



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Mestrado Integrado em Medicina

Trabalho Final

SANDRA ISABEL DE CARVALHO CRUZ

Como a vacinação poderá influenciar o curso do Cancro do Colo do Útero na África Oriental

Artigo de Revisão

Área científica de Ginecologia

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS

Dr.ª TERESA MARIA REBELO FERREIRA

Dezembro 2021

Como a vacinação poderá influenciar o curso do Cancro do Colo do Útero na África Oriental

Artigo de Revisão

Área científica de Ginecologia

SANDRA ISABEL DE CARVALHO CRUZ

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS

E-mail: marg.fig.dias@gmail.com | sandracruz.cruz97@gmail.com

Dr.^a TERESA MARIA REBELO FERREIRA

ÍNDICE

<i>RESUMO</i>	3
<i>ABSTRACT</i>	4
<i>INTRODUÇÃO</i>	5
<i>ABREVIATURAS</i>	6
<i>MÉTODOS</i>	7
<i>CANCRO DO COLO DO ÚTERO</i>	8
Introdução	8
Epidemiologia	11
Infeção pelo HPV	13
Prevenção do CCU	15
<i>CANCRO DO COLO DO ÚTERO NA ÁFRICA ORIENTAL</i>	17
Recursos humanos e financeiros/serviços de saúde	17
Falta de consciencialização e educação da comunidade	18
Pobreza generalizada	19
Guerras e conflitos civis	19
Índice de desenvolvimento humano	20
Crenças culturais e estigmas sociais	21
Prevalência e subtipos de HPV	21
Malawi	21
Zâmbia	22
Tanzânia	22
Zimbabué	22
Uganda	23
Moçambique	23
Quénia	23
Infeções concomitantes	24
Malária e infeções helmintas	24
<i>Chlamydia trachomatis</i>	25
Vírus da Imunodeficiência Humana	25
Atividade sexual	26
Programas nacionais de rastreio	27
<i>PROGRAMA SCREEN-AND-TREAT</i>	29
<i>CONCLUSÃO</i>	31
<i>AGRADECIMENTOS</i>	32
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	33

RESUMO

O cancro do colo do útero (CCU) é potencialmente evitável, representando a vacinação contra o HPV um papel fundamental na sua prevenção. No entanto, nos países em desenvolvimento, especialmente nos países de África Oriental, a sua prevalência e mortalidade continuam bastante elevadas, o que pode ser devido à falta de programas eficazes de deteção precoce e tratamento, à precariedade das infraestruturas de saúde, à falta de recursos humanos e financeiros e ao baixo índice de desenvolvimento humano que se verifica nestes países. Adicionalmente, crenças culturais e estigmas sociais, certas práticas sexuais, assim como a falta de consciencialização/educação da comunidade e a pobreza generalizada que se vive na maioria dos países desta região contribuem para a não adesão à vacinação. Esta parte do mundo constitui uma região endémica da malária, dos helmintas, da *Chlamydia trachomatis* e do HIV, aumentando, concomitantemente, a infeção pelo HPV. Na África Oriental, os subtipos de HPV 16, 52, 18, 31, 35 e 58 são os genótipos mais prevalentes, e as vacinas que se encontram em vigor são a bivalente e a quadrivalente. Instituir uma vacina que cubra estes subtipos de HPV mais prevalentes e prevenir certas infeções constitui uma potencial forma de reduzir a incidência do CCU. Deste modo, a eficácia da vacinação depende de características/comportamentos individuais, de fatores socioeconómicos, ambientais e comunitários. Consciencializar e sensibilizar toda a comunidade sobre o CCU pode ser uma forma eficaz de superar o estigma que existe sobre a vacinação nestas regiões.

Palavras-chave: cancro do colo do útero, epidemiologia, HPV, prevenção, África Oriental, vacinação.

ABSTRACT

Cervical cancer (CC) is potentially avoidable, with anti-HPV vaccination playing a fundamental role in its prevention. Nevertheless, in developing countries, especially in East Africa countries, its prevalence and mortality remain rather high, which might be attributable to the lack of effective early screening programs and treatment, to the precarious health infrastructures, to the lack of human and financial resources and to the low human development index observable in these countries. Additionally, cultural beliefs and social stigmas, certain sexual practices, as well as the community's lack of awareness/education and general poverty, affecting most of the countries in these regions, contribute to the non-adhesion of vaccination. This part of the world makes up an endemic region of malaria, helminths, Chlamydia Trachomatis and HIV, raising, at the same time, the infection by HPV. In East Africa, HPV subtypes 16, 52, 18, 31 35 and 58 are the most prevalent genotypes and the vaccines currently in vigour are the bivalent and quadrivalent. Introducing a vaccine that covers these more prevalent HPV subtypes and the prevention of certain infections is a potential way of reducing the incidence of CC. Therefore, the effectiveness of vaccination is related to individual behaviours/characteristics, socioeconomic, environmental and community factors. Raising awareness and educating all the community about CC might just be an effective way of overcoming the existent stigma about vaccination in these regions.

Keywords: cervical cancer, epidemiology, HPV, prevention, East Africa, vaccination.

INTRODUÇÃO

O CCU é o quarto cancro mais frequente na população feminina a nível global. É uma causa importante de morte em países em desenvolvimento, especialmente na África Oriental, região onde é maior a sua incidência e a sua mortalidade.(1) O CCU é potencialmente evitável, representando a vacinação contra o Vírus do Papiloma Humano um papel fundamental na sua prevenção.

Devido à escassez de meios que se verifica na vasta maioria dos países da África Oriental, há uma emergente necessidade de dados epidemiológicos mais robustos no que respeita à infeção pelo HPV na população feminina, de forma a otimizar a alocação dos recursos de saúde pública disponíveis e obter o máximo benefício possível para o controlo e prevenção do CCU.(2, 3) Existe ainda uma lacuna no que diz respeito à compreensão e consciencialização sobre o que é verdadeiramente o CCU pela grande maioria das pessoas nestas comunidades.(4) Estes fatores concorrem potencialmente para uma baixa adesão à vacinação contra o HPV e conseqüente aumento da prevalência e mortalidade por CCU.(4)

Assim, este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão da literatura relativa à importância da vacinação contra o HPV na África Oriental, com particular atenção à eficácia e em potenciais fatores que a influenciem. Pretende-se identificar possíveis fatores económicos, políticos, comunitários, sociológicos e individuais que possam interferir com a vacinação contra o HPV nesta região do globo.

ABREVIATURAS

CCU: Cancro do Colo do Útero

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

COC: Contraceção Oral Combinada

DST: Doenças Sexualmente Transmissíveis

HPV: *Human Papillomavirus*

HIV: *Human Immunodeficiency Virus*

LEEP: Excisão Eletrocirúrgica por Ansa Diatérmica

ONU: Organização das Nações Unidas

OMS: Organização Mundial da Saúde

PPC: Paridade do poder de compra

UNICEF: *United Nations Children's Fund*

UNAIDS: *United Nations Programme on HIV/AIDS*

MÉTODOS

Para a realização deste trabalho procedeu-se a uma recolha da literatura existente recorrendo às bases de dados da *Pubmed/Medline*, *Web of Science* e *Science Direct* tendo sido priorizadas revisões sistemáticas, meta-análises, artigos científicos originais, ensaios clínicos controlados e randomizados e *guidelines* publicados nos últimos 20 anos (de janeiro de 2001 a janeiro de 2021) escritos em português e inglês. Foram também consultados artigos referenciados nas publicações inicialmente selecionadas, sempre que se considerava relevante para a escrita deste trabalho. Para tal efeito, utilizaram-se os termos MeSH "Uterine Cervical Neoplasms" OR "Papillomavirus Infections/epidemiology" OR "Africa, Eastern".

Foram ainda estabelecidos critérios geográficos, que se basearam na divisão geográfica de África segundo a ONU.(5)

Adicionalmente, foram ainda recolhidas publicações em bases de dados online de organizações e instituições com intervenção no CCU.

Posteriormente, analisou-se e interpretou-se cada artigo. Foram ainda definidos critérios de exclusão:

- artigos que não apresentavam texto completo;
- artigos duplicados/repetidos;
- artigos com referências ao tema, mas que estavam fora do âmbito dos objetivos definidos deste trabalho, como por exemplo, referência a zonas geográficas que não faziam parte dos critérios estabelecidos anteriormente;
- artigos cuja informação se encontrava desatualizada comparativamente a artigos mais recentes.

Segundo os critérios mencionados anteriormente, foram selecionadas 72 publicações, que são a base literária deste trabalho.

CANCRO DO COLO DO ÚTERO

Introdução

O CCU é o quarto cancro mais comum na população feminina a nível mundial - a seguir ao cancro da mama, cancro colo-retal e cancro do pulmão - constituindo a principal causa de morte ginecológica nos países em desenvolvimento.(6-8) Em 2020, houve aproximadamente 604 mil novos casos e 341 mil mortes por cancro do colo do útero (figura 1 e 2).

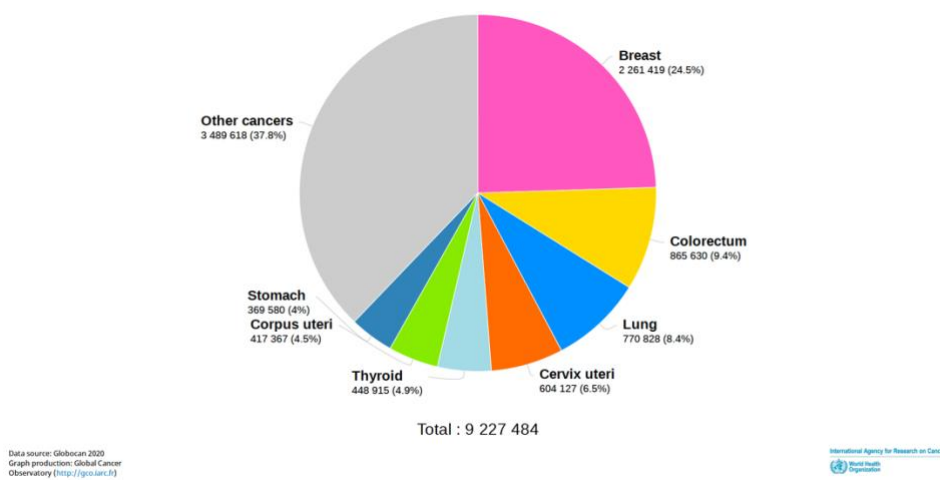


Figura 1: Número estimado de novos casos de CCU, em todo mundo, relativamente a outros cancros que atingem o sexo feminino, em 2020. Retirado de GLOBOCAN 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr> (consultado a 11/09/2021).

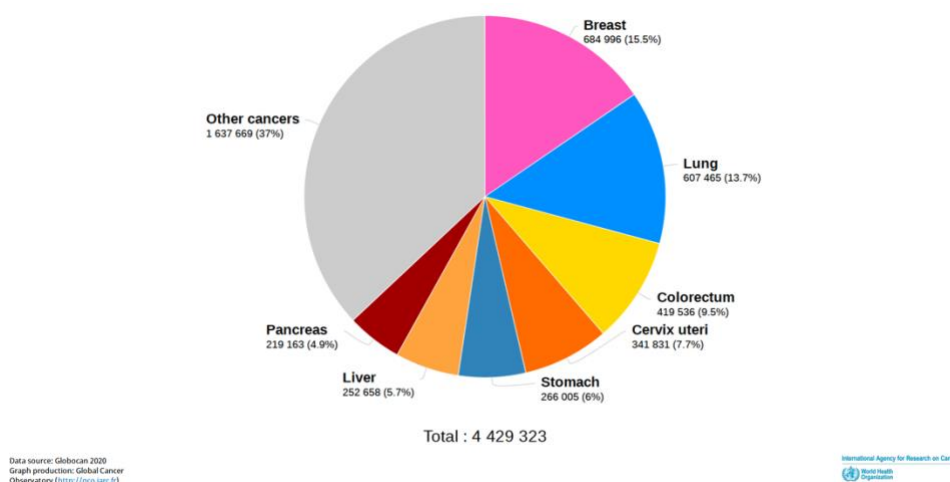


Figura 2: Número estimado de mortes por CCU, em todo mundo, relativamente a outros cancros que atingem o sexo feminino, em 2020. Retirado de GLOBOCAN 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr> (consultado a 11/09/2021).

Nos países desenvolvidos, a incidência e mortalidade têm vindo a diminuir em resultado de alterações do estilo de vida, modificações dos hábitos tabágicos, implementação de rastreios e de tratamento para o CCU.(1) Por oposição, nos países em desenvolvimento, a sua prevalência e mortalidade continuam extraordinariamente elevadas, consequências atribuídas à falta de programas eficazes de deteção precoce e tratamento e à precariedade das infraestruturas de saúde.(9)

Globalmente, o CCU é diagnosticado em média aos 53 anos de idade e a esperança média de vida para a população diagnosticada é de 59 anos.(1) A infeção persistente do colo do útero pelo HPV é a principal causa de CCU sendo que esta infeção ocorre, habitualmente, antes dos 25 anos, coincidindo com o início da atividade sexual.(2) O CCU continua a ser a segunda causa de morte por cancro em mulheres entre os 20-39 anos, causando, em média, 10 mortes prematuras, por semana, em mulheres nesta faixa etária.(1, 10)

O CCU surge na zona de transformação, que corresponde à região compreendida entre o epitélio escamoso do exocolo e o epitélio cilíndrico do endocolo, onde ocorrem múltiplos processos metaplásicos.(11) É durante a puberdade e a primeira gravidez que a atividade metaplásica é mais acentuada, coincidindo precisamente com o período em que há maior risco de infeção pelo HPV.(11) Aproximadamente 75% dos tipos histológicos no CCU, são carcinomas espinho-celulares e iniciam-se na zona de transformação do exocolo.(12) Nos casos em que o carcinoma tem origem no endocolo predomina o adenocarcinoma, cuja prevalência tem vindo a aumentar progressivamente ao longo das últimas décadas.(12)

Nos estados iniciais da doença, as mulheres estão assintomáticas ou apresentam sintomatologia inespecífica. Quando presentes, os sintomas incluem:(13)

- Dispareunia;
- Coitorragias;
- Hemorragias anormais intermenstruais;
- Hemorragias abundantes durante a menstruação;
- Corrimento hemático fétido vaginal;
- Metrorragias pós-menopausa;
- Leucorreia recorrente, persistente e resistente a todos os tratamentos médicos empíricos que possam ser, eventualmente, instituídos.

Nos estados mais avançados do CCU poderão ainda ocorrer dor abdominal inferior e pélvica, disúria, e hematúria ou retorragias se houver, respetivamente, invasão vesical ou do

reto. Em caso de doença metastática podem ainda surgir astenia, anorexia, emagrecimento ou outros sintomas sistêmicos.(14)

O prognóstico depende da extensão local do tumor que, só por si, provoca grande morbidade nas pacientes, consequência da obstrução uretral, dor e fístulas que o tumor pode provocar. Para além disto, depende também do tipo histológico, metastização ganglionar e invasão linfovascular.(12, 14)

Epidemiologia

Como previamente mencionado, o CCU apresenta altas taxas de prevalência e mortalidade na população feminina (figura 3 e 4). Nas últimas décadas, esta incidência e mortalidade têm vindo a diminuir nos países desenvolvidos. No entanto, existem ainda marcadas discrepâncias na vacinação, rastreio e tratamento nas populações mais vulneráveis, nomeadamente nos países subdesenvolvidos, o que leva a um aumento destes parâmetros em certas regiões do globo.(1) Estas discrepâncias estão bem refletidas no estudo de *Arbyn et al.*, que revela que 84% dos casos de CCU e 88% das mortes ocorreram em países com baixo rendimento económico.(15) Comparativamente, nos países com alto rendimento, observam-se incidências e mortalidades duas a quatro vezes inferiores.(15)

De facto, estas variações de incidência e mortalidade tornam-se mais evidentes quando analisamos os vários subcontinentes. De acordo com a OMS, é na Ásia Ocidental que se verificam as taxas mais baixas de incidência, sendo as taxas de mortalidade mais baixas na Austrália e Nova Zelândia. Em contrapartida, é no continente africano, em especial na África Oriental, que são relatadas as taxas de incidência e mortalidade mais preocupantes.(15)

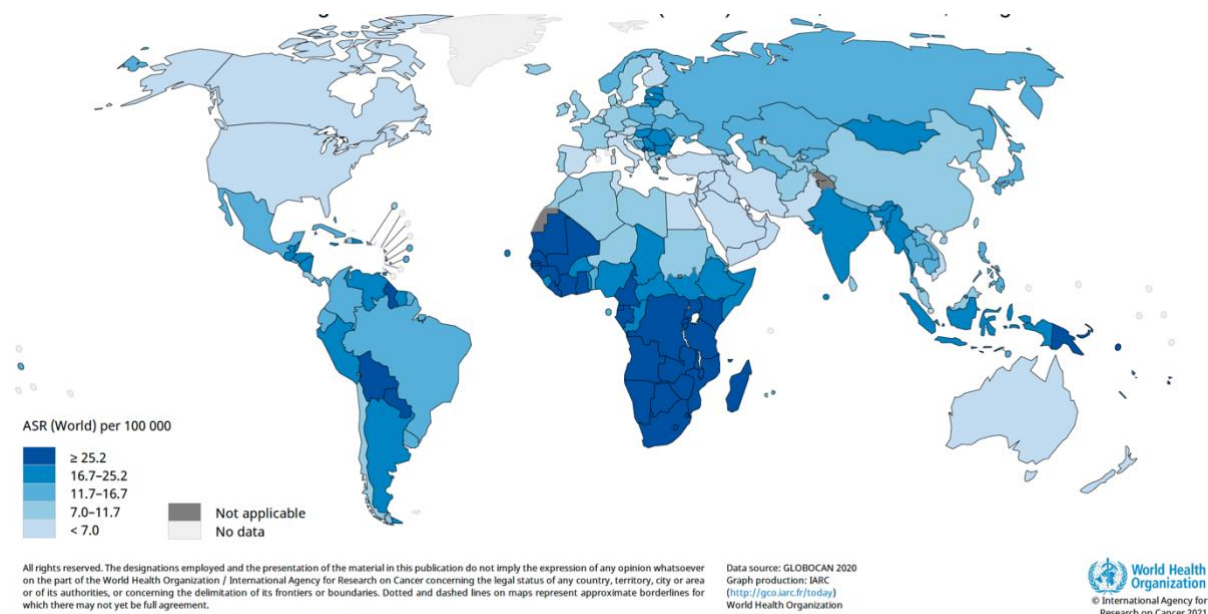


Figura 3: Padrão mundial da taxa de incidência do CCU em 2020. Retirado de GLOBOCAN 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr> (consultado a 14/10/2021).

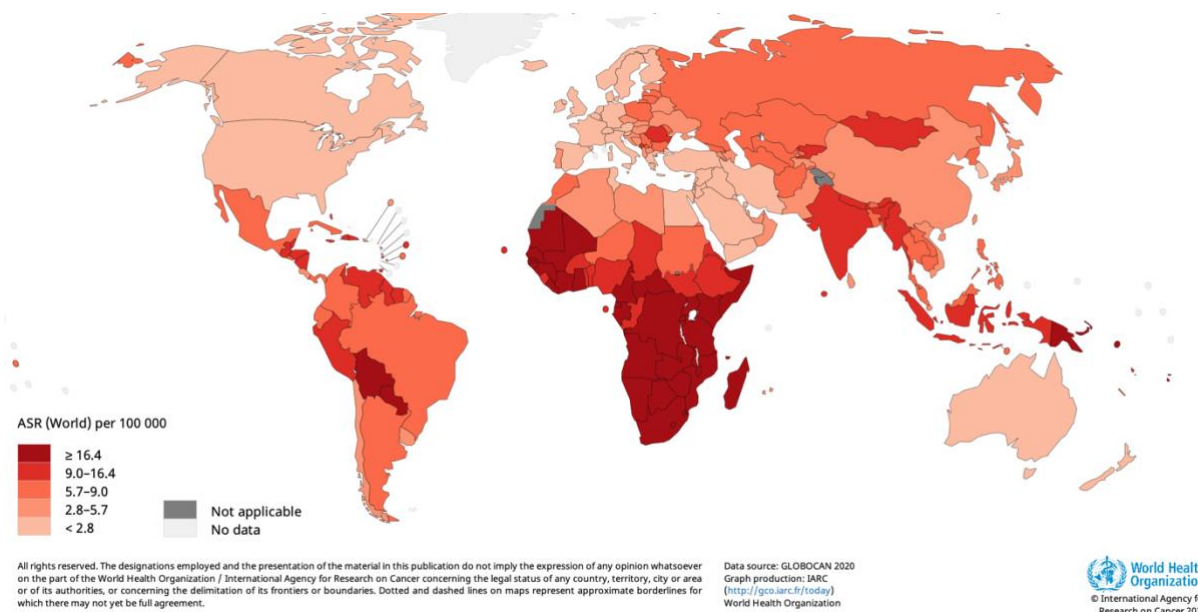


Figura 4: Padrão mundial da taxa de mortalidade do CCU em 2020. Retirado de GLOBOCAN 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr> (consultado a 14/10/2021).

Os países com as maiores taxas de incidência encontram-se na África Oriental. Destes podemos destacar, por ordem decrescente de incidência, o Malawi, a Zâmbia, a Tanzânia, o Zimbabuê, o Uganda, Moçambique e o Burundi. O Quênia, a Etiópia e o Ruanda, apesar de apresentarem uma taxa de incidência considerável, apresentam uma taxa inferior aos países anteriormente mencionados (figura 5).

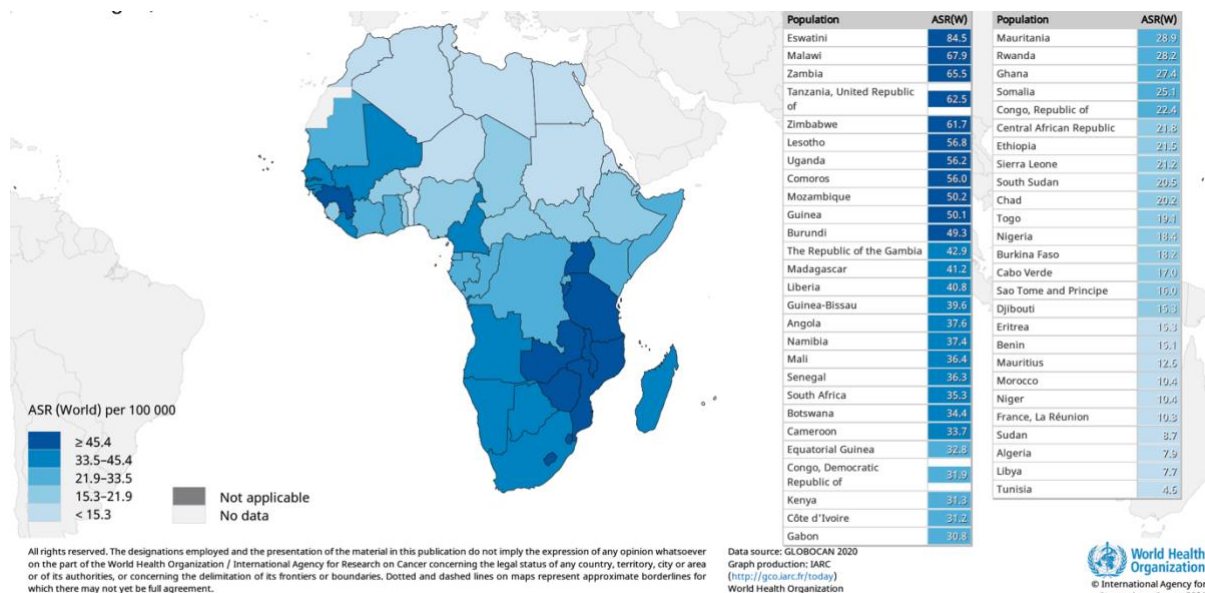


Figura 5: Padrão Africano da taxa de incidência do CCU, em 2020. Retirado de GLOBOCAN 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr> (consultado a 14/10/2021).

Infeção pelo HPV

A infeção pelo HPV é a DST mais comum em todo o mundo e está associada ao desenvolvimento de cancro do colo do útero, cancro da vulva, cancro vaginal, verrugas e outros cancros anogenitais,(16) sendo que a maior suscetibilidade para a infeção se verifica após o início da atividade sexual.(11) Para além disso, em indivíduos jovens, o HPV parece ser responsável por 60% a 90% dos cancros da vulva e do pênis.(16) A infeção do colo uterino pelo HPV, quando persistente, parece ser o principal agente causador de CCU, estando presente em aproximadamente 95% dos casos.(11) Qualquer atividade sexual que envolva contacto genital com uma pessoa infetada acarreta um risco de infeção. Porém, a maior parte das infeções por HPV são transitórias e eliminadas espontaneamente 1-2 anos após a infeção.(12, 16)

Anualmente, estima-se que existam cerca de 530 mil novos casos de CCU, sendo que as estirpes 16 e 18 são responsáveis por cerca de 70% dos casos, enquanto os HPV 31, 33, 45, 52 e o 58 são responsáveis por 19% dos casos.(17) No entanto, esta distribuição tem variabilidade geográfica.(16) O subtipo HPV 18, por exemplo, é o segundo mais comum na Europa, América Central e América do Sul.(16) Por outro lado, uma meta-análise sobre a prevalência mundial do HPV revelou que o HPV 16 é o subtipo oncogénico mais comum entre as mulheres da África Oriental, seguido do HPV 52.(2)

Existem, todavia, outros fatores que aumentam a probabilidade de infeção persistente. Esta, por sua vez, pode sofrer uma transformação maligna, aumentando a prevalência do CCU. Destacando-se os mais relevantes (gráfico 1):(12, 14, 16, 18)

- Elevado número de parceiros sexuais;
- Uso prolongado de contraceção oral combinada;
- Coitarca precoce;
- Familiares de primeiro grau com CCU;
- Marcados hábitos tabágicos;
- Infeção concomitante por dois ou mais subtipos oncogénicos de HPV;
- Imunossupressão (por exemplo: pelo HIV-SIDA);
- Mulheres que tenham sido sujeitas a transplante de órgão;
- Indivíduos de raça negra e de origem hispânica;
- Coinfeção pelo herpes genital do tipo 2, pela *Chlamydia Trachomatis*.

A infeção pelo HPV, quando induz alterações no genoma do epitélio cervical do hospedeiro, provoca o silenciamento de genes de supressão tumoral e um funcionamento

aberrante de certos oncogenes.(19) Tudo isto levará a um desequilíbrio e a uma instabilidade genómica das células do colo do útero, que culminará em progressão para CCU com o passar do tempo.(19) Nas fases iniciais da doença o CCU pode ser assintomático. Portanto, a infeção pode passar despercebida se não for rastreada devidamente.(19)

Importa ainda realçar outros aspetos que aumentam o risco de CCU. Tendo em conta a alta correlação entre o rastreio inadequado e o aumento do risco do CCU, uma má adesão aos rastreios, tanto por falta de conhecimento como por falta de meios, constitui, por si só, um fator de risco para o aumento da sua prevalência.(20) Verifica-se uma pior adesão ao rastreio em mulheres desinformadas, com baixos rendimentos, que vivem em zonas rurais e sem apoio médico.(20)

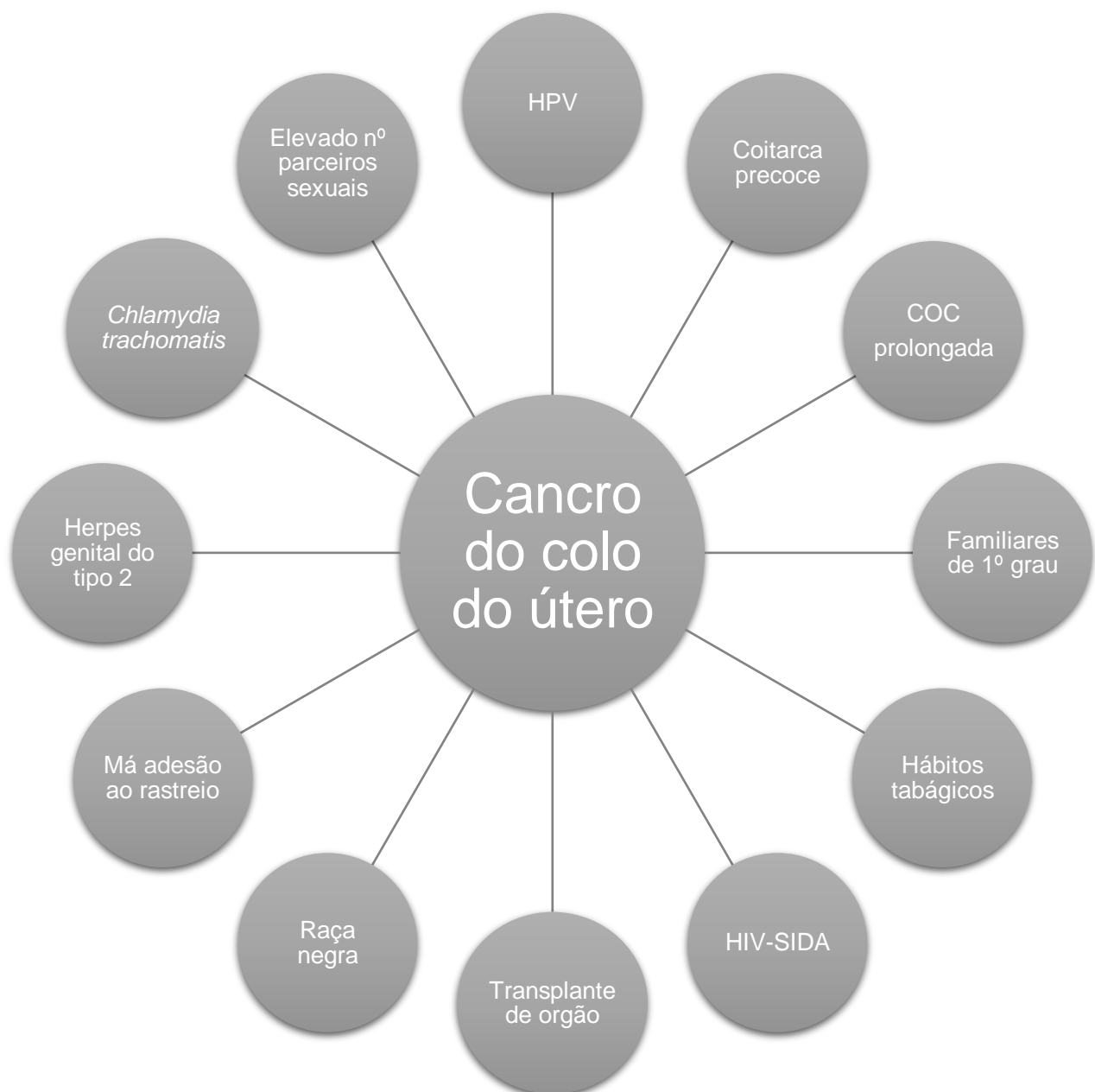


Gráfico 1: Fatores de risco para o desenvolvimento de CCU.

Prevenção do CCU

O reconhecimento da infecção persistente pelo HPV como principal causa de CCU abriu novos horizontes na sua prevenção. Deste modo, é importante salientar que o início/desenvolvimento do CCU pode ser evitado se forem adotadas formas de prevenção e controlo da progressão da infecção. Assim, a OMS nas suas recomendações inclui medidas para reduzir essa progressão, destacando-se quatro abordagens: prevenção primária, secundária, terciária e tratamento paliativo.(21)

A evicção dos fatores de risco é o pilar fundamental da prevenção primária, devendo promover-se as seguintes medidas: (13, 14)

- Vacinação profilática contra o HPV dos adolescentes;
- Abstinência sexual;
- Evicção de múltiplos parceiros sexuais;
- Início da atividade sexual numa idade mais avançada;
- Evicção de comportamentos sexuais de risco;
- Uso de preservativo/diafragma.

A OMS recomenda a toma de duas doses da vacina de HPV a todas as meninas com idades compreendidas entre os 9 e os 13 anos.(22) Atualmente, existem duas vacinas (bivalente e quadrivalente) seguras e eficazes, direcionadas contra os dois subtipos de HPV que provocam cerca de 70% de CCU, o HPV 16 e o HPV 18.(22) A vacina quadrivalente acrescenta, relativamente à vacina bivalente, os subtipos 6 e 11, que são responsáveis por cerca de 90% das verrugas anogenitais.(23) Por outro lado, a vacina nonavalente adiciona relativamente à quadrivalente, cinco subtipos de HPV oncológicos, o HPV 31, 33, 45, 52, 58 (tabela 1).(1)

Subtipos oncogénicos de HPV contemplados na vacina	
Vacina bivalente	16 e 18
Vacina quadrivalente	16, 18, 11 e 6
Vacina nonavalente	16, 18, 11, 6, 31, 33, 45, 52 e 58

Tabela 1: Vacinas existentes para a prevenção do CCU e os subtipos oncogénicos de HPV nelas contemplados.

Devido às disparidades geográficas na prevalência relativa dos vários subtipos de HPV, é importante ter em atenção que certas vacinas podem não proteger contra todos os subtipos de HPV mais comuns em cada região.(19) Além disso, é importante considerar que as vacinas podem não conferir proteção para indivíduos já infetados aquando da vacinação. Desta forma, as mulheres devem ser rastreadas periodicamente para a deteção de CCU e seguir certas orientações específicas e recomendadas.(19)

O processo fisiopatológico que se inicia com a infeção e culmina com o aparecimento de CCU é temporalmente prolongado, pelo que a prevenção secundária com rastreio citológico em meio líquido e o tratamento atempado de lesões pré-neoplásicas assumem um papel muito importante.(13, 14)

CANCRO DO COLO DO ÚTERO NA ÁFRICA ORIENTAL

Recursos humanos e financeiros/serviços de saúde

Muitos países na África Oriental apresentam inúmeras limitações no rastreio e no tratamento do CCU por falta de recursos humanos, financeiros e de infraestruturas.(24) A título de exemplo, o Malawi – que apresenta uma incidência de cancro do colo do útero de cerca de 67.9 por cada 100 000 habitantes (figura 5) - em 2006 tinha apenas um patologista, um colposcópico, nenhum técnico e nenhum serviço de rastreio ou tratamento para doentes com cancro do colo do útero. Um cenário parecido, ou ainda pior, vive-se em muitos outros países da África Oriental, nomeadamente em Moçambique, no Quênia e na Tanzânia.(24)

Outra barreira ao tratamento e prevenção do CCU nos países em desenvolvimento é a existência de várias outras doenças que requerem cuidados de saúde simultaneamente, havendo assim uma dispersão dos poucos recursos disponíveis para investir em infraestruturas e serviços necessários, de modo a assegurar as condições ideais para o controlo e tratamento de todas as doenças.(24) A título de exemplo, uma das doenças que consome muitos dos recursos disponíveis é a malária que, em 2019, afetava em todo o mundo cerca de 229 milhões de pessoas, 94% das quais no continente africano.(25)

Nesta região do mundo, os estabelecimentos de saúde primários, onde os cuidados de saúde preventivos (como o rastreio do cancro do colo do útero) deveriam estar localizados, encontram-se limitados pela falta de recursos humanos, técnicos e financeiros, encontrando-se muitos deles sobrecarregados.(24) Consequentemente, o diagnóstico e o tratamento, quer curativo quer paliativo, ficam muito aquém do desejável nestes países.(24)

Um fator importante que contribui para o acesso limitado aos serviços de saúde nos países em desenvolvimento é a dicotomia entre a população urbana e a população rural, que é extrema na África-Subsariana.(24) Embora 87% da população urbana tenha acesso aos serviços de saúde, mais de 50% da população da África-Subsariana vive a mais de 10 quilómetros do estabelecimento de saúde mais próximo, o que limita a adesão de muitas mulheres à vacinação.(24)

Falta de consciencialização e educação da comunidade

A falta generalizada de conhecimento sobre o CCU e a vacinação como meio para alcançar a sua prevenção surgem como uma barreira importante à adesão da população à vacinação.(26) Como tal, é de extrema importância que a população, principalmente a feminina, seja bem instruída acerca do CCU, HPV e da sua prevenção por meio da vacinação.(26) Tal não parece verificar-se nos países subdesenvolvidos, onde as mulheres tendem a ter baixa escolaridade e pouca aprovação do seu seio familiar, no que toca à aceitação da vacina.(23, 24) Em consequência, mesmo quando conscientes da sua importância, as mulheres são muitas vezes impedidas ou desencorajadas pelos seus companheiros ou familiares de se prevenirem contra a infeção por HPV.(23, 24)

Coincidentemente, estudos realizados no Quênia mostraram que existe uma alta estigmatização do HPV e do CCU por parte dos profissionais de educação. Muitos não se sentem à vontade para responder a eventuais dúvidas que possam surgir,(27, 28) como, por exemplo, relativas à segurança/eficácia da vacina, possíveis efeitos secundários (infertilidade) e até mesmo no que respeita ao CCU.(4) Outros acabam mesmo por nem ter conhecimento da existência da vacinação.(4) Verificou-se ainda que professores com pouco conhecimento sobre a vacinação que protege contra o CCU têm menor probabilidade de a aceitar comparativamente com aqueles que detenham maior conhecimento sobre o assunto.(28) Capacitar os profissionais de educação sobre esta temática poderá ser um meio viável e eficaz capaz de disseminar informação e, por conseguinte, adesão à vacinação e protocolos de prevenção contra o CCU.(28)

A falta de informação, juntamente com a desconfiança da comunidade médica e científica sustentada por certos membros da sociedade, podem levar a preocupações ou incertezas sobre a intenção da vacinação.(4) Foi ainda documentado por alguns líderes de opinião que em certas comunidades de África existem progenitores que receiam que as suas filhas estejam a ser alvo de estudo por parte dos indivíduos caucasianos ou por certas agências estrangeiras que estejam a favor dos programas de vacinação.(4) Adicionalmente, foi ainda documentado que o facto de a vacinação ser em mulheres jovens (em vez de ser em mulheres mais velhas) conduz a preocupações relativas aos efeitos colaterais da vacina, como a infertilidade, havendo mesmo quem acredite que a vacina seja um meio para a esterilização da população feminina.(4)

Pobreza generalizada

A pobreza generalizada caracteriza muitos países subdesenvolvidos, particularmente na África Oriental.(24)

Segundo o Programa Conjunto de Monitorização para a Provisão de Água e de Saneamento, atualizado a 13 de julho de 2017, existem ainda muitas desigualdades globais no que diz respeito aos serviços de água potável e saneamento.(29) Na África-Subsariana, a defecação ao ar livre, principalmente em áreas rurais, tem vindo a aumentar devido ao crescimento populacional. Adicionalmente, apenas 15% da população tem acesso a água e a sabão para lavar as mãos. A carência de boas práticas de higiene é um veículo propício para a propagação de doenças infecciosas, como é o caso da infeção pelo HPV.(29)

Outro aspeto a ter em conta é o facto de a taxa de empregabilidade parecer estar intimamente relacionada com a incidência da infeção do HPV, sendo esta maior nas mulheres que não estão empregadas.(30) Mulheres pobres e desempregadas são mais vulneráveis e encontram-se em risco acrescido de serem submetidas a relações sexuais forçadas ou a troco de “recompensas”, ficando mais expostas a infeções e outras DST.(30)

Guerras e conflitos civis

As guerras e os conflitos civis têm feito parte da realidade de muitos países em desenvolvimento há já algumas décadas. Como resultado, há perda de infraestruturas, profissionais, serviços e um desvio do investimento dos fundos para a defesa e reorganização do país por parte do Estado.(24) Tudo isto culmina na deterioração de todos os níveis de prevenção da saúde.(24)

Índice de desenvolvimento humano

De acordo com o relatório do desenvolvimento humano de 2020, os países da África Oriental são países com médio/baixo índice de desenvolvimento humano. Deste modo, todos eles apresentam um rendimento nacional bruto *per capita*, uma esperança média de vida à nascença e uma média de anos de escolaridade muito baixas (tabela 2). É notória a discrepância que se verifica nestes países quando comparados com outros países desenvolvidos, como é o caso da Noruega e Portugal onde o índice de desenvolvimento no sexo feminino é, respetivamente, 0,949 e 0,858.(31) Como dito anteriormente, é nestes países da África Oriental que se verificam as taxas mais altas de incidência do CCU em todo mundo, variando assim inversamente com o índice de desenvolvimento humano.

	ÍNDICE DE DESENVOLVIMENTO HUMANO	RENDIMENTO NACIONAL BRUTO <i>PER CAPITA</i> (PPC EM \$)	ESPERANÇA DE VIDA À NASCENÇA (ANOS)	MÉDIA DE ANOS DE ESCOLARIDADE (ANOS)	TAXA DE INCIDÊNCIA DO CCU (POR 100 MIL HABITANTES)
QUÊNIA	0,581	3 666	69,0	6,0	31,3
ZÂMBIA	0,569	3 380	66,9	6,3	65,5
ZIMBABUÉ	0,550	2 375	62,9	8,1	61,7
UGANDA	0,503	1 591	65,6	4,9	56,2
RUANDA	0,528	1 876	71,1	4,0	28,2
TANZÂNIA	0,514	2 222	67,2	5,8	62,5
ETIÓPIA	0,442	1 642	68,5	1,7	21,5
MALAWI	0,493	838	67,4	6,9	67,9
MOÇAMBIQUE	0,435	1 131	57,8	2,7	50,2
BURUNDI	0,432	866	63,4	2,6	49,3

Tabela 2: índice de desenvolvimento humano, no sexo feminino, e os três indicadores que o compõem relacionados com a taxa de incidência de CCU nos países de África Oriental, de acordo com o relatório do desenvolvimento humano de 2020.(31)

Crenças culturais e estigmas sociais

Um estudo, realizado no Quênia, descreve uma certa relutância na aceitação da vacina devido a crenças culturais que se opõem à sua implementação, havendo uma falta de confiança na vacinação ou nos serviços de saúde preventivos, principalmente por parte de pessoas mais idosas.(4) Existem mesmo grupos religiosos e espirituais que rejeitam a medicina moderna. Para além disso, ainda há a crença por parte de algumas pessoas que as vacinas não são mais do que injeções com o objetivo de induzir doenças ou até mesmo levar à morte.(4) Contudo, acredita-se que esta maneira de pensar, induzida por crenças religiosas, seja partilhada apenas por uma minoria da população, sendo passível de ser alterada com uma melhoria na educação.(4)

Nos países que constituem a África Oriental, temas como a saúde sexual são, ainda, considerados tabus por grande parte da sociedade, tornando mais complicado haver conversas entre pais e filhos sobre a prevenção do CCU.(4) Para além disso, muitos pais expressam ainda a preocupação que, ao serem vistas várias vezes a recorrer aos hospitais/centros de saúde, as suas filhas possam ser alvo de estigmatização por parte da restante sociedade, sendo consideradas doentes e ficando sujeitas a repercussões sociais.(4) De modo semelhante, muitos profissionais de saúde consideram que os ambientes escolares e comunitários não fornecem a privacidade requerida para dar confiança às adolescentes para abordarem a sua saúde sexual, sentindo-se confrangidas e com medo de serem ridicularizadas pelos seus colegas.(4)

Prevalência e subtipos de HPV

Malawi

O Malawi apresenta, à data da realização deste estudo, a segunda maior taxa de incidência e mortalidade de todo o mundo (figura 5).

Em 2016, *Brooke et al.*, realizou um estudo com 500 doentes com CCU onde verificou que 96% dos casos eram positivos para, pelo menos, um subtipo de HPV e que 54% apresentavam infeção simultânea com mais de um subtipo de HPV.(32) Apurou ainda que o subtipo de HPV de alto risco mais comum nesta região era o HPV 16 (82%), seguido do HPV 18 (34%), do HPV 35 (24%) e HPV 31 (12%).(32) Entre 2013 e 2016, o Malawi realizou um

projeto piloto de demonstração da vacina do HPV. No entanto, só em 2019 é que a vacina quadrivalente foi introduzida no plano nacional de vacinação do Malawi.(33)

As altas taxas de prevalência e mortalidade por CCU no Malawi devem-se, principalmente, à elevada prevalência de HPV 35 e 31 nesta região, que, em alguns casos, constitui o único subtipo de HPV presente na infecção e não é coberto pela vacina disponível (tabela 3).(32)

Zâmbia

O cancro do colo do útero continua a ser a causa principal de morte, por cancro, nas mulheres da Zâmbia (figura 5). *Sahasrabuddhe et al.*, realizou um estudo a 150 mulheres HIV positivas, onde verificou que os subtipos de HPV 16 (17,2%) e 18 (13,1%) não eram os subtipos HPV de alto risco mais prevalentes, mas sim os subtipos 52 (37,2%), 58 (24,1%) e 53 (20,7%).(34) Em 2019, a vacina quadrivalente foi aprovada no Zâmbia pelo Ministério da Saúde,(35) não cobrindo os subtipos mais prevalentes desta região, o 52, o 58 e o 53 (tabela 3).

Tanzânia

Segundo um estudo realizado a 385 raparigas na Tanzânia, os subtipos de HPV de alto risco mais prevalentes nesta região são o HPV 16 (3,9%), o 39 (3,1%), o 52 (3,1%) e o 58 (2,9%).(36) Atualmente, a vacina usada pelo programa nacional de saúde da Tanzânia, a vacina quadrivalente, cobre apenas um dos subtipos oncogénicos mais prevalentes nesse país, o HPV 16 (tabela 3).(36)

Zimbabué

Como constatou *Marembo et al.* num estudo realizado em 2019 a 136 mulheres em Harare, capital do Zimbabué, os 3 genótipos mais comuns de HPV de alto risco nesta região foram HPV 18, 52 e 16,(37) o que está de acordo com outros estudos realizados nesta região do globo.(38) O HPV 18 e 52 foi encontrado em 25 mulheres e o HPV 16 em 24. Em 2018, foi implementada pelo governo no sistema nacional de vacinação do Zimbabué a vacina bivalente, contra o HPV para todas as raparigas entre 10-14 anos,(39) não cobrindo um dos subtipos mais prevalentes desta região, o HPV 52 (tabela 3).

Uganda

Banura et al. realizou um estudo com 1 646 mulheres jovens de Kampala, capital do Uganda, onde apurou que 3 em cada 4 mulheres eram positivas para HPV e cerca de metade estavam infetadas com HPV de alto risco.(40) Conclui ainda que os genótipos de HPV mais prevalentes de entre mulheres HIV seronegativas foram os 52 (13,2%), 51 (12,3%), 18 (10,7%) e 16 (10,6%).(40) Em 2015, a vacina quadrivalente foi aprovada pelo Ministério da Saúde no Uganda,(41) não cobrindo os subtipos de HPV mais prevalentes nesta região, o 52 e 51 (tabela 3).

Moçambique

Um pior cenário se vive em Moçambique, onde a vacinação contra o HPV não está incluída no plano nacional de vacinação do país (OMS 2021). Um estudo realizado nesta região a 150 mulheres indica que os subtipos de HPV mais prevalentes são o HPV 52 (9,1%) seguido do 35 (8,0%), 16 (7,1%), 53 (7,1%), 58 (7,1%), 6 (6,8%) e 51 (5,2%).(42) De acordo com este estudo, a vacina nonavalente contra o HPV cobriria 36,8% dos subtipos de HPV de alto risco desta região (tabela 3).(42)

Quênia

De entre os países aqui apresentados, o Quênia é o que apresenta as taxas de incidência de HPV mais baixas. No entanto, continuam a ser extraordinariamente significativas com cerca de 31.3 casos por 100 mil habitantes (figura 5).

Existem vários estudos que demonstram que os subtipos de HPV mais prevalentes de entre a população feminina são os subtipos HPV 16 e o HPV 18,(43-45) estando presentes em cerca de 60% das mulheres portadoras de CCU.(46) Assim, as vacinas dirigidas contra HPV nas meninas quenianas poderão ter um impacto significativo no controlo e prevenção do CCU nesta região. A vacina quadrivalente passou a fazer parte do programa nacional de vacinação do Quênia em 2018 (tabela 3).(47)

	Subtipos de HPV mais prevalentes	Vacina contra HPV em vigor
Malawi	16, 18, 35, 31	Quadrivalente
Zâmbia	52, 58, 53	Quadrivalente
Tanzânia	16, 39, 52, 58	Quadrivalente
Zimbabué	16, 52, 18	Bivalente
Uganda	52, 51, 18, 16	Quadrivalente
Moçambique	52, 35, 16, 53, 58, 6, 51	Sem vacina em vigor
Quênia	16, 18	Quadrivalente

Tabela 3: Relação entre os subtipos de HPV mais prevalentes nos países africanos e a vacinas em vigor nesses mesmos países.

Infeções concomitantes

Malária e infeções helmintas

A Malária e a infeção por helmintas podem atuar como moduladores imunológicos e prejudicar a resposta imunológica à vacinação do HPV. Deste modo, ao diminuírem a eficácia da vacinação, será previsto que contribuam para o aumento da prevalência do HPV e, consequentemente do CCU.(26)

Segundo a OMS, em 2019, a África-Subsariana foi a região, a nível mundial, com o maior número de casos reportados e com as maiores taxas de mortalidade por Malária.(25) Importa ainda realçar que, no Quênia, em especial na região oriental, a infeção por malária é uma causa preponderante de morbilidade e mortalidade estando a população em alto risco de ser contagiada.(48)

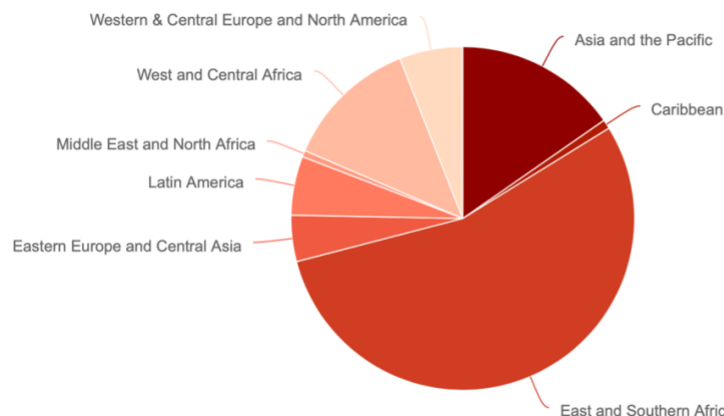
Existem vários estudos que tentam mostrar a correlação entre a prevalência e a imunogenicidade do HPV e estas duas infeções, no entanto, há poucas informações sobre a associação entre malária e/ou doença helmíntica e progressão da doença cervical, sendo assim, necessária pesquisa adicional.(49, 50)

Chlamydia trachomatis

A *Chlamydia trachomatis* é a infeção bacteriana sexualmente transmissível, potencialmente curável, mais comum em todo mundo, constituindo assim um importante problema de saúde pública. Contudo, é em África, mais concretamente na África Oriental, que se verificam as taxas mais elevadas desta infeção. Existem estudos que evidenciam que existe uma correlação positiva entre a infeção pela *Chlamydia trachomatis* e a infeção pelo HPV, tendo os indivíduos infetados por esta bactéria um risco acrescido de desenvolver CCU.(51, 52) De facto, estas duas infeções sexualmente transmissíveis partilham certos fatores de risco, como o elevado número de parceiros sexuais e a coitarca precoce, podendo mesmo haver infeção simultânea.(51, 52) Deste modo, o controlo e prevenção da infeção pela *Chlamydia trachomatis* constitui uma forma potencial de reduzir a incidência do CCU.(51, 52)

Vírus da Imunodeficiência Humana

Segundo a UNAIDS, a África Oriental e do Sul constituem as regiões demográficas com as maiores taxas de infeção de HIV (figura 6), estimando-se que cerca de 20 600 000 pessoas vivam infetadas com HIV constituindo, assim, uma zona endémica de HIV.



Source: UNAIDS epidemiological estimates, 2021

Figura 6: Padrão de incidência do HIV pelas várias regiões demográficas. Retirado de UNAIDS.

Disponível em <https://aidsinfo.unaids.org> (consultado a 15/11/2021).

A relação entre o HIV e o HPV continua ainda pouco compreendida, existindo escassos estudos sobre os efeitos da infecção concomitante do HIV e do HPV.(53) No entanto, dos estudos realizados, a maioria indica que, em geral, as mulheres HIV positivas estão concomitantemente infetadas com HPV.(53) Estes estudos indicam, que comparativamente à população em geral, as mulheres com HIV apresentam um risco seis vezes maior de incidência e prevalência da infecção com HPV (54) e uma mortalidade duas vezes superior.(55) Uma vez infetadas com HPV, as mulheres com HIV enfrentam um risco aumentado de persistência do HPV e lesões pré-malignas, que com maior probabilidade vão progredir para cancro do colo do útero.(43, 56) Adicionalmente, o tratamento de lesões pré-malignas do colo do útero em mulheres com infecção concomitante de HIV está associado a um aumento da recidiva/doença residual em comparação com mulheres não infetadas pelo HIV.(43, 56)

O HIV também parece estar associado a uma maior incidência de lesões intraepiteliais escamosas de baixo e alto grau, contudo com menor magnitude de efeito nestas últimas.(55) Este facto sugere que a imunossupressão causada pelo HIV possa ter um papel importante nos estágios iniciais da infecção pelo HPV, ou seja, na penetração, transformação e replicação viral, estando os estágios patológicos finais menos dependentes desta supressão da função imunológica.(55)

Importa ainda referir que um estudo realizado na Zâmbia verificou que cerca de 98% das mulheres infetadas com HIV tinham infecção concomitantemente com pelo menos um subtipo de HPV de alto risco e, frequentemente, com múltiplos subtipos associados,(57) podendo esses subtipos não incluir o 16 e o 18, mas sim outros subtipos de alto risco.(58)

Desta forma, o controlo e prevenção do HIV podem ter um impacto significativo não apenas na prevalência e mortalidade por HIV, mas também na prevalência do HPV e, subsequentemente, na incidência e mortalidade do CCU.(59)

Atividade sexual

Existe uma correlação positiva forte entre a infecção vaginal por HPV e a primeira relação sexual, havendo um aumento muito significativo do contágio nos meses subsequentes à coitarca, estando esta conexão já corroborada por alguns estudos realizados.(60, 61) Num deles, *Chatherine et al.* verificou que, nos primeiros 6 meses pós-coitarca, mais de metade das

raparigas testaram positivo para algum tipo de DNA de HPV, dados que reforçam a importância de vacinar a população feminina numa idade pré-coitarca.(60)

Tendo em conta a relevância desta vertente na propagação do HPV, reforça-se mais uma vez o quão prioritário é ter uma população (tanto feminina como masculina) informada acerca dos riscos da prática sexual desprotegida.(62) Para tal, implementar programas de educação nas escolas (prática comum em países industrializados/mais desenvolvidos) com vista a informar a população mais jovem da importância de boas práticas sexuais é, com toda a certeza, algo a ter em conta para diminuir a preponderância de casos de CCU nestes países.(62)

Porém, a aquisição de HPV a nível cervical também pode ser vista em raparigas/mulheres que dizem nunca ter tido relações sexuais.(62, 63) Posto isto, tendo já sido documentada (estudos limitados) a presença de DNA HPV em superfícies inertes e unhas, existe a possibilidade de mesmo a prática sexual não penetrativa contribuir para a propagação desta infeção.(64) No entanto, crê-se que haja uma certa hesitação por parte da população feminina destes países em divulgar, quando questionadas, as suas reais práticas sexuais, devido ao receio de repercussões sociais impostas pela realidade cultural dos respetivos países, como a expulsão escolar, castigos físicos ou mesmo repercussões legais.(65)

Programas nacionais de rastreio

Para muitos países em desenvolvimento, a criação de programas nacionais de rastreio citológico em meio líquido para o diagnóstico e tratamento de lesões precursoras do CCU de qualidade está para além da sua capacidade financeira e humana.(24)

O primeiro obstáculo para a implementação de programas de rastreio citológico e/ou teste de HPV é a necessidade de desenvolver infraestruturas que permitam a realização, processamento e interpretação destes exames e que possibilitem posterior referência para consulta de patologia cervical.(24) Para além disso, muitas vezes, as mulheres que foram rastreadas não chegam sequer a ser notificadas com os resultados. Tudo isto aliado a possíveis atrasos que possam ocorrer durante todo o processo, constitui, por si só, uma barreira significativa para o rastreio.(24)

É necessário a criação de laboratórios de citologia de alta qualidade para que os programas de rastreio citológicos sejam eficazes. A avaliação das amostras citológicas do colo do útero é umas funções mais difíceis do processo de rastreio e a aquisição de altos níveis de proficiência requer vários anos de experiência profissional, educação contínua e uma supervisão rigorosa.(24)

Por fim, quando são identificadas mulheres com HPV de alto grau, estas deverão ser referenciadas para uma avaliação por colposcopia. Nos países de África Oriental, a colposcopia, quando disponível, geralmente só é possível em zonas urbanas e por especialistas, o que dificulta a sua realização, principalmente para as mulheres com baixo rendimento que, note-se, constituem a maioria da população.(24)

PROGRAMA SCREEN-AND-TREAT

As *guidelines* da OMS, atualizadas em 2013, para o rastreio e tratamento das lesões pré-neoplásicas do CCU destacam a abordagem “*screen-and-treat*” para a prevenção do CCU nos países em desenvolvimento, (66) que mostrou ser mais eficiente do que o rastreio citológico.(67) Normalmente, o rastreio citológico implica três ou mais visitas aos estabelecimentos de saúde, colposcopia para a realização de biópsias, tratamentos das lesões pré-malignas e *follow-up* pós-terapêutico.(66) No entanto, o programa *screen-and-treat* possibilita o rastreio e, se necessário, o tratamento dessas lesões no mesmo dia, permitindo que as mulheres que vivem em meios rurais apenas tenham que se deslocar uma vez até aos estabelecimentos de saúde, aumentando a sua adesão aos programas de rastreio.(67) Possibilita também uma diminuição dos recursos humanos e financeiros que são necessários para todo o processo de rastreio,(67) uma vez que, neste programa, o tratamento é realizado com técnicas simples - como a crioterapia - e não necessita de profissionais altamente especializados.(68) Em alguns casos, é necessário recorrer a métodos mais sofisticados como a LEEP, conização com bisturi “a frio” ou a histerectomia, sendo necessário, por vezes, encaminhar as doentes para cuidados de saúde mais adequados.(69)

Porém, no contexto africano, este programa apresenta algumas limitações.(66) Uma delas é o facto de, na maioria das vezes, não utilizar biópsias confirmatórias das lesões cervicais. Consequentemente, existirão muitos falsos positivos levando ao sobretratamento de muitas mulheres.(66) Cerca de 90% das mulheres tratadas segundo o programa de *screen-and-treat* provavelmente não terão lesões cervicais pré-malignas (70) e isso poderá trazer-lhes mais consequências negativas do que positivas.(66) A outra limitação é o facto de estas mulheres puderem sofrer repercussões sociais, uma vez que o rastreio do CCU é realizado em idade reprodutiva, podendo causar infertilidade/problemas na gravidez.(66) Existem estudos que sugerem que a LEEP aumenta o risco de parto prematuro, rotura prematura de membranas e recém-nascidos de baixo peso.(66, 71)

Adicionalmente, as complicações do tratamento das lesões cervicais em mulheres infetadas concomitantemente com HIV ainda não foram bem estudadas na África-Subsariana.(66) Dado que a infeção pelo HIV aumenta significativamente as lesões cervicais e a sua progressão para CCU, assim como aumenta o risco de recidiva após tratamento com crioterapia, existe uma necessidade urgente de estabelecer um algoritmo de rastreio e tratamento específico para esta população.(72) Além disso, ainda não existem estudos que avaliem o risco de infeção/transmissão do HIV após o tratamento com crioterapia.(66)

Para a aplicação deste programa inovador promovido pela OMS, devem ser realizados mais estudos sobre a crioterapia/LEEP de modo que possam ser aplicadas de forma confiável.(66) Portanto, para implementar o programa *screen-and-treat*, e para que haja uma maior adesão ao mesmo nos países de África Oriental, é necessário dar à população a garantia que o tratamento das lesões pré-neoplásicas é feito de forma segura e eficiente, principalmente nas mulheres infetadas pelo HIV e para as mulheres em idade reprodutiva.(66)

CONCLUSÃO

Apesar de todos os esforços e progressos que foram feitos para minimizar as taxas de incidência e mortalidade do CCU, nem todos os países beneficiaram da mesma forma no seu combate. Na África Oriental ainda se verificam taxas de prevalência e mortalidade muito elevadas, sendo estas as mais altas do mundo. Com a realização deste trabalho, percebeu-se que muitos desses valores são consequência da falta de consciencialização da população em geral sobre os fatores/comportamentos de risco que predispõem ao CCU. Adicionalmente, a pobreza generalizada/baixo índice de desenvolvimento humano e a falta de recursos que se verifica na maioria dos países que constituem a África Oriental enfraquece a capacidade dos sistemas nacionais de saúde de controlar a propagação da infeção pelo HPV. Certas crenças culturais e estigmas sociais também contribuem para a não adesão da vacinação. Tudo isto faz com que, nesta região do globo, continue a haver uma desproporcionalidade, relativamente ao resto do mundo, no que diz respeito à incidência CCU.

Verificou-se ainda que os subtipos de HPV 16 e 52 são os genótipos mais prevalentes na África Oriental, seguidos do HPV 18, 31, 35 e 58. Nos países de África Oriental onde o CCU é mais prevalente as vacinas que se encontram em vigor são a bivalente e a quadrivalente, que cobrem os HPV 16, 18, 11 e 6. Assim, podemos concluir que a vacinação nestes países não está a ser, provavelmente, eficaz, uma vez que não cobre uma grande percentagem dos subtipos de HPV presentes na população feminina. Instituir uma vacina que cubra estes subtipos de HPV - como a vacina nonavalente - pode mostrar-se muito eficaz para o controlo e prevenção do CCU.

A África Oriental constitui uma região endémica de muitos agentes infecciosos, como a malária, os helmintas, a *Chlamydia trachomatis* e o HIV. A infeção simultânea por estes microrganismos aumenta a probabilidade de infeção pelo HPV. Deste modo, o controlo e prevenção destas infeções constitui uma potencial forma de reduzir a incidência do CCU.

Assim, com a realização deste trabalho, concluiu-se que a eficácia da vacinação se deve não só a características ou comportamentos individuais, mas também a outros fatores socioeconómicos, ambientais e comunitários. Consciencializar e sensibilizar toda a comunidade sobre o CCU pode ser uma forma eficaz de superar o estigma que existe sobre a vacinação nestas regiões.

AGRADECIMENTOS

O meu sincero obrigada à Professora Doutora Margarida Dias e à Dr.^a Teresa Rebelo por toda a disponibilidade, simpatia, entusiasmo e dedicação com que me acolheram e me acompanharam ao longo deste percurso. Para além disso, agradeço também pela forma como me transmitiram os seus conhecimentos relativos à área de Ginecologia. Foram, sem dúvida, fundamentais para a realização deste trabalho.

Aos meus pais, que sempre me ensinaram que desistir nunca é solução e que devemos sempre lutar por todos os nossos sonhos, sempre fiéis a nós mesmos. À minha avó, que sempre fez tudo por mim e ao meu avô que, esteja onde estiver, sei que está muito orgulhoso de mim e estará sempre a resguardar o meu caminho.

À minha Luísa e ao meu Pedro, por tudo.

Aos meus amigos da faculdade e aos de longa data por me apoiarem nos momentos mais desafiantes da minha vida académica, ajudando-me a contornar os obstáculos mais difíceis sempre com uma palavra de incentivo e amizade.

“Não é o diploma médico, mas a qualidade humana, o decisivo”

Carl Jung

BIBLIOGRAFIA

1. Buskwofie A, David-West G, Clare CA. A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. *J Natl Med Assoc.* 2020;112(2):229-32.
2. Bruni L, Diaz M, Castellsagué M, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *The Journal of Infectious Diseases.* 2010;202(12):1789-99.
3. GLOBOCAN I. Cancer Fact Sheets: Cervical Cancer. 2012 [Available: [http:// globocan.iarc. fr/ Pages/ fact_ sheets_ cancer. aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)].
4. Friedman AL, Oruko KO, Habel MA, Ford J, Kinsey J, Odhiambo F, et al. Preparing for human papillomavirus vaccine introduction in Kenya: implications from focus-group and interview discussions with caregivers and opinion leaders in Western Kenya. *BMC Public Health.* 2014;14:855.
5. WHO. Annex Regional Classifications [Available from: https://www.who.int/nutgrowthdb/annex_regional_classifications.pdf?fbclid=IwAR22S1N9u4jJw2-oHR_sTvhtX02FT0Uook0t_pQeeHoBtsoLevx0Wfr3wkM].
6. Nakisige C, Schwartz M, Ndira AO. Cervical cancer screening and treatment in Uganda. *Gynecol Oncol Rep.* 2017;20:37-40.
7. Isabirye A, Mbonye M, Asiimwe JB, Kwagala B. Factors associated with HPV vaccination uptake in Uganda: a multi-level analysis. *BMC Womens Health.* 2020;20(1):145.
8. Nabirye J, Okwi LA, Nuwematsiko R, Kiwanuka G, Muneza F, Kanya C, et al. Health system factors influencing uptake of Human Papilloma Virus (HPV) vaccine among adolescent girls 9-15 years in Mbale District, Uganda. *BMC Public Health.* 2020;20(1):171.
9. Pimple S, Mishra G, Shastri S. Global strategies for cervical cancer prevention. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(1):4-10.
10. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(5):342-50.

11. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(5):602-8.
12. Small W, Jr., Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM, et al. Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer.* 2017;123(13):2404-12.
13. Ministry of Health WHOaU. Human Papilloma Virus (HPV) Vaccine: Fact sheet. 2018.
14. Dias MF. *Lições de Ginecologia.* 1ª edição ed. Coimbra IdUd, editor2020.
15. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):e191-e203.
16. Chelimo C, Wouldes TA, Cameron LD, Elwood JM. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *J Infect.* 2013;66(3):207-17.
17. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143 Suppl 2:22-36.
18. Hillemanns P, Soergel P, Hertel H, Jentschke M. Epidemiology and Early Detection of Cervical Cancer. *Oncol Res Treat.* 2016;39(9):501-6.
19. Olusola P, Banerjee HN, Phillely JV, Dasgupta S. Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. *Cells.* 2019;8(6).
20. White A, Thompson TD, White MC, Sabatino SA, de Moor J, Doria-Rose PV, et al. Cancer Screening Test Use - United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(8):201-6.
21. Henke A, Kluge U, Borde T, McHome B, Serventi F, Henke O. Tanzanian women's knowledge about Cervical Cancer and HPV and their prevalence of positive VIA cervical screening results. Data from a Prevention and Awareness Campaign in Northern Tanzania, 2017 - 2019. *Glob Health Action.* 2021;14(1):1852780.
22. Gallagher KE, Erio T, Baisley K, Lees S, Watson-Jones D. The impact of a human papillomavirus (HPV) vaccination campaign on routine primary health service provision and

health workers in Tanzania: a controlled before and after study. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):173.

23. Cunningham MS, Skrastins E, Fitzpatrick R, Jindal P, Oneko O, Yeates K, et al. Cervical cancer screening and HPV vaccine acceptability among rural and urban women in Kilimanjaro Region, Tanzania. *BMJ Open.* 2015;5(3):e005828.

24. Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Chapter 8: Screening for cervical cancer in developing countries. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/71-7.

25. WHO. Malaria. 2019 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>].

26. Mabeya H, Menon S, Weyers S, Naanyu V, Mwaliko E, Kirop E, et al. Uptake of three doses of HPV vaccine by primary school girls in Eldoret, Kenya; a prospective cohort study in a malaria endemic setting. *BMC Cancer.* 2018;18(1):557.

27. Vermandere H, Naanyu V, Degomme O, Michielsen K. Implementation of an HPV vaccination program in Eldoret, Kenya: results from a qualitative assessment by key stakeholders.

28. Masika MM, Ogembo JG, Chabeda SV, Wamai RG, Mugo N. Knowledge on HPV Vaccine and Cervical Cancer Facilitates Vaccine Acceptability among School Teachers in Kitui County, Kenya. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135563.

29. UNICEF. 2,1 bilhões de pessoas não têm acesso a água potável em casa, e mais do dobro de pessoas não tem acesso a saneamento seguro Genebra: UNICEF;2017 [Available from: <https://www.unicef.org/angola/comunicados-de-imprensa/21-bilhões-de-pessoas-não-têm-acesso-água-potável-em-casa-e-mais-do-dobro>].

30. Dunkle KL, Jewkes RK, Brown HC, Gray GE, McIntyre JA, Harlow SD. Gender-based violence, relationship power, and risk of HIV infection in women attending antenatal clinics in South Africa. *Lancet.* 2004;363(9419):1415-21.

31. Programme UND. Human Development Report 2020 The next frontier Human development and the Anthropocene. 2020.

32. Howitt BE, Herfs M, Tomoka T, Kamiza S, Gheit T, Tommasino M, et al. Comprehensive Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Squamous Cell Carcinomas and Its Relevance to Cervical Cancer Prevention in Malawian Women. *J Glob Oncol*. 2017;3(3):227-34.
33. Hausi H, Nicks P, Mzengeza T, Tsega A, Khattab D. The challenge of identifying eligible girls for HPV vaccination: HPV mapping data verification in Malawi. *Vaccine*. 2021.
34. Sahasrabuddhe VV, Mwanahamuntu MH, Vermund SH, Huh WK, Lyon MD, Stringer JS, et al. Prevalence and distribution of HPV genotypes among HIV-infected women in Zambia. *Br J Cancer*. 2007;96(9):1480-3.
35. Zambia NAO. Ministry of Health - On Human Papillomavirus Vaccine. 2019.
36. Baisley KJ, Andreasen A, Irani J, Nnko S, Chungalucha J, Crucitti T, et al. HPV prevalence around the time of sexual debut in adolescent girls in Tanzania. *Sex Transm Infect*. 2020;96(3):211-9.
37. Marembo T, Dube Mandishora R, Borok M. Use of Multiplex Polymerase Chain Reaction for Detection of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes in Women Attending Routine Cervical Cancer Screening in Harare. *Intervirology*. 2019;62(2):90-5.
38. Chin'ombe N, Sebata NL, Ruhanya V, Matarira HT. Human papillomavirus genotypes in cervical cancer and vaccination challenges in Zimbabwe. *Infect Agent Cancer*. 2014;9:16.
39. LaMontagne DS, Manangazira P, Marembo J, Chigodo C, Zvamashakwe C, Tshuma E, et al. HPV vaccination coverage in three districts in ZIMBABWE following national introduction of 0,12 month schedule among 10 to 14 year old girls. *Vaccine*. 2021.
40. Banura C, Franceschi S, Doorn LJ, Arslan A, Wabwire-Mangen F, Mbidde EK, et al. Infection with human papillomavirus and HIV among young women in Kampala, Uganda. *J Infect Dis*. 2008;197(4):555-62.
41. WHO. Uganda launches Human Papillomavirus Vaccine. 2015 [Available from: <https://www.afro.who.int/news/uganda-launches-human-papillomavirus-vaccine>].

42. Edna Omar V, Orvalho A, Nália I, Kaliff M, Lillsunde-Larsson G, Ramqvist T, et al. Human papillomavirus prevalence and genotype distribution among young women and men in Maputo city, Mozambique. *BMJ Open*. 2017;7(7):e015653.
43. Orang'o EO, Emont JP, Ermel AC, Liu T, Omodi V, Tong Y, et al. Detection of types of HPV among HIV-infected and HIV-uninfected Kenyan women undergoing cryotherapy or loop electrosurgical excision procedure. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;151(2):279-86.
44. Menon S, Wusiman A, Boily MC, Kariisa M, Mabeya H, Luchters S, et al. Epidemiology of HPV Genotypes among HIV Positive Women in Kenya: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163965.
45. Clifford GM, Tully S, Franceschi S. Carcinogenicity of Human Papillomavirus (HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis From HPV Infection to Cervical Cancer. *Clin Infect Dis*. 2017;64(9):1228-35.
46. Becker-Dreps S, Otieno WA, Brewer NT, Agot K, Smith JS. HPV vaccine acceptability among Kenyan women. *Vaccine*. 2010;28(31):4864-7.
47. WHO. Kenya takes vital step against cervical cancer and introduces HPV vaccine into routine immunization. 2019; [Available from: <https://www.afro.who.int/news/kenya-takes-vital-step-against-cervical-cancer-and-introduces-hpv-vaccine-routine-immunization>].
48. CDC. CDC Activities in Kenya. 2018 [Available from: https://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/cdc_activities/kenya.html].
49. Brown J, Baisley K, Kavishe B, Changalucha J, Andreasen A, Mayaud P, et al. Impact of malaria and helminth infections on immunogenicity of the human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Tanzania. *Vaccine*. 2014;32(5):611-7.
50. Brooker S, Kabatereine NB, Gyapong JO, Stothard JR, Utzinger J. Rapid mapping of schistosomiasis and other neglected tropical diseases in the context of integrated control programmes in Africa. *Parasitology*. 2009;136(13):1707-18.
51. Hussen S, Wachamo D, Yohannes Z, Tadesse E. Prevalence of chlamydia trachomatis infection among reproductive age women in sub Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):596.

52. Zhu H, Shen Z, Luo H, Zhang W, Zhu X. Chlamydia Trachomatis Infection-Associated Risk of Cervical Cancer: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(13):e3077.
53. Mudini W, Palefsky JM, Hale MJ, Chirenje MZ, Makunike-Mutasa R, Mutisi F, et al. Human Papillomavirus Genotypes in Invasive Cervical Carcinoma in HIV-Seropositive and HIV-Seronegative Women in Zimbabwe. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;79(1):e1-e6.
54. Dryden-Peterson S, Bvochora-Nsingo M, Suneja G, Efstathiou JA, Grover S, Chiyapo S, et al. HIV Infection and Survival Among Women With Cervical Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3749-57.
55. Liu G, Sharma M, Tan N, Barnabas RV. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *Aids*. 2018;32(6):795-808.
56. Campos NG, Lince-Deroche N, Chibwasha CJ, Firnhaber C, Smith JS, Michelow P, et al. Cost-Effectiveness of Cervical Cancer Screening in Women Living With HIV in South Africa: A Mathematical Modeling Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;79(2):195-205.
57. Reddy D, Njala J, Stocker P, Schooley A, Flores M, Tseng CH, et al. High-risk human papillomavirus in HIV-infected women undergoing cervical cancer screening in Lilongwe, Malawi: a pilot study. *Int J STD AIDS*. 2015;26(6):379-87.
58. Banura C, Mirembe FM, Katahoire AR, Namujju PB, Mbonye AK, Wabwire FM. Epidemiology of HPV genotypes in Uganda and the role of the current preventive vaccines: A systematic review. *Infect Agent Cancer*. 2011;6(1):11.
59. Hall MT, Smith MA, Simms KT, Barnabas RV, Canfell K, Murray JM. The past, present and future impact of HIV prevention and control on HPV and cervical disease in Tanzania: A modelling study. *PLoS One*. 2020;15(5):e0231388.
60. Houlihan CF, Baisley K, Bravo IG, Kapiga S, de Sanjosé S, Changalucha J, et al. Rapid acquisition of HPV around the time of sexual debut in adolescent girls in Tanzania. *Int J Epidemiol*. 2016;45(3):762-73.

61. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee S-K, Kuypers JM, et al. Development and Duration of Human Papillomavirus Lesions, after Initial Infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005;191(5):731-8.
62. Houlihan CF, de Sanjosé S, Baisley K, Changalucha J, Ross DA, Kapiga S, et al. Prevalence of human papillomavirus in adolescent girls before reported sexual debut. *J Infect Dis*. 2014;210(6):837-45.
63. Shew ML, Weaver B, Tu W, Tong Y, Fortenberry JD, Brown DR. High frequency of human papillomavirus detection in the vagina before first vaginal intercourse among females enrolled in a longitudinal cohort study. *J Infect Dis*. 2013;207(6):1012-5.
64. Houlihan CF, Baisley K, Bravo IG, Pavón MA, Changalucha J, Kapiga S, et al. Human papillomavirus DNA detected in fingertip, oral and bathroom samples from unvaccinated adolescent girls in Tanzania. *Sex Transm Infect*. 2019;95(5):374-9.
65. Houlihan CF, Baisley K, Bravo IG, Kapiga S, de Sanjosé S, Changalucha J, et al. The Incidence of Human Papillomavirus in Tanzanian Adolescent Girls Before Reported Sexual Debut. *J Adolesc Health*. 2016;58(3):295-301.
66. Fokom-Domgue J, Vassilakos P, Petignat P. Is screen-and-treat approach suited for screening and management of precancerous cervical lesions in Sub-Saharan Africa? *Prev Med*. 2014;65:138-40.
67. Viviano M, Kenfack B, Catarino R, Tincho E, Temogne L, Benski AC, et al. Feasibility of thermocoagulation in a screen-and-treat approach for the treatment of cervical precancerous lesions in sub-Saharan Africa. *BMC Womens Health*. 2017;17(1):2.
68. Jacob M, Broekhuizen FF, Castro W, Sellors J. Experience using cryotherapy for treatment of cervical precancerous lesions in low-resource settings. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;89 Suppl 2:S13-20.
69. Pfaendler KS, Mwanahamuntu MH, Sahasrabuddhe VV, Mudenda V, Stringer JS, Parham GP. Management of cryotherapy-ineligible women in a "screen-and-treat" cervical cancer prevention program targeting HIV-infected women in Zambia: lessons from the field. *Gynecol Oncol*. 2008;110(3):402-7.

70. Snijders PJ, Verhoef VM, Arbyn M, Ogilvie G, Minozzi S, Banzi R, et al. High-risk HPV testing on self-sampled versus clinician-collected specimens: a review on the clinical accuracy and impact on population attendance in cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2013;132(10):2223-36.
71. Berretta R, Gizzo S, Dall'Asta A, Mazzone E, Monica M, Franchi L, et al. Risk of preterm delivery associated with prior treatment of cervical precancerous lesion according to the depth of the cone. *Dis Markers*. 2013;35(6):721-6.
72. Koffi B, Serdouma E, Mbolissa-Nguérékoudou W, Ngadjou-Kouchou-Fondjo M, Pengoussou-Gbatoumba V, Sépou A, et al. [Cervical dysplasia in women with human immunodeficiency virus (HIV) in areas of high prevalence of infection]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2010;38(10):576-80.