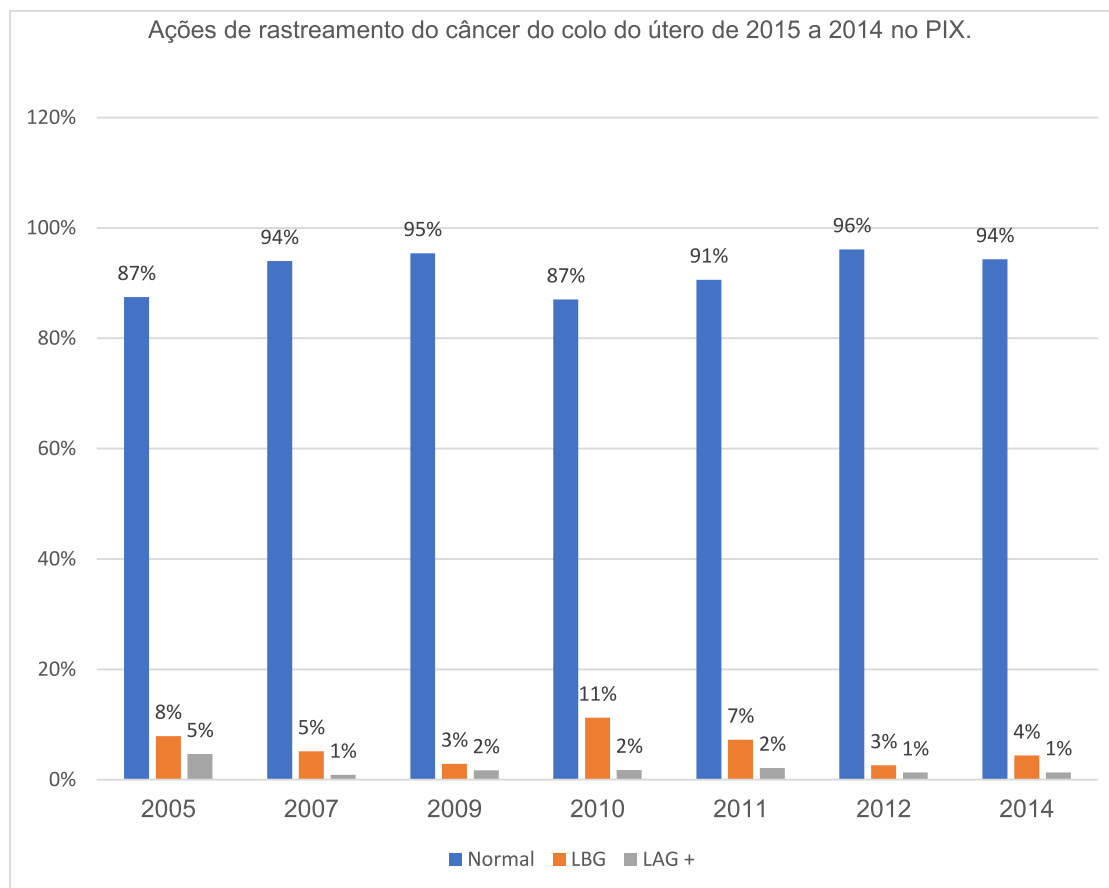
Tabela 1. Ações de rastreamento do câncer do colo do útero por meio da citologia oncótica cérvico-vaginal dos anos de 2005 a 2014 no PIX.

	2005	2007	2009	2010	2011	2012	2014	Total
NL	453 (87,5%)	530 (94%)	563 (95,4%)	543 (87%)	550 (90,6%)	593 (96,1%)	497 (94,3%)	3729 (92,1%)
LBG	41 (7,9%)	29 (5,1%)	17 (2,9%)	70 (11,2%)	44 (7,2%)	16 (2,6%)	23 (4,4%)	240 (1,5%)
LAG +	24 (4,6%)	5 (0,9%)	10 (1,7%)	11 (1,8%)	13 (2,1%)	8 (1,3%)	7 (1,3%)	78 (0,5%)
Total	518 (100%)	564 (100%)	590 (100%)	624 (100%)	607 (100%)	617 (100%)	527 (100%)	4047 (100%)

*Teste Qui-Quadrado $p = < 0,0001$

Legenda: NL = Achados citológicos dentro da normalidade, LBG = lesão intraepitelial de baixo grau, LAG + = lesão intraepitelial de alto grau e câncer, % = porcentagem

Gráfico 1. Ações de rastreamento do câncer do colo do útero por meio da citologia oncológica cérvico-vaginal dos anos de 2005 a 2014 no PIX.



Quando analisamos as 4047 citologias realizadas nos 10 anos de estudo (2005-2014), na comparação entre as variáveis idade e alterações citológicas evidenciou-se que as pacientes com menos de 24 anos apresentaram maior percentual de LBG e as pacientes com mais de 64 anos apresentam maior percentual de LAG (tabela e gráfico 2).

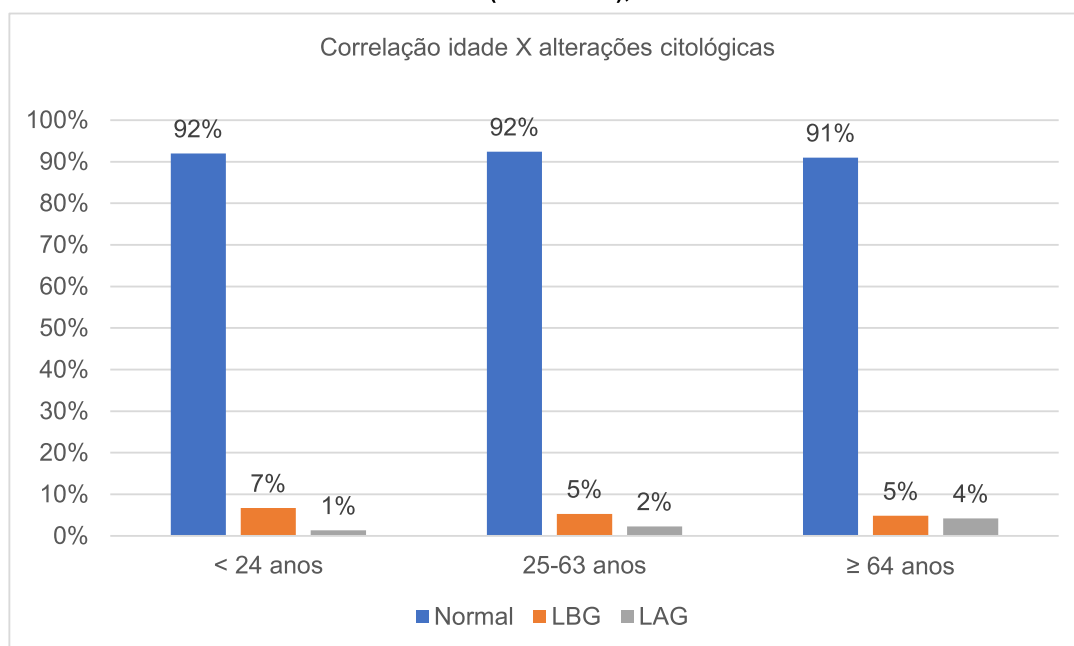
Tabela 2. Correlação entre idade e alterações citológicas em 10 anos de ações de rastreamento do câncer de colo uterino (2005-2014), no PIX.

População	< 24 anos	25-63 anos	≥ 64 anos	Total
NL	1716 (92%)	1862 (92,4%)	151 (91%)	3729 (92,1%)
LBG	125 (6,7%)	107 (5,3%)	8 (4,8%)	240 (5,9%)
LAG +	25 (1,3%)	46 (2,3%)	7 (4,2%)	78 (1,9%)
Total	1866 (100%)	2015 (100%)	166 (100%)	4047 (100%)

*Teste da Razão de Verossimilhança $p = < 0,0126$

Legenda: NL = Achados citológicos dentro da normalidade, LBG = lesão intraepitelial de baixo grau, LAG+ = lesão intraepitelial de alto grau e câncer, % = porcentagem

Gráfico 2. Correlação entre idade e alterações citológicas em 10 anos de ações de rastreamento do câncer de colo uterino (2005-2014), no PIX.



Nos anos de 2015, 2016 e 2017 foram realizadas apenas ações de controle, ou seja, os exames foram realizados nos casos de pacientes que apresentaram alterações citológicas anteriores, ou que foram tratadas de alguma lesão cervical. Não houve diferença estatística de LBG ou LAG entre as idades

conforme expressado na tabela 3. Neste período, totalizaram-se 477 citologias (Anexo 3).

Tabela 3. Ações de controle de pacientes em seguimento por alteração citológica anterior (2015-2016-2017), no PIX.

	< 24 ANOS	≥ 25-63 ANOS	Total
LBG	13 (68,4%)	22 (68,8%)	35 (68,6%)
LAG	6 (31,6%)	10 (31,3%)	16 (31,4%)

*Teste da Razão de Verossimilhança $p = < 0,9805$

Legenda: LBG = lesão intraepitelial de baixo grau, LAG = lesão intraepitelial de alto grau, % = porcentagem

Na ação de rastreamento de 2009 o material cervical coletado foi semeado em meio líquido para pesquisa do DNA-HPV. As pacientes que apresentaram positividade do teste tinham maior número de achado citológico alterado (tabela 4 e gráfico 3).

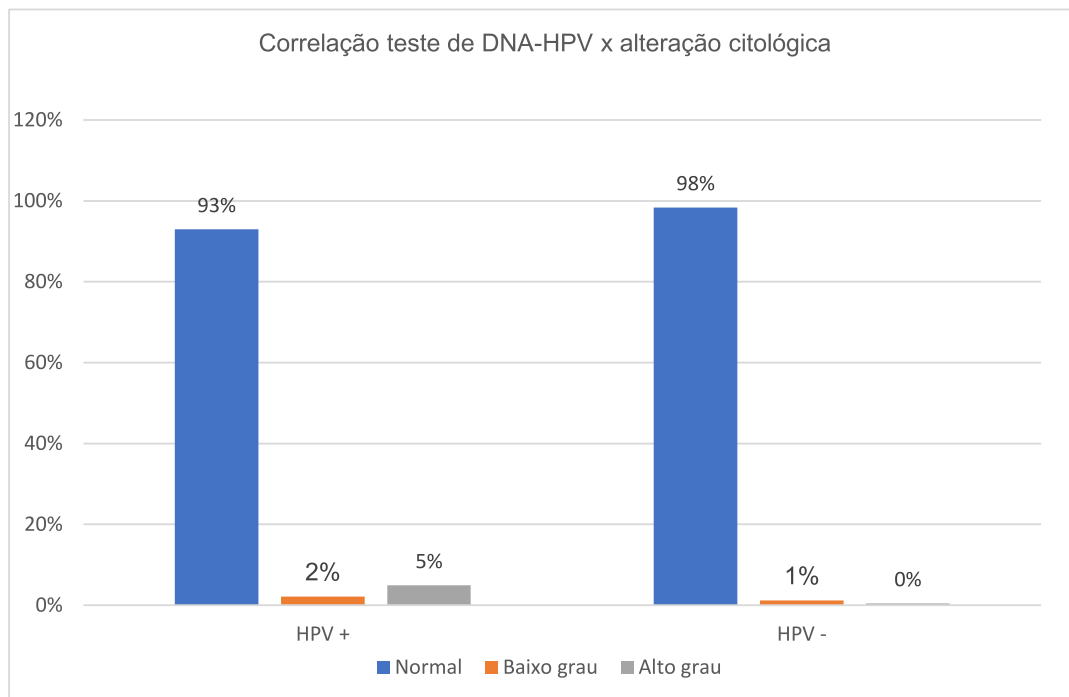
Tabela 4. Correlação do teste de DNA-HPV e alteração citológica no ano de 2009, no PIX.

	HPV +	HPV -	Total
NL	132 (93%)	425 (98,4%)	557 (97%)
LBG	3 (2,1%)	5 (1,2%)	8 (1,4%)
LAG	7 (4,9%)	2 (0,5%)	9 (1,6%)
TOTAL	142 (100%)	432 (100%)	574 (100%)

*Teste da Razão de Verossimilhança $p = < 0,0165$

Legenda: NL = Achados citológicos dentro da normalidade, LBG = lesão intraepitelial de baixo grau, LAG = lesão intraepitelial de alto grau, % = porcentagem

Gráfico 3. Correlação do teste de DNA-HPV e alteração citológica no ano de 2009, no PIX.



Na correlação entre o teste de DNA -HPV e os tipos de alterações citológicas, as pacientes HPV positivas apresentaram maior percentual de LAG. A taxa de positividade de HPV nesta população que foi de 24,5% e latência de 22,9%.

5. DISCUSSÃO

No Brasil e no mundo são poucos os estudos epidemiológicos sobre a saúde indígena feminina, o que dificulta a estruturação das ações de saúde nesta população.

Algumas características do comportamento biopsicossocial das sociedades indígenas favorecem a exposição desta população aos fatores de risco para as IST e câncer cervical.

Nos povos indígenas do Xingu e entre outros é comum a união conjugal em idade muito jovem, na maioria das vezes combinada entre os pais. Observa-se nas mulheres indígenas do Médio, Baixo e Leste Xingu início precoce da vida reprodutiva, por volta dos 15 anos. Como o exercício da sexualidade e concepção é precoce, o período reprodutivo destas mulheres, em sua maior parte, dura cerca de trinta anos, com taxas elevadas de fecundidade. A poligamia é comum, principalmente entre lideranças.⁽²⁰⁾

As peculiaridades no atendimento das mulheres do PIX, como presença de interprete para comunicação, o isolamento geográfico com grande dificuldade de acesso das equipes aos locais de atendimento e a desigualdade das informações recebidas, moldaram todo planejamento, organização e estruturação para a prevenção do câncer de colo uterino ao longo dos anos.⁽¹⁸⁾

Frente a essas constatações, realizou-se estudo observacional, transversal, retrospectivo através da análise de dados das ações de prevenção e de controle do câncer do colo do útero no âmbito do Projeto Xingu da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), composto pelas mulheres indígenas, sexualmente ativas, com idade igual ou superior a 11 anos pertencentes a dezesseis etnias que residem nas regiões do Médio, Baixo e Leste Xingu.

O objetivo do programa de controle do câncer cervical no Xingu é a detecção precoce de lesões precursoras e, dessa forma, disponibilizar tratamento adequado e em tempo oportuno para as mulheres indígenas. Essa atividade é baseada na Linha de Cuidado do Câncer do Colo do Útero proposta pelo Ministério da Saúde que determina o acesso humanizado e integral às ações e aos serviços qualificados para promover a prevenção da doença.⁽³⁴⁾

Mesmo em países desenvolvidos com programas de rastreamento bem estabelecidos, as populações indígenas apresentam maior incidência de câncer

cervical. Tal fato pode ser observado em estudos comparativos desenvolvidos com aborígenes na Austrália, no Canadá e nos Estados Unidos da América.^(15,35)

Países com cobertura do exame citológico cérvico-vaginal superior a 70% com periodicidade de 3 a 5 anos, apresentam índices reduzidos de morte entre as mulheres.⁽³⁶⁾

As taxas de rastreamento observadas no PIX após início do trabalho conjunto entre a equipe do NUPREV e o Projeto Xingu são encontradas apenas em países desenvolvidos com programas de rastreamento populacionais muito bem estabelecidos.

Como a realização periódica do exame citológico cérvico-vaginal ainda é uma das estratégias mais adotadas para o rastreamento do câncer do colo do útero, conseguir alta cobertura populacional é o fator mais importante para redução da incidência e da mortalidade por câncer do colo do útero. Tal objetivo foi alcançado com grande êxito no rastreamento da população em questão.^(4,18)

Ao longo dos 13 anos de observação e coleta de dados das mulheres, foi possível realizar mudanças nos critérios de inclusão das pacientes no rastreamento, na tentativa de se alinhar às diretrizes brasileiras já que se conseguiu uma excelente cobertura de aproximadamente 90% e redução da mortalidade por câncer de colo uterino, bem como das lesões precursoras. Este dado confronta outras estatísticas indígenas no país, que demonstram baixa taxa de cobertura do exame citológico cérvico-vaginal, entre 5,1 a 51%, indicando priorização de medidas preventivas para melhora desses índices nas outras populações.^(37,38)

A mudança na idade de início do rastreamento para 18 anos ocorreu no PIX em 2014 após um dos estudos realizados ter demonstrado que o maior contingente de mulheres jovens se encontra abaixo dos 18 anos. Nesta faixa etária ainda não estaria indicado o tratamento das lesões intraepiteliais, evitando assim um excesso de cobertura, “supertratamento” e desperdício de investimentos.

A justificativa para o rastreamento do câncer de colo do útero ser iniciado mais precocemente foi a ocorrência de casos de LAG em idade inferior aos 25 anos. Caso fossem adotadas as condutas de países que iniciam o rastreamento a partir dos 25 anos, como no Brasil, algumas jovens indígenas, mesmo que em pequeno número, teriam lesões cervicais graves por um longo período até

chegarem à idade sugerida para rastreamento. Além do mais, a possibilidade de perda dessas mulheres, que mudam constantemente de aldeias e, muitas vezes, mudam o próprio nome, levaria a descontinuidade do seguimento.⁽¹⁹⁾

No ano de 2005, houve o maior percentual das LAG em razão do início das ações de rastreamento propostas pela UNIFESP na população em questão.

As pacientes com idade inferior a 24 anos apresentaram maior percentual de LBG, já que tais alterações são comuns em adolescentes e adultas jovens geralmente encontram-se no início da vida sexual. Existem fortes evidências de que mais de 90% das infecções HPV induzidas nas adolescentes regredam em 3 anos.^(39–41)

O pico das alterações foi relacionado às LBG, decorrente da alta taxa de infecção pelo HPV na população jovem. Dessa forma, após o início do rastreio organizado, verificou-se diminuição do percentual de LAG ao longo dos anos, sendo no ano de 2012 a ação com os menores percentuais de todas as alterações.

Foi realizado nas amostras do ano de 2009 o teste de DNA-HPV, não discriminativo entre grupos de alto e baixo risco oncogênico, para avaliação de seu resultado frente às alterações citológicas, evidenciando obviamente um maior número de alterações naquelas HPV positivas.

Alguns estudos realizados em populações indígenas sugerem maior prevalência da infecção pelo HPV com taxas variando entre 7 a 25%, risco este comumente relacionado a dificuldade de acesso aos serviços de saúde, aspectos culturais e menor cobertura vacinal.⁽³⁵⁾

Por se tratar de teste não discriminativo, houve um número alto de pacientes HPV positivas com citologia normal (93%). Este fato pode ter sofrido diversas interferências, por ser uma população muito jovem na qual a incidência de infecção é maior, podendo abrigar muitas vezes mais de um genótipo viral e até falha na interpretação citológica. Os estudos sugerem que a coleta em idade inferior a 30 anos aumenta a possibilidade de positividade do teste, na maioria das vezes, sem expressão clínica e com alta possibilidade de clareamento.^(39,42,43)

No entanto pode agregar valor ao rastreamento de câncer de colo uterino visto que as pacientes HPV positivas também apresentaram maior percentual de

LAG, podendo ser uma alternativa de menor custo para rastreio primário em mulheres mais velhas.

Após o início do seguimento organizado no PIX, pelo Projeto Xingu, houve apenas 3 registros de câncer de colo uterino nas etnias aqui estudadas, sendo 2 deles em 2005 e 1 caso em 2012.

A vacinação contra o HPV nas meninas entre 9 e 13 anos foi instituída em 2013 nos moldes do Ministério da Saúde e nos meninos, a campanha iniciou-se em 2017 nas idades de 12 a 14 anos. Em pesquisa inédita realizada na Austrália, com as mulheres indígenas jovens, houve redução de 94% da prevalência dos tipos de HPV contidos na vacina quadrivalente (6,11,16 e 18) em relação a era pré-vacina.⁽⁴⁴⁾

Estudo realizado no PIX evidenciou a prevalência dos tipos: HPV 52 e HPV de possível alto risco oncogênico, nas lesões de alto grau, inferindo a possibilidade de um perfil epidemiológico diferente do esperado. Dessa forma, desperta-se a dúvida quanto à eficácia da imunização através da vacina quadrivalente nesta população especial, que talvez poderá obter maior benefício protetor com a eventual liberação da nova vacina nonavalente (HPV tipos 6,11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58).⁽²⁾

Pudemos concluir que através de uma boa estruturação dos programas de atendimento, seriedade nas ações, respeito à diversidade cultural, orientação e aproximação das equipes à população específica é possível garantir uma excelente qualidade na promoção de saúde.

6. CONCLUSÕES

Os achados do presente estudo permitem as seguintes conclusões:

1. As taxas de cobertura populacional mantiveram-se altas ao longo dos anos, com média de 89,4% das mulheres sexualmente ativas;
2. Encontrou-se maior número de LAG no ano 2005 e LBG em 2010, com redução significativa de casos graves no decorrer dos anos devido a manutenção do programa de rastreamento;
3. Evidenciou-se que as pacientes com menos de 24 anos apresentaram maior percentual de LBG enquanto aquelas com mais de 64 anos apresentaram maior percentual de LAG.
4. Nas ações de controle de pacientes em seguimento por alteração citológica anterior a idade não teve influência nos tipos de alteração citológica;
5. O teste de DNA-HPV básico, sem genotipagem, mostrou maior percentual de LAG nas pacientes HPV+ com taxa de positividade de 24,5% na população estudada e latência de 22,9%.

7. ANEXOS

ANEXO 1. Carta de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da EPM – UNIFESP (CEP) e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 30 de março de 2007.
CEP 1753/06

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) NEILA MARIA DE GÓIS SPECK
Disciplina/Departamento: Ginecologia/Medicina Preventiva da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: **"Desenvolvimento de programa de rastreamento de neoplasia cérvico-uterina na população indígena do parque nacional do Xingú"**.

Prezado(a) Pesquisador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo, na reunião do dia 30/março/2007, **ANALISOU e APROVOU** o projeto de pesquisa acima referenciado. Ressaltamos ainda que, o projeto **NÃO PODERÁ SER INICIADO** até que se obtenha o parecer favorável da CONEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 361/2008

Registro CONEP: 14320 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro no CEP: 1753/06

Processo nº 25000.165880/2007-74

Projeto de Pesquisa: "Desenvolvimento de programa de rastreamento de neoplasia cervico-uterina em povos do parque indígena do Xingú".

Pesquisador Responsável: Dra. Neila Maria de Góis Speck

Instituição: Universidade Federal de São Paulo/EPM/SP (único centro)

CEP de origem: Universidade Federal de São Paulo/EPM/SP

Área Temática Especial: População indígena

Patrocinador: Não se aplica

Sumário geral do protocolo

A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), nas últimas duas décadas, tem avaliado diferentes tecnologias no rastreamento da neoplasia cervical uterina, seja pelo emprego da citologia cervico-vaginal tradicional ou pela pesquisa do agente papiloma vírus humano (HPV) como causador do câncer de colo uterino.

Como o carcinoma cervical uterino tem sua origem a partir da infecção pelo HPV, teste de biologia molecular, identificando o agente, teria maior sensibilidade no reconhecimento do grupo de risco. As mulheres que apresentassem teste negativo para a presença do vírus seriam encaminhadas para rastreamento com intervalos mais longos.

Em 2002, a Sociedade Americana de Câncer introduziu novo programa de rastreamento indicando o teste de HPV combinado com a citologia para mulheres acima de 30 anos. O programa teria como objetivo diagnosticar casos de infecção persistente do vírus, caracterizando a Captura Híbrida II (CH II) como exame de rastreamento.

O presente estudo tem o objetivo de: 1) realizar a coleta de citologia cervico-vaginal associada ao teste de HPV-DNA (DNA-PAP) em mulheres do PIX, com intuito de avaliar a prevalência do HPV nesta população e relacioná-la aos achados citológicos; 2) estabelecer programa de rastreamento, conforme organograma apresentado, com intuito de aumentar a capacidade diagnóstica e as possibilidades de intervenção além de diminuir os custos operacionais das coletas seriadas de citologia; 3) estudar o tipo de HPV prevalente por meio de genotipagem viral; 4) realizar segunda coleta em meio UCM, para estudos biomoleculares posteriores de fatores prognósticos do câncer de colo uterino, bem como de clamídia e genococo.

Os critérios de exclusão serão: mulheres histerectomizadas por patologias benignas; imunossupressão conhecida; grávidas; mulheres com antecedente de tratamento de doença HPV-induzida.

Todas as mulheres sexualmente ativas serão examinadas. Serão realizadas duas coletas simultâneas e devidamente identificadas, por meio de escova cervical e o material advindo de cada uma será armazenado em tubo contendo 1 ml de solução de UCM. O material da primeira coleta será utilizado para a realização do teste denominado DNA-HPV de alto risco pela CH II. O material da segunda coleta será devidamente armazenado para estudos posteriores de marcadores tumorais presentes nas lesões HPV-induzidas, bem como estudo de agentes infecciosos de interesse (clamídia e genococo).

A coleta será realizada nas aldeias, por enfermeira especializada em técnicas ginecológicas.

O estudo será desenvolvido em três etapas, a primeira será a coleta do material cervico-uterino em mulheres do Parque Indígena do Xingú, a segunda etapa será o armazenamento do material no Laboratório de Citopatologia da UNIFESP/SP e a terceira etapa, será a análise do material no Laboratório de Citologia de Ginecologia Geral da UNIFESP/EPM/SP.

Cont. Parecer CONEP Nº 361/08.

Os resultados da pesquisa poderão ser utilizados para o planejamento de ações de saúde junto a esta população.

Consta um documento denominado de "Anexo 1 - Carta ao Presidente do Conselho Distrital e aos Presidentes dos Pólos Indígenas", que se refere à realização do estudo e está assinada pelos respectivos representantes.

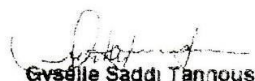
Considerações sobre a análise das respostas ao Parecer CONEP Nº 885/2007, relativo ao projeto de pesquisa em questão:

1. Apresentou outra Folha de Rosto devidamente preenchida e assinada. Prevê a participação no estudo de 600 mulheres.
2. O currículo *Lattes* da pesquisadora responsável o qualifica para a realização do estudo.
3. O cronograma de execução encontra-se detalhado quanto às atividades meses/ano que será realizado o estudo. Terá a duração de 24 meses.
4. O orçamento financeiro prevê os custos no valor de R\$ 59.926,00, informa que o material de consumo, serviço de terceiros e despesas de transporte serão pagos com recursos próprios do Projeto Xingu, a princípio o projeto não apresenta patrocinador e tem condições de se iniciar com recursos próprios dos setores envolvidos.
5. A pesquisadora informa que "fará a coleta do material cervico-uterino, colocando a paciente em maca ginecológica portátil. Este exame será realizado, conforme anos anteriores de coleta de exame preventivo, na própria residência das mulheres, ou seja, na oca, conservando toda a sua privacidade".
6. A pesquisadora esclarece que a destinação de material e dados coletados na pesquisa, após o término, na eventualidade de sobre este será desprezado e encaminhado à Comissão de Resíduos e Infectantes da UNIFESP. As lâminas citopatológicas dos esfregaços cervico-uterinos serão arquivadas durante 5 anos, nos casos negativos e após serão desprezadas. Os casos positivos serão arquivados no laboratório de citopatologia do Depto. de Ginecologia da UNIFESP, sem caracterizar banco de materiais. Esta é a prática normal do laboratório, de armazenamento de lâminas cujos resultados foram positivos. A responsável do laboratório de citopatologia do Depto. de Ginecologia da UNIFESP é a Prof. Dra. Julisa Chamorro Lascasas Ribalta.
7. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE é conciso e objetivo, há descrição dos procedimentos, permite a saída do sujeito da pesquisa, sem prejuízo de seus cuidados. Informa que todas as informações serão passadas para o responsável legal e agente de saúde indígena local, o qual intermediará a explicação da coleta, caso a mulher não entenda a língua portuguesa.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: **Protocolo aprovado.**

Brasília, 10 de junho de 2008.


Gyselle Saddi Tannous
Coordenadora da CONEP/CNS/MS

ANEXO 2. Termo de consentimento apresentado às lideranças das aldeias.

ANEXO 1– CARTA AO PRESIDENTE DO CONSELHO DISTRITAL E AOS PRESIDENTES DOS POLOS INDÍGENAS SOBRE O ESTUDO: “DESENVOLVIMENTO DE PROGRAMA DE RASTREAMENTO DE NEOPLASIA CÉRVICO-UTERINA NA POPULAÇÃO INDÍGENA DO PARQUE NACIONAL DO XINGÚ”

Ao :

Kanawayuri Leandro Marcello Kamayura
Presidente do Conselho Distrital de Saúde
Kanawayuri Leandro Marcello Kamayura

Presidente do Conselho Local do pólo base Diauarum
Matari Kayabi *Matari Kayabi*

Presidente do Conselho Local do pólo base Pavuru
Napiku Txicão *Napiku Txicão*

Presidente do Conselho Local do pólo base Ngoiwere
Ame Suyá *Ame Suyá*

Entre as ações de saúde desenvolvidas no Xingu está o Programa de Controle do Câncer de Colo de Útero – PCCCU que tem por objetivo prevenir o câncer de colo de útero, fazendo o diagnóstico precoce e tratando os casos positivos nas mulheres examinadas. A coleta de material para diagnóstico do câncer de colo de útero vem sendo realizada desde 1994 e temos conseguido aumentar significativamente nossa cobertura nos últimos anos. Neste ano, nos meses de setembro a outubro de 2005, foi realizada nova coleta que atingiu grande cobertura nos Pólos Pavuru, Diauarum e Ngoiwere e as lâminas foram encaminhadas para São Paulo.

Temos observado no decorrer dos anos um aumento significativo na incidência do câncer de colo uterino na população feminina. São vários fatores que podem desencadear o aparecimento desta doença, mas o principal é a presença da infecção pelo HPV (Papiloma vírus humano), transmitida sexualmente e que atualmente faz parte da realidade no Xingu.

Nos preocupa muito o fato das DST (doenças sexualmente transmissíveis) e do câncer do colo do útero poderem aumentar muito, se não forem tomadas medidas necessárias, capazes de controlar essas doenças e tratar as mulheres mais rapidamente para evitar que elas morram de câncer de útero, como já vem acontecendo.

As DST e o câncer de colo de útero foram assuntos muito discutidos durante o 2º Encontro das Mulheres realizado em outubro de 2005 no PI Diauarum. Também durante o trabalho de coleta dos exames para

prevenção do câncer de colo de útero nas aldeias falamos sobre a importância do exame, como é realizado. Mas ainda não é suficiente, precisamos continuar pensando coletivamente para traçarmos estratégias eficazes de enfrentamento destas doenças.

Por essa razão, precisamos estudar melhor a forma como essas doenças estão espalhadas no Xingu principalmente entre as mulheres, que são as maiores prejudicadas com isso pois correm o risco de ter câncer uterino. Nesse sentido, estamos encaminhando ao Conselho de Saúde dos pólos base Diauarum, Pavuru e Ngoiwere uma proposta de estudo dessas doenças a ser realizado pela Dra Neila Maria de Góis Speck, Dr. Baruzzi, do Dr. Douglas Rodrigues, Dr. Marcos Schaper e a enfermeira Erica Ribeiro. Esse estudo possibilitará entendermos melhor a epidemiologia das DST e do Câncer de colo uterino nas mulheres do Xingu o que nos ajudará a formularmos propostas mais efetivas para o combate a essas doenças no médio e baixo Xingu.

A participação será voluntária e expressa por meio de assinatura do termo de consentimento informado, pelo presidente do conselho distrital e conselheiros representantes das comunidades nos conselhos de cada polo, após explicação, em termos simples, no que consistirá o estudo.

As pacientes que apresentarem resultados positivos para HPV e sem alteração citológica, serão seguidas conforme organograma anexo, preconizado pelo Instituto Nacional do Câncer e Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical dos EUA. As pacientes que apresentarem alterações citológicas serão encaminhadas para colposcopia e receberão tratamento conforme protocolo pré-estabelecido, pela equipe de médicos que participam do projeto Xingu. As mesmas receberão o primeiro atendimento em área, e posteriormente serão encaminhadas ao tratamento conforme complexidade do diagnóstico. Estes casos de doença terão seu material encaminhado para genotipagem viral por meio de sonda especial descrita anteriormente.

Posteriormente, com o material armazenado no 2º. tubo de UCM, faremos estudos de fatores prognósticos do câncer de colo uterino, bem como o estudo de outros agentes infecciosos (clamídia e gonococo).

Atenciosamente

Dr. Douglas Rodrigues
Coordenador do Projeto Xingu

Dra. Neila Maria de Góis Speck

Anexo 3. Ações de controle de pacientes em seguimento por alteração citológica anterior (2015-2016-2017), no PIX.

AÇÕES DE CONTROLE	2015	2016	2017	TOTAL
NL	140 (90,3%)	203 (90%)	83 (86,4%)	426 (89,3%)
LBG	8 (5,1%)	18 (7,9%)	9 (9,3%)	35 (7,3%)
LAG	7 (4,5%)	5 (2,2%)	4 (4,1%)	16 (3,3%)
TOTAL	155 (100%)	226 (100%)	96 (100%)	477 (100%)

Legenda: NL = Achados citológicos dentro da normalidade, LBG = lesão intraepitelial de baixo grau, LAG = lesão intraepitelial de alto grau, % = porcentagem

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodrigues DA. A UNIFESP/ Escola Paulista de Medicina, o Projeto Xingu e a Política de Atenção à Saúde dos Povos Indígenas no Brasil. *Parq Indígena do Xingu Saúde, Cult e História* São Paulo Terra Virgem; 2005;259–73.
2. Freitas VG, Focchi GR, Pereira ER, Levi JE, Speck NMG, Ribalta JC. HPV genotyping and p16 expression in Xingu Indigenous Park, Brazil. *Genet Mol Res Genet Mol Res* [Internet]. 2016 [cited 2017 Oct 5];15(153). Available from: <http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2016/vol15-3/pdf/gmr6840.pdf>
3. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher Princípios e Diretrizes. [cited 2018 Jan 25]; Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_mulher_principios_diretrizes.pdf
4. International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2012:Estimated cancer incidence,mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer -. 2012.
5. INCA. Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Ministério da Saúde Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva. 2016. 1-124 p. Available from: http://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/edicao/Estimativa_2016.pdf%5Cnhttp://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp
6. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2002 May 1 [cited 2018 Jan 25];2(5):342–50. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrc798>
7. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2010 May [cited 2018 Jan 25];117(2):S5–10. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825810000879>
8. Panatto D, Amicizia D, Trucchi C, Casabona F, Lai PL, Bonanni P, et al. Sexual behaviour and risk factors for the acquisition of human papillomavirus infections in young people in Italy: suggestions for future vaccination policies. *BMC Public Health* [Internet]. 2012 Dec 7 [cited 2018 Jan 25];12(1):623. Available from: <http://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-12-623>
9. L M Monteiro CD, Leite Maia Monteiro D, José Baptista Trajano A, Silveira da Silva K, Bastos Russomano F. Incidence of cervical intraepithelial lesions in a population of adolescents treated in public health services in Rio de Janeiro, Brazil. 2009 [cited 2018 Jan 25];25(5):1113–22. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v25n5/18.pdf>
10. Moscicki A-B, Ellenberg JH, Vermund SH, Holland CA, Darragh T,

- Crowley-Nowick PA, et al. Prevalence of and Risks for Cervical Human Papillomavirus Infection and Squamous Intraepithelial Lesions in Adolescent Girls. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2000 Feb 1 [cited 2018 Jan 25];154(2):127. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.154.2.127>
11. Moscicki A-B, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr* [Internet]. 1998 Feb [cited 2018 Jan 25];132(2):277–84. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347698704457>
 12. Bosch X, Harper D. Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2006 [cited 2018 Jan 30];103:21–4. Available from: www.elsevier.com/locate/ygyno
 13. Tonon SA, Picconi MA, Zinovich JB, Nardari W, Mampaey M, Badano I, et al. Human papillomavirus cervical infection in Guaraní Indians from the rainforest of Misiones, Argentina. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2004 Jan [cited 2018 Jan 25];8(1):13–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971203000031>
 14. Sankaranarayanan R. State-Of-The-Art Review Screening for Cancer in Low-and Middle-Income Countries. *Ann Glob Heal* [Internet]. 2014 [cited 2018 Jan 25];80:412–7. Available from: [http://www.annalsofglobalhealth.org/article/S2214-9996\(14\)00317-8/pdf](http://www.annalsofglobalhealth.org/article/S2214-9996(14)00317-8/pdf)
 15. Wakewich P, Wood B, Davey C, Laframboise A, Zehbe I. Colonial legacy and the experience of First Nations women in cervical cancer screening: a Canadian multi-community study on behalf of the ACCSS group PubMed Central Canada. *Crit Public Heal Crit Public Heal January* [Internet]. 2016 [cited 2018 Jan 25];1(264):368–80. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5112009/pdf/nihms6278.pdf>
 16. Mexico. Secretaría de Salubridad y Asistencia. F, Instituto Nacional de Salud Pública (Mexico) M, Centro Nacional de Información y Documentación en Salud (Mexico). *Salud pública de México*. [Internet]. Vol. 58, *Salud Pública de México*. [Secretaría de Salubridad y Asistencia]; 2016 [cited 2018 Jan 25]. 104-117 p. Available from: http://scihub.tw/https://scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342016000200104
 17. Allen-Leigh B, Uribe-Zúñiga P, León-Maldonado L, Brown BJ, Lörincz A, Salmeron J, et al. Barriers to HPV self-sampling and cytology among low-income indigenous women in rural areas of a middle-income setting: a qualitative study. [cited 2018 Jan 25]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5679364/pdf/12885_2017_Article_3723.pdf
 18. N.M. de Góis Speck, É.R. Pereira, M. Schaper, F.K. Tso, V.G. de Freitas JCLR. Uterine cervical neoplasia prevention in Parque Indígena do Xingu. *Eur J Gynaec Oncol - ISSN 0392-2936* [Internet]. 2009 [cited 2017 Nov

- 24]; Available from:
https://www.researchgate.net/profile/Juliusz_Kobierski/publication/26818775_Analysis_of_the_results_and_long-term_follow-up_of_second-look_laparotomy_in_advanced_ovarian_cancer/links/09e4150cfa63e93d76000000.pdf#page=63
19. Speck NM, Pinheiro JD, Pereira E, Rodrigues D, Focchi G, Ribalta J. Cervical cancer screening in young and elderly women of the Xingu Indigenous Park: evaluation of the recommended screening age group in Brazil. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. 2015;13(1):52–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082015000100010&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 20. Pereira, ER; Speck, NM; Ribalta JC. Prevenção do câncer do colo do útero em população feminina do parque indígena do xingu, Mato Grosso [Internet]. dissertação. 2011 [cited 2017 Oct 6]. Available from: <http://repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/9975/Publico-12592a.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 21. De Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. [cited 2018 Jan 30]; Available from: https://ac.els-cdn.com/S004268220400220X/1-s2.0-S004268220400220X-main.pdf?_tid=4165e46a-0629-11e8-a850-00000aacb360&acdnat=1517363678_e95c47cb9b703e1baa7b5d4334e703f6
 22. Park TW, Fujiwara H WT. Molecular biology of cervical cancer and its precursors. *Cancer* [Internet]. 1995 [cited 2018 Jun 6]; Available from: [http://sci-hub.tw/10.1002/1097-0142\(19951115\)76:10+%3C1902::aid-cncr2820761306%3E3.0.co;2-0](http://sci-hub.tw/10.1002/1097-0142(19951115)76:10+%3C1902::aid-cncr2820761306%3E3.0.co;2-0)
 23. Clifford G, Smith J, Plummer M, Muñ Oz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 2003 [cited 2018 Jan 31];88:63–73. Available from: <https://www.nature.com/articles/6600688.pdf>
 24. Monsonego J, Cox JT, Behrens C, Sandri M, Franco EL, Yap P-S, et al. Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U.S. screening population: Data from the ATHENA trial. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015;137(1):47–54. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825815006034>
 25. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2010 [cited 2018 Jan 31];10. Available from: [http://zider.free.fr/papers/Paper \(25\).pdf](http://zider.free.fr/papers/Paper (25).pdf)
 26. Mansur C. Cellular transformation by papilomavirus oncoproteins. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer* [Internet]. 1993 Dec 23 [cited 2018 Feb 20];1155(3):323–45. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0304419X93900133>
 27. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol*

- [Internet]. 2004 Jul [cited 2018 Jan 25];191(1):105–13. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937804001048>
28. ISA IS. Povos Indígenas do Brasil; Xingú [Internet]. [cited 2017 Oct 19]. Available from: <https://pib.socioambiental.org/pt/povo/xingu/1539>
 29. Isa. Almanaque socioambiental - Parque indígena do Xingu-50 anos. Vol. 1, Chemistry & biodiversity. 2011. 311 p.
 30. Pagliaro H, Carvalho NDS, Rodrigues D, Baruzzi RG. Demographic dynamics of the Suyá, a Jê people of the Xingu Indigenous Park, Central Brazil, 1970-2004. *Cad saude publica / Minist da Saude, Fund Oswaldo Cruz, Esc Nac Saude Publica*. 2007;23(5):1071–81.
 31. Apgar BS, Zoschnick L WTJ. The 2001 Bethesda System Terminology. *Am Fam Physician* [Internet]. 2003 [cited 2018 Jun 9];VOLUME 68(10):1992–8. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2003/1115/p1992.pdf>
 32. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *Jama* [Internet]. 2002;287(16):2120–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966387>
 33. Bauer HM. Genital Human Papillomavirus Infection in Female University Students as Determined by a PCR-Based Method. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1991 Jan 23 [cited 2018 Jun 9];265(4):472. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1991.03460040048027>
 34. Secretaria da Atenção a Saúde D de AB. Cadernos de Atenção Básica - Controle dos Cânceres de Colo do Útero e da Mama [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013 [cited 2018 Jun 9]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/controle_canceres_colo_uterio_2013.pdf
 35. Schmidt-Grimminger DC, Bell MC, Muller CJ, Maher DM, Chauhan SC, Buchwald DS. HPV infection among rural American Indian women and urban white women in South Dakota: an HPV prevalence study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2011 [cited 2018 Jun 9];11:252. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3190376/pdf/1471-2334-11-252.pdf>
 36. Arbyn M, Rebolj M, De Kok IMCM, Fender M, Becker N, O'Reilly M, et al. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer* [Internet]. 2009 Oct [cited 2017 Nov 23];45(15):2671–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095980490900570X>
 37. Taborda WC, Ferreira SC, Rodrigues D, Stávale JN, Baruzzi RG. Rastreamento do câncer de colo uterino em índias do Parque Indígena do Xingu, Brasil central. *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 2000 Feb [cited 2018 Jun 9];7(2):92–6. Available from:

http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892000000200004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

38. De MA, Areias C. Universidade de Brasília Centro Universitário da Grande Dourados Programa De Pós-Graduação em Ciências da Saúde Implementação do Programa de Saúde Familiar Indígena No Estado de Mato Grosso do Sul. 2007 [cited 2018 Jun 9]; Available from: [http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/2325/1/2006_Marco Aurélio de Camargo Areias.pdf](http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/2325/1/2006_Marco%20Aur%C3%A9lio%20de%20Camargo%20Areias.pdf)
39. Moscicki A-B, Palefsky J, Smith G, Siboshski S, Schoolnik G. Variability of Human Papillomavirus DNA Testing in a Longitudinal Cohort of Young Women. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1993 Oct [cited 2018 Jun 9];82(4):578–85. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00006250-199310000-00021>
40. Moscicki A-B, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *Jama*. 2001;285(23):2995–3002.
41. Moscicki A-B, Cox JT. Practice improvement in cervical screening and management (PICSIM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2010 Jan [cited 2018 Jun 9];14(1):73–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20043357>
42. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015;136(2):189–97. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825814015492>
43. Tracht JM, Davis AD, Fasciano DN, Eltoum I-EA. Discrepant HPV/cytology cotesting results: Are there differences between cytology-negative versus HPV-negative cervical intraepithelial neoplasia? *Cancer Cytopathol* [Internet]. 2017 Oct [cited 2018 Jun 9];125(10):795–805. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncy.21905>
44. McGregor S, Saulo D, Brotherton J, Liu B, Phillips S, Skinner SR, et al. Decline in prevalence of human papillomavirus infection following vaccination among Australian Indigenous. *Vaccine* [Internet]. 2018 Jun [cited 2018 Jun 9]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X18307710>