

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO

FIGUEIRA

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO STRICTO SENSU

MESTRADO PROFISSIONAL EM CUIDADOS INTENSIVOS

**GENÓTIPOS DO HPV NAS LESÕES PRECURSORAS DO
CÂNCER DO COLO DO ÚTERO EM MULHERES
ATENDIDAS EM DOIS CENTROS DE REFERÊNCIA EM
ONCOLOGIA DO ESTADO DE PERNAMBUCO**

Roberto Borges Bezerra

Recife, abril, 2018

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO

FIGUEIRA

PROGRAM DE PÓS GRADUAÇÃO STRICTO SENSU

MESTRADO PROFISSIONAL EM CUIDADOS INTENSIVOS

**GENÓTIPOS DO HPV NAS LESÕES PRECURSORAS DO
CÂNCER DO COLO DO ÚTERO EM MULHERES
ATENDIDAS EM DOIS CENTROS DE REFERÊNCIA EM
ONCOLOGIA DO ESTADO DE PERNAMBUCO**

Dissertação apresentada ao
colegiado do programa de Mestrado
profissional em cuidados intensivos do
Instituto de Medicina Integral Prof.
Fernando Figueira (IMIP) como parte dos
requisitos para obtenção do grau de
Mestre.

Aluno: Roberto Borges Bezerra

Médico e Aluno do programa de mestrado em cuidados intensivos do Instituto de Medicina Integral. Prof. Fernando Figueira (IMIP)

Orientadora:

Ariani Impieri de Souza (IMIP)

Médica e Docente pesquisadora da pós-graduação do IMIP

Co-orientador:

Rodrigo Alves Pinto (IMIP)

Médico e Doutorando do DINTER em oncologia INCA/IMIP

Linha de Pesquisa: Estudos epidemiológicos, clínicos e translacionais em oncologia
Estudos epidemiológicos clínicos e cirúrgicos na saúde do adulto

Recife, abril, 2018

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP
Ficha Catalográfica BAB-045/2018
Elaborada por Ediane Santos CRB-4/1893

B574g Bezerra, Roberto Borges

Genótipos do HPV nas lesões precursoras do câncer do colo do útero em mulheres atendidas em dois centros de referência em oncologia do estado de Pernambuco / Roberto Borges Bezerra ; orientadora Ariani Impieri de Souza ; coorientador Rodrigo Alves Pinto. – Recife: Do Autor, 2018.
71 f. : il.

Dissertação (Mestrado Profissional em Cuidados Intensivos) – Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, 2018.

1. Papillomaviridae. 2. Neoplasias do colo do útero. 3. Oncologia.
I. Souza, Ariani Impieri de, orientadora. II. Pinto, Rodrigo Alves, coorientador. III. Título.

CDD 616.99466

RESUMO

Cenário: O câncer do colo do útero é o terceiro tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo. Durante o processo de carcinogênese é reconhecido o desenvolvimento de lesão precursora denominada neoplasia intraepitelial cervical (NIC). O principal fator de risco associado ao surgimento da NIC e do câncer do colo do útero é a infecção pelo HPV. Com o recente desenvolvimento de vacinas contra tipos específicos do HPV, abre-se uma nova estratégia para o controle da doença. Entretanto, a grande diversidade de genótipos de HPV bem como a distribuição heterogênea em diferentes regiões do mundo pode interferir na eficácia da imunização. O conhecimento da prevalência dos genótipos de HPV na população é uma das medidas para prover informações que auxiliem nas políticas públicas de prevenção do câncer do colo do útero e no acompanhamento epidemiológico da doença após implantação da estratégia de imunização. **Objetivo:** Descrever os genótipos do HPV e as características sociodemográficas das mulheres com lesões precursoras do câncer do colo do útero atendidas em dois centros de referência em oncologia no Estado de Pernambuco. **Método:** Estudo epidemiológico observacional transversal de base hospitalar, onde se analisaram dados secundários de um banco de dados de um estudo âncora. Foram analisados 325 registros de mulheres com NICs atendidas em dois hospitais de referência em oncologia: o Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira e o Hospital de Câncer de Pernambuco no período de julho de 2014 a fevereiro de 2016. Os HPVs foram genotipados em 142 registros. No estudo âncora, um questionário foi aplicado para a coleta de dados epidemiológicos e foi coletado material para análise a partir de biópsias do colo do útero. A análise do genótipo de HPV foi realizada através de sequenciamento do DNA viral após amplificação por técnica de PCR e em seguida comparada às sequências identificadas nos bancos de dados depositados no GenBank. Os dados foram armazenados em banco de dados de planilha Excel e analisados no programa STATA 12. Foi feita distribuição de frequências das variáveis sociodemográficas, gineco-obstétricas e dos genótipos dos HPVs. A associação entre o HPV 16 e o grau de lesão precursora (NIC 1, 2 ou 3) foi feita através do teste de qui-quadrado de Pearson, considerando nível de significância de 5%. O estudo original foi aprovado pelo Comitê de Ética das duas Instituições onde os dados foram coletados e todas as participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. **Resultados:** As mulheres deste estudo tinham faixa etária de 25 a 39 anos (59,4%), declararam-se pardas (59,7%), casadas (66,5%), sem atividade remunerada (52,9%) e com início de atividade sexual antes dos 18 anos (69,4%). A quase totalidade (95,6%) já havia realizado exame preventivo do colo uterino, tendo ocorrido o

primeiro exame antes dos 25 anos de idade em 76,5%. Na análise do material de biópsia dessas 325 mulheres foi observado prevalência de 14,7% de lesão precursora de baixo grau (NIC 1) e 85,3% de lesão precursora de alto grau (NIC 2 ou 3). Entre as 142 genotipagens o tipo de HPV mais prevalente foi o HPV 16 (51,7%), seguido pelo HPV 35 (6,9%) e HPV 45 (6,2%). O HPV 18 foi encontrado em apenas 2,1%. Houve associação entre o HPV 16 e lesões de alto grau (NIC 2 ou 3) ($p= 0,008$). **Conclusão:** O HPV 16 foi o genótipo predominante nas lesões precursoras, principalmente nas lesões de alto grau (NIC 2 ou 3). O HPV 35 aparece como o segundo mais frequente nas lesões de alto grau, sugerindo a necessidade de investigar sua importância em estudos posteriores.

Palavras-chave: HPV, NIC1, NIC 2, NIC 3, LIAG, LIBG, neoplasia do colo do útero, câncer do colo do útero.

ABSTRACT

Context: Cervical cancer is the third most common cancer amongst women in the world. It is recognized, during the process of carcinogenesis, the development of precursor lesions, which is called cervical intraepithelial neoplasia (CIN). The main risk factor associated with the onset of CIN and cervical cancer is an HPV infection, especially when it is caused by HPV types of high oncogenic potential. The recent development of vaccines against specific types of HPV has enabled new strategies for disease control. However, the wide range of HPV types, as well as its heterogeneous distribution in different regions of the world, may interfere with the efficacy of immunization. Thus, it is important to know the prevalence of HPV types in the population to provide information that will assist public policies for cervical cancer prevention. This knowledge may also contribute to the disease epidemiological follow-up after immunization strategy has been implanted. **Purpose:** To describe HPV genotypes and other risk factors for precursor cervical lesions in two oncology reference centers located in the state of Pernambuco, Brazil. **Methodology:** In this cross-sectional observational, hospital-based epidemiological study, we analyzed secondary data from an anchor study containing 325 records of women with CINs treated at two oncology reference hospitals in the state of Pernambuco, Brazil, from July 2014 to February 2016. HPVs were genotyped in 142 of these records. In the original study, a questionnaire was applied to the collection of epidemiological data, as well as material for analysis using biopsies of the cervix. HPV type analysis was performed by viral DNA sequencing after amplification by PCR technique. It was then compared to the sequences identified in the databases deposited in GenBank. The data were stored in an Excel spreadsheet database and analyzed in the STATA 12 program. Subsequently, we performed the frequency distribution of sociodemographic, knowledge, obstetric and HPV types. The association between HPV 16 and the degree of precursor lesion was made using the chi-square test at a significance level of 5%. The original study was approved by the Ethics Committee of the two institutions where data were collected and all the participants signed the Informed Consent Term. **Results:** In the analysis of these 325 women biopsy material, we observed the prevalence of 14.7% of low grade precursor lesion (CIN 1) and 85.2% of high grade precursor lesion (CIN 2 or 3). Among the 142 genotypes, the most prevalent HPV type was the HPV16 (51.7%), followed by HPV35 (6.9%) and HPV45 (6.2%). HPV18 was found in only 2.1%. There was an association between HPV16 and high grade histological types (CIN 2 or 3) compared to low grade (CIN 1) (90.5% versus 9.5%, $p = 0.008$). **Conclusion:** The women of this study predominated in the age group 25-39 years

old (59.4%); declared to be brown (59.7%), married (66.5%), catholic (56.3%), without paid activity (52.9%) and with sexual activity before the age of 18 (69.4%). Almost all of them (95.6%) had already undergone cervical cancer screening, and in 76.5% the first examination occurred before the age of 25 years. HPV16 was the predominant type in precursor lesions, mainly in high grade lesions (CIN 2 or 3). HPV35 appears as the second most frequent lesion in high grade, suggesting the need to investigate in later studies its importance to these lesions.

Keywords: HPV, CIN 1, CIN 2, CIN 3, HSIL, LSIL, neoplasm of the cervix, cervical cancer.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIS	Adenocarcinoma in situ
CAF	Cirurgia de alta frequência
DIU	Dispositivo Intra-Uterino
HCP	Hospital de Câncer de Pernambuco
HPV	Papilomavírus humano
HSIL/LIAG	High grade squamous intraepithelial lesion (Lesão intraepitelial de alto grau)
HTLV	Vírus Linfotrópico de Células T Humano
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IL	Interleucina
IMIP	Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira
INCA	Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva
LCR	Long Control Region (longa região de controle)
LSIL/LIBG	Low grade squamous intraepithelial lesion (Lesão intraepitelial de baixo grau)
MS	Ministério da Saúde do Brasil
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
PCR	Reação em cadeia da polimerase
SM	Salário mínimo
SUS	Sistema Único de Saúde

LISTA DE QUADROS, FIGURAS E TABELAS

FIGURA 1	Árvore filogenética do HPV
FIGURA 2	Estrutura do genoma do DNA do HPV
FIGURA 3	Modelo de evolução da infecção pelo HPV
TABELA 1	Classificação das lesões cervicais

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO	1
II. OBJETIVOS	7
2.1 Geral	7
2.2 Específicos	7
III. MÉTODOS	8
3.1 Desenho do estudo	8
3.2 Local do estudo	8
3.3 Período do estudo	8
3.4 População e amostra do estudo	8
3.5 Critérios e procedimentos para seleção das participantes para este estudo	9
3.5.1 Critérios de inclusão.....	9
3.5.2 Critérios de exclusão	9
3.5.3 Fluxograma de seleção dos pacientes	9
3.6 Variáveis de análise	9
3.6.1 Variáveis biológicas e sociodemográficas	9
3.6.2 Variáveis relacionadas aos cuidados de saúde e hábitos de vida.....	10
3.6.3 Variáveis relacionadas à história gineco-obstétrica	10
3.7 Definição de termos e variáveis	10
3.7.1 Termos	11
3.7.2 Variáveis	11
3.7.2.1 Variáveis biológicas e sociodemográficas	11
3.7.2.2 Variáveis relacionadas aos cuidados de saúde e hábitos de vida.....	13
3.7.2.3 Variáveis relacionadas à história gineco-obstétrica	14
3.8 Coleta de dados	15

3.8.1 Instrumento de coleta de dados epidemiológicos.....	15
3.8.2 Coleta, armazenamento e processamento de material biológico	15
3.9 Processamento e análise dos dados	16
3.10 Aspectos éticos	16
IV. RESULTADOS	17
V. DISCUSSÃO	24
VI. CONCLUSÃO	28
VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

ANEXOS

ANEXO 1: Termo de consentimento livre e esclarecido

ANEXO 2: Questionário epidemiológico

ANEXO 3: Aprovação no Comitê de Ética do projeto âncora

I. INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero é o terceiro tipo de câncer mais comum no mundo entre as mulheres, excluído o câncer de pele não melanoma, com aproximadamente 530 mil casos novos e respondendo por 265 mil óbitos anualmente, sendo sua incidência fortemente influenciada pela situação econômica e geográfica. Regiões menos desenvolvidas, como em muitos países na África, a incidência é superior a 40 casos por 100 mil habitantes o que se contrapõe ao observado em países desenvolvidos como na Austrália e Nova Zelândia em que a incidência é próxima a cinco casos por 100 mil habitantes. A doença tem incidência aumentada a partir dos 20 anos de idade, atingindo pico na faixa etária de 45 a 49 anos.¹

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde/Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA), são estimados mais de 16 mil novos casos para o ano de 2018. Por ser um país de dimensões continentais e de importantes contrastes econômicos, observa-se grande variação de incidência nos diferentes estados da União, variando de 35 casos em 100 mil habitantes no estado do Amazonas a 8,5 casos em 100 mil habitantes no estado de São Paulo.² A estimativa para região Nordeste é de um total de cinco mil casos, sendo a incidência em Pernambuco de 20,4 para cada 100 mil mulheres, representando a segunda neoplasia mais comum entre as mulheres neste estado.²

Infecções por determinados vírus, parasitas e bactérias são fatores de risco bem estabelecidas para determinados tipos de câncer. A OMS estima que cerca de 15% dos casos de câncer no mundo sejam atribuídos a alguma infecção. Os principais agentes infecciosos relacionados ao câncer, além do HPV, são: o *Helicobacter pylori*, os vírus da hepatite B e hepatite C, o vírus do Epstein-Barr, o Vírus Linfotrópico de células T humano (HTLV) e o Herpes vírus tipo 8. Diversos tipos de câncer como: gástrico, hepatocarcinoma,

nasofaringioma, determinados tipos de linfoma e leucemias e sarcomas são atribuídos a esses agentes infecciosos.³ Se relacionam diretamente a infecção pelo HPV o câncer do colo do útero, o câncer de vulva, o de ânus, o de pênis e de cabeça e pescoço.⁴

A relação do vírus do HPV e câncer do colo do útero, apesar de bem definida nos dias atuais, foi proposta há cerca de 40 anos por Zur Hausen.⁵ Inicialmente foram observadas partículas virais em verrugas genitais e condilomas acuminados, achados reforçados por estudos subsequentes de Della Torre et al. e Laverty et al., que encontraram partículas virais do HPV em lesões do colo do útero.^{6,7}

São definidos cinco gêneros de HPV e são descritos mais de 100 tipos de Papillomavírus relacionados a infecção em humanos conforme demonstrados na Figura 1.⁸ O vírus do HPV é relativamente pequeno com 55nm de diâmetro, com uma molécula circular de DNA de dupla hélice contida no capsídeo, uma proteína icosaédrica. O genoma viral está dividido em três regiões de acordo com sua localização e propriedades funcionais: uma distal (L - Late) contendo dois genes L1 e L2, uma proximal (E - Early) e uma longa região de controle (LCR).⁹ A região L codifica as proteínas responsáveis pela estrutura do capsídeo viral, tendo a proteína L2 ainda importante papel na interação do vírus à superfície celular e no transporte do vírus para o núcleo da célula infectada. A região E (early) é composta por estruturas do genoma E1, E2, E4, E5, E6 e E7 que desempenham diferentes funções relacionadas a síntese de proteínas não estruturais. A proteína E1 reconhece e liga a região de replicação viral ao genoma do hospedeiro, a E2 liga o promotor da transcrição viral ao DNA, a E4 interage com citoesqueleto de queratina e facilita a montagem e liberação do vírus, E5 inibe a apoptose e induz proliferação celular não programada, E6 induz a síntese de DNA e telomerase além de inibir p53 e o E7 interage com histonas também gerando inativação dos supressores tumorais e reguladores do ciclo celular. A região LCR (long control region)

localiza-se entre as regiões L1 e E6 contendo genes estimuladores ou repressores da replicação viral.¹⁰ (Figura 2)

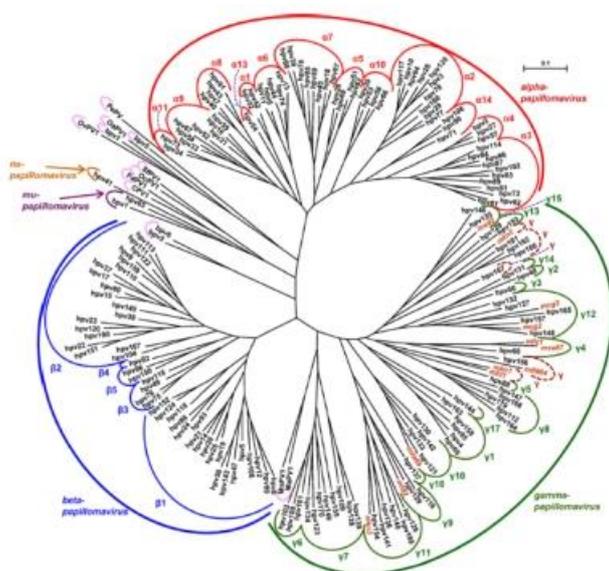


Figura 1 – Árvore filogenética do HPV. (Fonte: De Villiers, 2013)

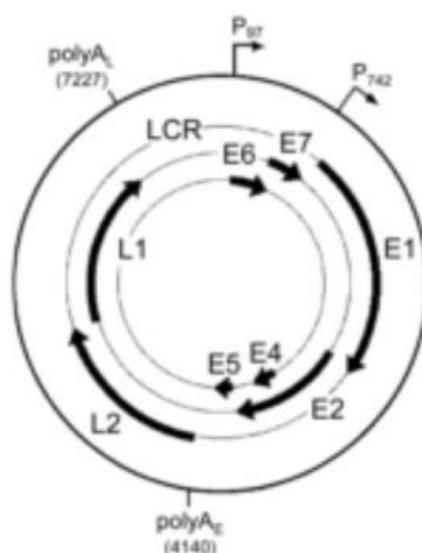


Figura 2 – Estrutura do genoma do HPV (Fonte: IARC Working Group on the evaluation of carcinogenic risk to humans 2005)

Em relação ao câncer do colo do útero, os mais de 100 genótipos de HPV descritos são classificados conforme o seu potencial oncogênico, ou seja, o risco de desenvolvimento de câncer. Podem ser agrupados em alto risco para câncer (HPV 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45,

51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 70) e baixo risco (HPV 6, 11, 40, 42, 43 e 44).⁹ Os HPV's de baixo potencial oncogênico são aqueles relacionados as verrugas e os condilomas, sendo os principais responsáveis pela ocorrência destas apresentações o HPV 6 e o HPV 11. Entre os HPV's de alto risco destacam-se o HPV 16 e o HPV 18 responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer do colo do útero e os HPV 31, HPV 33, HPV 45, HPV 52 e HPV 58 por cerca de outros 20%.¹¹ Estudos de prevalência dos tipos de HPV no mundo mostram importante variação entre os genótipos dependendo da região pesquisada. Nos casos de doença invasiva observa-se que apesar de discreta variação na distribuição dos HPV's no mundo, os genótipos mais frequentes são semelhantes independente da região estudada.^{12,13}

Existem dois tipos histológicos principais relacionados ao câncer do colo do útero: o carcinoma escamoso e o adenocarcinoma. Ambos compartilham como principal fator de risco a infecção pelo HPV, embora a relação da infecção do HPV com tipo escamoso seja ainda mais evidente.^{14,15} A infecção pelo HPV é causa necessária da doença, mas não suficiente para o desenvolvimento da neoplasia do colo do útero. Mesmo mulheres com exame citológico normal a positividade para o HPV é alta e mais de 50% dos adultos sexualmente ativos serão infectados por algum dos tipos de HPV pelo menos uma vez ao longo de sua vida; contudo a ocorrência de doença invasiva do colo do útero é evidenciada apenas para uma minoria dessas mulheres.^{16,17}

Após exposição ao HPV a maior parte das mulheres irá eliminar o vírus e não apresentará sinais clínicos de infecção. Um pequeno grupo apresentará infecção latente, que pode ser definida pela ausência de lesão clínica e pela presença do vírus, mesmo que algumas vezes o vírus não seja detectado nos testes convencionais (Figura 3).¹⁸ Parte dessas mulheres desenvolverá alterações clínicas de doença com achados patológicos de lesões intraepiteliais. As lesões intraepiteliais, por sua vez, podem evoluir para formas mais agressivas ou mesmo apresentarem regressão espontânea. As lesões de baixo grau apresentam maior chance de

regressão que as lesões de alto grau e esse conhecimento é importante para o tratamento dessas lesões.^{19,20}

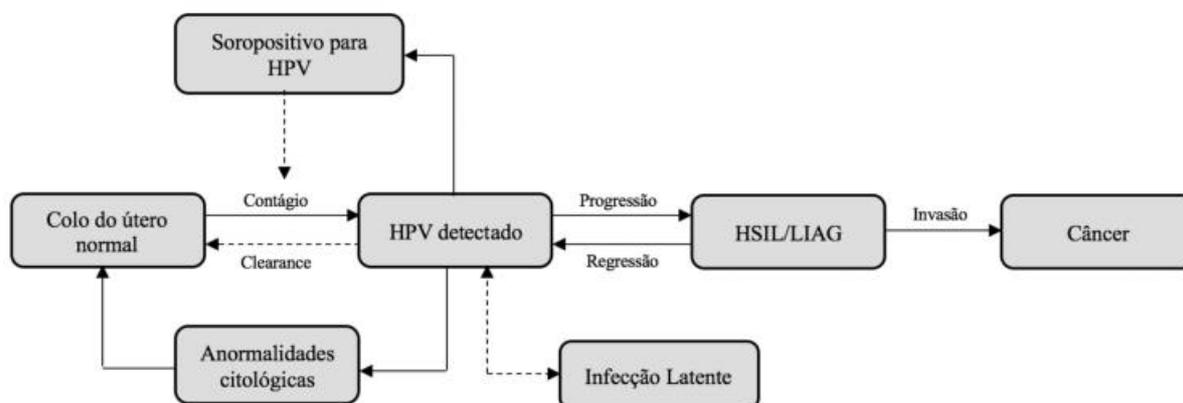


Figura 3 – Modelo de evolução da Infecção pelo HPV (Adaptado de Gravitt, 2017)

O tempo de progressão desde o aparecimento das lesões intraepiteliais até a desenvolvimento do câncer do colo do útero é em geral longo.¹⁸ Além da presença do HPV e do genótipo do HPV presente na lesão, são determinantes no processo carcinogénico aspectos imunológicos, genéticos e relacionados aos hábitos de vida.²¹ A observação de aumento de incidência em determinados grupos familiares específicos sugere que fatores genéticos podem se relacionar à predisposição do desenvolvimento da doença.²²

Alguns fatores imunológicos estão sendo investigados como importantes na gênese do desenvolvimento do câncer do colo do útero. A percepção de que variações na produção de citocinas inflamatórias que regulam fatores de crescimento, incremento de angiogênese e bloqueios em vias supressoras tumorais estão relacionadas à predisposição ao câncer e devem se tornar possíveis instrumentos de intervenção médica no futuro.²³ Estudos avaliando polimorfismos gênicos responsáveis por maiores produções de interleucina 8 (IL-8) encontrou que pacientes carreadoras de variação gênica, responsáveis por produção de maiores níveis

dessa interleucina, poderiam responder com maior atração de granulócitos para o sítio de infecção e assim apresentarem melhor reação de defesa e menos propensão à doença.²⁴ Outro estudo sugere que polimorfismo do gene p73, membro da família do gene supressor tumoral p53, funciona como marcador genético de susceptibilidade ao câncer do colo do útero, por estar associado ao aumento do risco de desenvolvimento da neoplasia.²⁵

Além de fatores de susceptibilidade individual, fatores ambientais e relacionados a hábitos de vida também estão implicados no aumento do risco para o câncer do colo do útero. Alguns deles, como: o maior número de parceiros sexuais durante a vida, a idade precoce do primeiro intercurso sexual e da primeira gravidez, a elevada paridade, o baixo nível socioeconômico, o aumento do tempo de uso de contraceptivos orais e o tabagismo podem ser responsáveis por aumento do risco de desenvolvimento do câncer do colo do útero.^{15,21} De forma contrária, determinados fatores de redução de incidência do câncer do colo do útero podem ser descritos, como: a realização de rastreamento regular com Papanicolaou, reduzindo a evolução de lesões intraepiteliais para o câncer, o uso de preservativo e a circuncisão do parceiro, atuando como possível medida na redução da transmissão do HPV, além da vacinação por impedir a infecção viral.^{26,27}

Ações para redução da incidência do câncer do colo do útero são amplamente difundidas pelo mundo. George Nicholas Papanicolaou, em 1920, elaborou uma técnica para estudar células vaginais e do colo do útero, propondo que o método de citologia esfoliativa poderia ser empregado para diagnosticar o câncer de colo do útero.²⁸ Posteriormente outros pesquisadores propuseram novas classificações das alterações encontradas nos materiais citológicos do colo do útero. Reagan e Patten, em 1953, subdividiram os achados em displasias em leve, moderada e acentuada.²⁹ Ralph Richart, em 1973, utilizou os termos neoplasia intraepitelial cervical em substituição ao termo displasia.³⁰ Com objetivo de uniformizar a nomenclatura e reduzir o número de diagnósticos discordantes, em 1988, foi realizada a

primeira de uma série de conferências de consenso em Bethesda (EUA), surgindo a nomenclatura de Bethesda. A nomenclatura cria o conceito de lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL/LIBG) e lesão epitelial de alto grau (HSIL/LIAG).³¹ (Tabela 1)

Classificação citológica de Papanicolaou (1941)	Classificação histológica da OMS (1952)	Classificação histológica de Richart (1967)	Sistema de Bethesda (2001)	Classificação citológica Brasileira (2006)
Classe I	-	-	-	-
Classe II	-	-	Alterações benignas	Alterações benignas
-	-	-	Atipias de significado indeterminado	Atipias de significado indeterminado
Classe III	Displasia leve	NIC I	LSIL	LSIL
	Displasia moderada e acentuada	NIC II e NIC III	HSIL	HSIL
Classe IV	Carcinoma in situ	NIC III	HSIL	HSIL
			Adenocarcinoma in situ (AIS)	AIS
Classe IV	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

NIC: Neoplasia intraepitelial cervical; LSIL: Low grade intraepithelial lesion; HSIL: High grade intraepithelial lesion; AIS: Adenocarcinoma in situ

Tabela 1- Histórico da nomenclatura utilizada nas lesões do colo do útero (Fonte: Diretriz Brasileira para o Rastreamento do câncer do colo do útero INCA/MS)

A identificação de lesões precursoras através da citologia oncótica cervical associada a intervenção quando indicada é fator bem estabelecido na redução de incidência de doença invasiva e também da mortalidade relacionada ao câncer do colo do útero.³² O achado de alterações citológicas suspeitas e a sua correta classificação é fundamental para que condutas adequadas possam ser tomadas. Possíveis medidas como confirmação diagnóstica com nova citologia, realização de colposcopia confirmatória com manutenção do seguimento clínico ou indicação de tratamentos mais invasivos como cirurgias de alta frequência, conização, traquelectomia e histerectomias, são indicados a depender dos achados encontrados nos exames.^{33,34,35}

Programas de rastreamento são importantes como prevenção secundária e atuam nas lesões já estabelecidas, enquanto medidas de prevenção primária tem por objetivo evitar o desenvolvimento inicial da doença. Em relação ao câncer do colo do útero a redução da infecção pelo HPV é o principal fator modificador da história natural da doença.³⁶ Diversas estratégias com foco em educação em saúde, promovendo conhecimento sobre formas de contágio com doença sexualmente transmissível (DST) objetivando mudança no comportamento de risco, além de distribuição e uso de preservativos e vacinação são importantes.^{36,37}

A imunização contra o HPV surge como importante estratégia na prevenção do desenvolvimento do câncer do colo do útero. O conhecimento dos genótipos virais mais frequentemente associados às doenças permitiu o desenvolvimento de vacinas contra genótipos virais específicos.³⁸ Atualmente há três tipos de vacinas comercializadas: a vacina bivalente contra os tipos de HPV 16 e HPV 18, a quadrivalente contra os tipos de HPV 16, 18, 6 e 11, e mais recentemente foi disponibilizada a vacina nonavalente, que além da cobertura já alcançada na quadrivalente tem proteção adicional sobre os tipos HPV 31, 33, 45, 52 e 58.^{39,40,41}

A vacina quadrivalente, adotada pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil, está indicada pelo calendário vacinal a realização de duas doses em meninas de 9 a 14 anos de idade, duas doses em meninos de 11 a 14 anos de idade. Em indivíduos portadores do vírus do HIV, submetidos a transplante de órgãos sólidos ou de medula óssea e pacientes oncológicos, a vacina está indicada de 9 a 26 anos de idade e existe a orientação da realização de três doses.⁴² A indicação da vacina em crianças e adolescentes se justifica pela efetividade ser maior em pacientes não expostas previamente ao HPV, o que justifica a utilização como medida de preventiva. Portanto, a vacina não tem uso terapêutico no tratamento de pacientes com câncer do colo do útero ou em pacientes com lesões secundárias a infecção pelo HPV.^{38,43}

Além da ação esperada sobre os tipos virais incluídos na composição da vacina, existe ainda descrição de potencial efeito de proteção cruzada para outros tipos virais não presentes na vacina. Há evidência de possível ação imunológica cruzada para os tipos HPV 31, HPV 33 e HPV 45, porém ainda é pouco conhecido o impacto de tal proteção e o seu potencial benefício na prevenção do desenvolvimento do câncer do colo do útero.^{44,45}

A determinação dos tipos de HPVs circulantes e o monitoramento após introdução da vacina são fundamentais na estratégia de imunização contra o vírus. O Brasil apresenta grande heterogeneidade em seus aspectos socioeconômicos e culturais e o conhecimento sobre a prevalência dos tipos de HPV nas diversas regiões do país permitirá a adoção de medidas de ajustes das políticas de saúde, otimizando recursos e ampliando benefícios à população.⁴⁶

II. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Descrever os genótipos do HPV e as características da população com lesões precursoras do colo do útero em dois centros de referência em oncologia no Estado de Pernambuco.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever as características socioeconômicas e demográficas da população de estudo
- Descrever as características ginecológicas, obstétricas e relacionadas aos cuidados em saúde da população de estudo
- Descrever a prevalência dos genótipos de HPV nas lesões precursoras do câncer do colo do útero
- Determinar a associação entre o genótipo do HPV com o grau histológico da lesão encontrada na biópsia

III. MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Estudo epidemiológico observacional transversal de base hospitalar, onde se analisou dados secundários de um estudo âncora, multicêntrico coordenado pelo INCA (Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva) em três capitais do país (Rio de Janeiro, Belém e Recife), sendo este um braço do projeto intitulado de “Fatores associados à história natural do câncer do colo do útero em mulheres atendidas nos principais centros de referência em oncologia do Estado de Pernambuco”.

3.2 Local de estudo

O estudo foi realizado em dois centros de referência em oncologia na cidade do Recife: Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) e Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP).

3.3 Período do estudo

O estudo foi realizado no período de julho de 2014 a fevereiro de 2016

3.4 População e amostra do estudo

A população do presente estudo é proveniente da população do estudo âncora (de Recife), que são de mulheres atendidas nos ambulatórios de oncologia, ginecologia e patologia cervical, do IMIP e do HCP.

Desta, foram estudadas uma subamostra de 325 mulheres com lesões precursoras de baixo (NIC 1) e alto grau (NIC 2 e 3) presentes no banco de dados do estudo original. Foram genotipadas 142 amostras dessas mulheres com NIC.

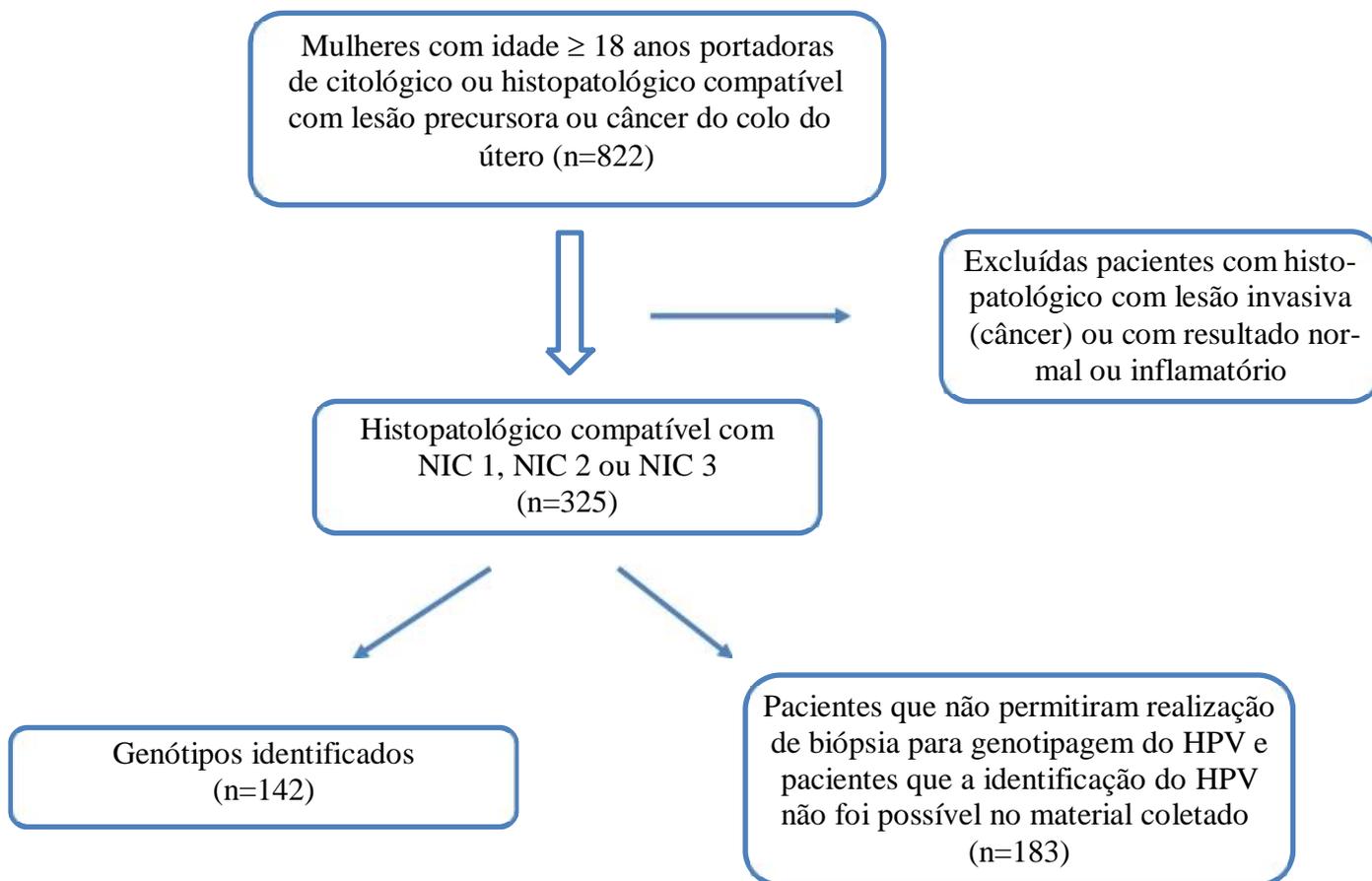
3.5 Critérios e procedimentos para seleção das participantes para este estudo

3.5.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídas mulheres admitidas no ambulatório dos centros de referência, encaminhadas devido a alguma anormalidade citológica ou histopatológica, para consulta especializada, com idade igual ou superior a 18 anos, sem tratamento oncológico prévio.

3.5.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo as mulheres cujas biópsias apresentavam neoplasia invasiva (câncer), resultado inflamatório ou resultado normal no exame histopatológico.

FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS PACIENTES

3.6 Variáveis de análise

3.6.1 Variáveis biológicas e sociodemográficas

- Idade
- Raça ou cor
- Situação conjugal
- Escolaridade
- Procedência
- Atividade remunerada
- Renda pessoal

3.6.2 Variáveis relacionadas aos cuidados de saúde e hábitos de vida

- Conhecimento do exame preventivo
- Conhecimento sobre capacidade de identificação de câncer de colo uterino pelo preventivo
- Periodicidade da realização do exame preventivo
- Idade do primeiro exame citológico
- Orientação por profissional de saúde da necessidade de repetição do exame
- Motivo da consulta
- Consulta diagnóstica realizada no SUS
- Fez exame de prevenção antes da doença atual
- Exposição a tabaco

3.6.3 Variáveis relacionadas à história gineco-obstétrica

- Número de partos
- Idade de início da atividade sexual
- Número de parceiros sexuais
- Utilização de métodos contraceptivos
- Tipos de contraceptivos alguma vez ou atualmente utilizados

3.7 Definição de termos e variáveis

3.7.1 Termos

TERMOS	DEFINIÇÃO
Lesão precursora de baixo grau	Lesões citológicas de baixo grau e as lesões histológicas NIC 1
Lesão precursora de alto grau	Compreendem as lesões citológicas de alto grau e as lesões histológicas NIC 2 e NIC 3
Genótipo viral	Constituição genética do vírus do HPV

3.7.2 Variáveis

3.7.2.1 Variáveis biológicas e sociodemográficas

VARIÁVEIS	DESCRIÇÃO	CATEGORIZAÇÃO
Idade	Variável numérica discreta expressa em anos completos no dia da entrevista referente a idade registrada no prontuário e conferida pelo documento de identidade.	1. 18-24 2. 25-39 3. 40-49 4. 50-59 5. maior ou igual a 60

Cor/Raça	Variável categórica referente à autodenominação que a participante atribui a sua cor, adaptado à classificação do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).	1.Branca 2.Parda 3.Negra 4.Outra
Situação conjugal	Variável categórica referente à situação conjugal no momento da entrevista.	1.Solteira 2.Casada/União consensual 3.Divorciada/Desquitada/Separada/Viúva
Escolaridade	Variável categórica referente a anos completos de estudo	1.Nenhuma 2. 1 a 3 anos 3. 4 a 7 anos 4. 8 – 11 anos 5. > 11 anos
Procedência	Variável categórica referente ao local onde a mulher reside na atualidade.	1. Recife e Região Metropolitana 2. Zona da Mata 3. Agreste 4. Sertão 5. Sertão do São Francisco
Atividade remunerada	Variável categórica referente a situação de trabalho com renda no momento da entrevista.	1.Sim 2.Não
Renda pessoal	Variável numérica discreta referente a renda pessoal (em salários mínimos para o ano de 2015)	1. Até 1/2 salário mínimo 2. Entre 1/2 a 1 salário mínimo 3. Acima de 1 salário mínimo

3.7.2.2 Variáveis relacionadas aos cuidados de saúde e hábitos de vida

VARIÁVEIS	DESCRIÇÃO	CATEGORIZAÇÃO
Conhecimento do exame preventivo	Variável dicotômica, referente ao conhecimento prévio sobre o exame preventivo (ou papanicolaou)	1. Sim 2. Não
Conhecimento sobre capacidade de identificação de câncer de colo uterino pelo preventivo	Variável dicotômica referente ao conhecimento da capacidade do exame preventivo identificar o câncer de colo uterino	1.Sim 2.Não
Periodicidade da realização do exame preventivo	Variável categórica ordinal referente ao intervalo que o exame preventivo foi realizado	1. Nunca realizou 2. Anual ou mais de uma vez por ano 3. Bianual ou trianual 4. Com intervalo de mais de 3 anos ou irregularmente 5.Não sabe ou não respondeu
Idade do primeiro exame citológico	Variável numérica discreta expressa em anos completos no dia do primeiro exame preventivo	1. Até 24 anos 2. 25-49 anos 3. Igual ou acima que 50 anos 4. Não sabe
Orientação por profissional de saúde da necessidade de repetição do exame	Variável dicotômica, referente a ter recebido orientação de profissional de saúde sobre a necessidade de repetir o exame preventivo.	1. Sim 2. Não 3. não sabe
Motivo da consulta	Variável categórica nominal, referente a razão pelo qual procurou atendimento médico	1. Apareceu algum problema 2.Exame ginecológico de rotina.
Consulta diagnóstica realizada no SUS	Variável categórica dicotômica, referente se o diagnóstico foi realizado no SUS.	1.Sim 2.Não 3.Não sabe

Fez exame de prevenção antes da doença atual	Variável dicotômica, referente a ter realizado em algum momento o exame preventivo antes da doença atual.	1.Sim 2.Não
Exposição ao tabaco	Variável categórica nominal, referente exposição atual ou prévia ao tabaco	1.Atual 2. Ex-fumante 3. Nunca fumou

3.7.2.3 Variáveis relacionadas a história gineco-obstétrica

VARIÁVEIS	DESCRIÇÃO	CATEGORIZAÇÃO
Número de partos	Variável numérica discreta, definida como o número de vezes que em ocorreu nascimento de concepto	1. Nenhum 2. 1-2 3. 3-4 4. 5-6 5. Maior ou igual a 7
Idade de início da atividade sexual	Variável numérica discreta, definida em anos completos no primeiro intercurso sexual	1. Até 13 anos 2. 14-17 anos 3. 18 anos ou mais 4. Não sabe/não informou
Número de parceiros sexuais	Variável numérica discreta, definida por número de parceiros sexuais até o dia da entrevista	1. Até 2 2. 3-5 3. Acima de 5
Utilização de métodos contraceptivos	Variável dicotômica categórica referente a utilização ou não de algum método contraceptivo.	Sim ou não
Tipos de contraceptivos alguma vez ou atualmente utilizados	Variável categórica nominal referente ao modo de contracepção que a mulher refere já ter utilizado ou utilizar	1.Pílula 2.Injeções 3. DIU 4. Condom masculino 5. Condom feminino 6. Ligadura tubária 7. Coito interrompido 8. Tabela

3.8 Coleta de dados

Foi aplicado um questionário para a coleta de dados epidemiológicos após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (Anexo 1) e foi coletado material para análises a partir de biópsias do colo do útero.

3.8.1 Instrumento de coleta de dados epidemiológicos

Um questionário estruturado, aplicado por profissional de saúde especialmente treinado a todas as mulheres elegíveis (Anexo 2), contendo perguntas que abrangem aspectos sociodemográficos, relacionados aos hábitos de vida, passado ginecológico e obstétrico.

3.8.2 Coleta, armazenamento e processamento de material biológico.

Após a assinatura do TCLE e entrevista, as mulheres se submeteram à biópsia do colo do útero para coleta de material para genotipagem do HPV. A biópsia foi realizada com uma pinça saca-bocado e armazenada em criotubos em 1 mL de RNA Later. Esse material foi enviado ao laboratório de Pesquisa Translacional do IMIP onde foi armazenado em um freezer -80 graus. O DNA total foi extraído a partir das células do fragmento da biópsia utilizando o Kit QiaAMP DNA Mini Kit (Qiagen) e quantificado em espectrofotômetro Nanodrop.

Para avaliação dos tipos de HPV, um segmento do gene L1 do DNA viral foi amplificado por reação em cadeia de polimerase (PCR) utilizando o conjunto de primers PGMY09/PGMY11 e quando necessário com PCR em ninho utilizando os iniciadores PGMY9/PGMY11 e GP5+/GP6+. Os produtos amplificados foram purificados com o Kit “Ilustra GFX PCR and DNA Gel Band Purification Kit” e sequenciados na Plataforma de

Sequenciamento do INCA em sequenciadores automáticos de DNA3730XL e 3130XL Genetic Analyzer (ambos da Applied Biosystems).

3.9 Processamento e análise dos dados

Os dados foram armazenados em banco de planilha do Excel e analisados no programa STATA 12.0. Foi feita distribuição de frequências absolutas e relativas das variáveis sociodemográficas, de conhecimento, gineco-obstétricas e dos tipos dos HPV's. A associação entre o HPV 16 e o grau de lesão precursora foi feita através do teste de qui-quadrado de Pearson considerando nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

3.10 Aspectos éticos

O presente estudo respeitou os preceitos éticos estabelecidos pela Resolução 466/12, do Conselho Nacional da Saúde, que estabelece as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos. O estudo original foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com seres humanos do IMIP e do HCPE (anexo 3). Todas as participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

IV. RESULTADOS

Foram incluídas 325 mulheres com histopatológico confirmando lesão intraepitelial de baixo ou alto grau (NIC 1, 2 ou 3). Na análise destas pacientes foi observado um predomínio na faixa etária de 25 a 39 anos (59,4%), seguido da faixa entre 40 e 49 anos (22,5%). Em relação à raça/cor 194 mulheres declaram-se parda (59,7%). A maioria era casada (66,5%) e não exercia atividade remunerada (52,9%). Um total de 138 mulheres (42,5%) declaram-se ter oito ou mais anos de estudo, enquanto 61 mulheres (18,7%) haviam estudado por tempo inferior a 3 anos. Da população estudada 147 (45,3%) era procedente da Região Metropolitana do Recife. (Tabela 1).

Tabela 1 – Características biológicas e sociodemográficas de mulheres com lesão precursora atendidas em centros de referência na cidade do Recife, 2014-2016.

Característica	N=325	%
Idade (em anos)		
18-24	25	7,7
25-39	193	59,4
40-49	73	22,5
50-59	21	6,4
≥ 60	13	4,0
Raça/Cor		
Branca	90	27,7
Parda	194	59,7
Negra	32	9,8
Outras	9	2,8
Situação conjugal		
Solteira	27	8,3

Casada/ União consensual	216	66,5
Divorciada/Separada/Viúva	82	25,2
Escolaridade		
0 (Nenhuma escolaridade)	17	5,2
1-3	44	13,5
4-7	126	38,8
8 a 11	117	36,0
>11 anos	21	6,5
Procedência		
Recife e região metropolitana	147	45,3
Zona da Mata	62	19,1
Agreste	95	29,2
Sertão	17	5,2
Sertão do São Francisco	4	1,2
Atividade remunerada		
Sim	153	47,1
Não	172	52,9
Renda pessoal		
Até ½ SM	149	45,8
Entre ½ SM a 1SM	77	23,7
Acima de 1 SM	99	30,5

SM: Salário mínimo

Sobre os fatores relacionados aos cuidados em saúde e hábitos de vida 313 (96,3%) referiram ter conhecimento da existência do exame preventivo, porém apenas 60% tinham ciência que o exame era capaz de identificar o câncer de colo uterino. Um total de 311 mulheres (95,6%) já havia realizado exame preventivo em algum momento da vida, destas mais da metade (54,7%) referiu realização de exame anualmente, 25 (7,7%) a cada dois ou

três anos e 14 (4,3%) nunca havia realizado exame preventivo. Entre as mulheres a idade de realização do primeiro exame ocorreu antes dos 25 anos de idade em 73,2% e entre 25 e 49 anos de idade, 14,1%. O motivo do encaminhamento para a realização da consulta foi o surgimento de algum sintoma em 78 mulheres (24%), enquanto a maioria (76%) teve seu problema atual identificado de forma assintomática por exame realizado por profissional de saúde. O uso atual de tabaco foi referido por 17,9% e outras 18,4% declararam-se ex-fumantes (Tabela 2).

Tabela 2 – Fatores relacionados aos cuidados de saúde e hábitos de vida em mulheres com lesão precursora atendidas em centros de referência na cidade do Recife, 2014-2016.

Característica	N=	%
Conhecimento do exame preventivo		
Sim	313	96,3
Não	12	3,7
Conhecimento sobre capacidade de identificação de câncer de colo uterino pelo preventivo		
Sim	182	60,0
Não	125	40,0
Periodicidade de realização do exame preventivo		
Nunca realizou	14	4,3
Anual ou mais de uma vez por ano	178	54,7
Bianual ou tri anual	25	7,7
Com intervalos de mais de 3 anos ou irregularmente	107	33,0
Não sabe ou não respondeu	1	0,3
Idade do primeiro exame citológico		
Até 24 anos	238	73,2
25-49	46	14,1
Igual ou acima de 50	3	1,0

Não sabe	24	7,4
Nunca realizou	14	4,3
Orientação por profissional de saúde da necessidade de repetição do exame		
Sim	224	69,0
Não	85	26,1
Não sabe	2	0,6
Nunca realizou	14	4,3
Motivo da consulta		
Apareceu alguma queixa	78	24,0
Um profissional de saúde fez exame ginecológico	247	76,0
Realizado diagnóstico no SUS		
Sim	253	77,8
Não	71	21,9
Não sabe	1	0,3
Realização previa de exame preventivo antes do diagnóstico		
Sim	311	95,7
Não	14	4,3
Exposição ao Tabaco		
Atual	58	17,9
Ex fumante	60	18,4
Nunca fuma	207	63,7

SUS: Sistema Único de Saúde

Em relação ao passado obstétrico 47% referiram até dois partos. A maioria das pacientes iniciou a atividade sexual antes dos 18 anos de idade (69,5%), sendo 14,4% antes dos 14 anos. Foi referido por 120 mulheres até dois parceiros sexuais (37,0%) enquanto 25,5% referiram mais de cinco parceiros sexuais ao longo da vida. A maioria (96,6%) já utilizou

algum método contraceptivo, sendo o uso de “pílulas” (anticoncepcional oral hormonal) o mais frequente com 78,7%, seguido por preservativo masculino (76,0%). (Tabela 3)

Tabela 3 – Características gineco-obstétricas em mulheres com lesão precursora atendidas em centros de referência na cidade do Recife, 2014-2016.

Característica	N	%
Número de partos		
Nenhum	25	7,9
1-2	153	47,0
3-4	99	30,4
5-6	25	7,7
≥ 7	23	7,0
Idade de início da atividade sexual		
< 14 anos	47	14,4
14-17 anos	179	55,1
≥ 18 anos	98	30,2
Não sabe/não informou	1	0,3
Número de parceiros sexuais		
Até 2	120	37,0
3- 5	122	37,5
> 5	83	25,5
Utilização de método contraceptivo		
Sim	314	96,6
Não	11	3,4
Tipos de contraceptivos alguma vez ou atualmente utilizados (n*)		
Pílulas	256	78,7

Injeções	115	35,3
DIU	5	1,5
Condom masculino	247	76,0
Condom feminino	24	7,4
Ligadura tubária	130	40,0
Coito interrompido	208	64,0
Tabelinha	51	15,6

*o somatório(n) é maior que o total de pacientes devido a possibilidade de utilização de mais de um método, por isso o somatório é superior a 100%

O resultado dos exames histopatológicos das 325 mulheres do estudo demonstrou uma prevalência de 17,6% de lesões precursoras de baixo grau (NIC 1) e 82,4% de lesões precursoras de alto grau (NIC 2 ou 3).

Dos 142 HPV's genotipados o de maior prevalência foi o HPV 16 (52,1%), seguido pelo HPV 35 (7,0%), HPV 45 (6,3%), HPV 58 (6,3%), HPV 31 (4,2%), HPV 51 (4,2%), HPV 52 (3,5%), HPV 18 (2,1%), HPV 61 (2,1%), HPV 33 (1,4%), HPV 39 (1,4%), HPV 62 (1,4%), HPV 70 (1,4%), sendo outros genótipos de HPV 26, 48, 53, 59, 66, 67, 73, 82 e 84 com menos de 1% de representação cada um. (Tabela 4)

Tabela 4 –Distribuição do HPV e grau da lesão precursora em mulheres atendidas em dois centros de referência na cidade do Recife, 2014-2016.

Tipo do HPV	NIC 1		NIC 2 e 3		Total
	N	%	N	%	
HPV 16	7	28,0	67	57,3	74
HPV 35	0	0	10	8,6	10
HPV 45	3	12,0	6	5,1	9
HPV 58	1	4,0	8	6,8	9
HPV 31	1	4,0	5	4,3	6

HPV 18	1	4,0	2	1,7	3
Outros HPV's	12	48,0	19	16,2	31
Total	25	100,0	117	100,0	142

Ao analisar a associação entre o tipo do HPV genotipado e o grau histológico da lesão precursora encontrada na biópsia observou-se que a proporção do HPV 16 no NIC 2 ou 3 foi significativamente maior do que no NIC 1 (90,5% versus 9,5%, $p=0,008$). (Tabela 5)

Tabela 5 – Associação entre o HPV 16 em relação aos demais genótipos e o grau de lesão precursora em mulheres atendidas em dois centros de referência na cidade do Recife, 2014-2016.

Grau histológico	HPV 16		HPV outros		Teste quiquadrado de Pearson
	N	%	N	%	
NIC 1 (n=25)	7	28,0	18	72,0	
NIC 2 e 3 (n=117)	67	57,3	50	42,7	p=0.008

V. DISCUSSÃO

A população deste estudo tem características semelhantes às encontradas em outras publicações de mulheres acometidas por patologia do colo do útero, que é de jovens, pardas, de baixo poder socioeconômico e baixa escolaridade.^{47,48,49} A média de idade do nosso estudo foi inferior à descrita para pacientes com câncer de colo uterino que é de 45 a 49 anos, o que pode ser explicado pelo fato de nossa população incluir apenas pacientes com lesão precursora do câncer do colo do útero.¹ A renda pessoal declarada pelas mulheres do estudo foi inferior à metade da renda média feminina, apresentada por dados Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no ano de 2015.⁵⁰ Possível justificativa para renda pessoal tão baixa é o fato do estudo ter sido realizado em uma amostra de pacientes do Sistema Único de Saúde em um estado do Nordeste brasileiro o que não representa a população feminina brasileira como um todo.

Quase totalidade das mulheres declarou conhecimento prévio sobre existência do exame preventivo do câncer do colo uterino (citologia oncótica cervical ou Papanicolaou), contudo quase metade delas não tinham ciência da capacidade do exame em identificar o câncer do colo do útero. Isto também foi encontrado em um estudo realizado em Moçambique, publicado em 2017, onde a maioria das mulheres pesquisadas desconheciam a importância do exame preventivo e o realizavam devido às queixas ginecológicas⁵¹. A lesão intraepitelial cervical é caracteristicamente assintomática e o exame Papanicolaou, como exame de rastreio, deve ser realizado independente de queixas.⁵² Por outro lado, cerca de ¼ das pacientes do presente estudo, procuraram a assistência de saúde por apresentarem sintomas ginecológicos, sendo a lesão intraepitelial um achado de oportunidade do exame preventivo realizado naquela ocasião. A procura pelo Sistema de saúde, seja por queixas ginecológicas, clínicas ou

para consulta obstétrica deve ser encarada como uma oportunidade que os profissionais de saúde têm para oferecer às pacientes o exame Papanicolaou.⁵³

Um dado relevante no estudo é o elevado percentual de mulheres que já haviam realizado exame de prevenção antes dos 25 anos de idade. O MS/INCA recomenda a idade de 25 anos para o início do rastreamento citológico do câncer do colo do útero em mulheres que já tiveram ou que tem atividade sexual.²⁹ O motivo da não recomendação do exame preventivo em idades inferiores a 25 anos é a baixa taxa de incidência de câncer do colo do útero em mulheres nessa faixa etária. O grande percentual de mulheres que iniciaram o rastreamento antes da idade indicada pelo MS pode ser justificado pela precocidade no início de atividade sexual, relatado antes dos 18 anos em quase 70% delas e particularmente antes dos 14 anos em quase 15%. Há dados publicados em que o rastreamento quando iniciado precocemente, antes dos 25 anos, mesmo nas pacientes que já iniciaram atividade sexual, não traz impacto em redução de mortalidade.⁵⁴ Um estudo Britânico de 2014, mostrou que seria necessário realizar 12 mil e quinhentos a 40 mil exames adicionais em mulheres entre 20 e 24 anos e tratar entre 300 e 900 mulheres com NIC para prevenir um único caso de câncer invasor.⁵⁵ Além disso existe evidência de que o tratamento das lesões precursoras em faixa etária mais jovem são potenciais causadores de piores desfechos obstétricos como mais partos prematuros, baixo peso ao nascimento e mais indicações de cesariana.^{55,56} Apesar disso, sabe-se que a idade precoce de início de atividade sexual é fator de risco bem descrito e potenciais fatores responsáveis são o maior tempo de exposição ao HPV, a maior vulnerabilidade biológica às DSTs e a presença mais frequente de ectopia cervical que poderia favorecer a transmissão do vírus do HPV.⁵⁷

Embora não diretamente relacionado ao início precoce da atividade sexual, o maior número de partos também é referido como fator de risco para desenvolvimento de NIC3 e o câncer do colo do útero.^{58,59} Elevada paridade, superior a encontrada no nosso estudo, foi observada em pacientes com câncer do colo do útero em duas capitais brasileiras, no Sudeste

e Norte do país.⁶⁰ Nesse estudo a população foi composta apenas por pacientes com câncer do colo do útero com média de idade mais elevada que da nossa população.

O número de parceiros sexuais também tem sido relatado como fator de risco para surgimento de lesões pré-malignas e malignas como fator de risco independente.⁶¹ No nosso estudo 1/4 das mulheres referiram ter tido seis ou mais parceiros sexuais, embora não tenha sido definido na literatura o número de parceiros a partir do qual este risco estaria aumentado. Uma meta-análise asiática realizada em 2015 encontrou relativa estabilidade do risco quando atingido o número de 4 a 7 parceiros.⁶¹ Apesar da maioria dos estudos fazerem referência a fatores de risco relacionados ao câncer do colo do útero, tais fatores seriam os mesmos relacionados às lesões precursoras uma vez que há relação patológica evolutiva e temporal na história natural entre as duas entidades.^{20,62}

O HPV tem sido classificado conforme o seu potencial oncogênico. Entre as 142 genotipagens realizadas, encontramos 90% de HPVs de alto potencial oncogênico. Um amplo estudo realizado no Brasil para avaliar prevalência do HPV em população jovem, sexualmente ativa e sem doença ginecológica, cujos resultados preliminares começaram a ser divulgados em novembro de 2017 encontrou positividade para o HPV em 54,6% da população no Brasil, sendo 38,4% de HPV de alto risco. Na população estudada na cidade do Recife, 41,2% de positividade para o HPV sendo 35% de HPV de alto potencial oncogênico.⁶³ A alta prevalência de HPV, tanto geral como de alto risco, evidenciadas na nossa amostra, muito superior a encontrada na população sadia, se justifica pelo fato de que todas as pacientes incluídas no nosso estudo apresentavam lesão precursora, inclusive a maioria com lesão de alto grau.

A predominância do HPV 16 em ambas lesões de alto e baixo grau era esperada. Achados semelhantes para lesões de alto grau foram descritos em uma meta-análise realizada com estudos na América Latina e Caribe, publicada em 2011, que mostrou prevalência para o

Brasil de 52,7% do HPV tipo 16 e 9% do HPV tipo 18.⁶⁴ Um estudo realizado no estado de Pernambuco, publicado em 2010, incluindo tanto lesões de alto grau como câncer do colo do útero mostrou prevalência de 62,5% do genótipo do HPV 16, seguido por 23,6% para o tipo 31 e nenhuma positividade para o HPV 18.⁶⁵ Essas evidências estão em consonância com o encontrado no nosso estudo, confirmando o resultado de maior prevalência do HPV 16 em nosso meio.

Em relação aos outros tipos de HPV, a prevalência do HPV 35 em nosso estudo foi mais elevada que o demonstrado em outros estudos com dados do Brasil.^{60,66} Salieta-se a importância deste resultado, uma vez que o HPV 35 não é descrito entre os de maior prevalência no Brasil. O HPV 35 juntamente com o HPV 16, HPV 18 e HPV 45 já foram descritos como os mais relacionados a doença invasiva na África subsaariana.⁵⁸ Outro estudo africano, mostrou o HPV 35 como o tipo mais frequente em mulheres com e sem neoplasia do colo do útero submetidas a coleta de material ginecológico.⁶⁷ A análise desses estudos levanta a discussão de que o conhecimento das particularidades regionais da população é fator determinante na adoção de medidas preventivas, impactando, por exemplo, no benefício da vacinação.⁶⁸

A alta prevalência encontrada do HPV 35 é de extrema relevância visto que este genótipo não faz parte de nenhuma das vacinas disponíveis contra o HPV. Caso novos estudos confirmem a elevada prevalência do HPV 35 em lesões precursoras ou em lesões invasivas, tornar-se-á fundamental o acompanhamento deste tipo de HPV na gênese dos possíveis novos casos de câncer do colo do útero e no impacto da imunização em nosso país.

Sabe-se que cerca 30% dos casos de câncer do colo do útero não são causados pelo HPV 16 e HPV 18, e, portanto, não seriam diretamente protegidos pela vacina quadrivalente disponibilizada pelo MS. Evidências atuais sugerem possível efeito de proteção cruzada, na

qual lesões por tipos de HPV não incluídos na composição da vacina poderiam ser prevenidas, o que gera um aumento do impacto clínico da vacina.⁶⁹

Ao analisar a associação entre o tipo do HPV e o resultado histopatológico da biópsia, observamos que a proporção do HPV16 nas NIC 2 ou 3 foi significativamente maior do que na NIC 1 (90,5% versus 9,5%, $p= 0,008$), sugerindo que o tipo mais oncogênico e mais prevalente no nosso meio também se relaciona às lesões mais agressivas e propensas ao desenvolvimento de doença invasiva. Outro resultado relevante é a elevada prevalência do HPV 35 e o fato de todas as mulheres com este tipo de HPV se apresentarem com lesão de alto grau (NIC 2 ou 3), o que nos leva a questionar se este genótipo também possa ter elevada prevalência, em nosso meio, em lesões mais agressivas, embora o estudo não tenha poder estatístico suficiente para tal conclusão.

Como todo estudo epidemiológico este estudo tem limitações. Entre as limitações do temos a utilização de um banco de dados desenhado para pesquisar o câncer do colo do útero e lesões de alto grau. O pequeno número de lesões de baixo grau se deve a não inclusão inicial desse tipo histológico no estudo âncora. Isso pode ter implicado na pequena prevalência de lesões de baixo grau na nossa população.

VI. CONCLUSÃO

O HPV16 foi o tipo mais predominante nas lesões precursoras, principalmente nas lesões de alto grau (NIC 2 ou 3); A presença do HPV 35 como segundo tipo de HPV mais frequente nas lesões precursoras de alto grau foi outro fato que merece destaque, principalmente pelo fato deste HPV não estar presente nas vacinas disponibilizadas atualmente, sugerindo a necessidade de investigar sua importância nestas lesões em estudos posteriores.

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GLOBOCAN 2012 (IARC): Estimeted Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [internet]. [acesso em 2018 Fev 14] Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Instituto Nacional do Câncer (INCA): Estimativa 2018 de Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/>. [acesso em 2018 Fev 09]
3. Martyn P, Catherine de Martel, Jerome V, Jacques F, Freddie B, Silvia F. Global burden of cancer attributable to infeccions in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Global Health*. 2016.
4. Human Papillomavirus (HPV) and cervical cancer. [internet]. [Acesso em 2018 Jan 14]. [Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>].
5. Zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res*. 1976; 36:794.
6. Della Torre G, Pilotti S, de Palo G, Rick F. Viral particles in cervical condylomatous lesions. 1978; *Tumori*, 64(5):549-53.
7. Laverty CR, Booth N, Hills E, Cossart Y, Wills EJ. Noncondylomatous wart virus infection of the postmenopausal cervix. *Pathology*. 1978; 10:373-378.
8. Ethel-Michele de Villiers. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*. 2013; 445:2-10.
9. Burd EM. Human Papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiology Reviews*. 2003;1-17

10. Human Papillomaviruses/IARC Working Group on the Evaluation of carcinogenic risk to humans. Lyon, France; 2005.
11. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesion: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007;621-632.
12. De Sanjosé S, Diaz M, Castelsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7:453-9.
13. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, Zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in câncer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983; 80:3812-5.
14. Hildesheim, A, González, AB. Etiology and Prevention of Cervical Adenocarcinomas. *JNCI*. 2006; 292-293.
15. La Vecchia C, Bosch F.X, Herrero R, Hildesheim A, Skegg D, Thomas D, et al. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8.097 women with squamous cell carcinoma and 1.374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int. J. Cancer*. 2006; 120885-891.
16. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *The Lancet*. 2005; 366.

17. Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA, Wood TR, Kenney DL, Feng DL, et al. Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: Implications for developing a vaccination strategy. *Sex Transm Dis.* 2006; 33:502-8.
18. Gravitt P, Winer R. Natural History of HPV Infection Across the Lifespan: Role of Viral Latency. *Viruses.* 2017; 267.
19. Ferenczy A, Franco E. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *The Lancet.* 2002; 11-16.
20. Campos N, Burger E, Stephen Sy, Sharma M, Schiffman M, Rodriguez A. An updated Natural History of Cervical Cancer: Derivation of Model Parameters. *Am J of Epidemiol.* 2014; 180(5):545-555.
21. Franco E, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical câncer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ.* 2001; 164.
22. Hemminki K, Chen B. Familial risks for cervical tumors in full and half siblings: etiologic apportioning. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Jul; 15(7): 1413-4.
23. Liu L, Yang X, Chen X, Kan T, Shen Y, Chen Z, et al. Association between TNF-alfa polymorphisms and cervical câncer risk: a meta-analysis. *Mol Biol Rep,* 2012 Mar; 39(3): 2683-8.
24. Wang Q, Zhang C, Walayat C, Chen HW, Wang Y. Association between cytokine gene polymorphisms and cervical cancer in a Chinese population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158(2): 330-2.
25. Guo H, Yang S, Xu L, Li D, Tang J, Wang S, et al. Association between the p73 gene G4C14-to-A4T14 single nucleotide polymorphism and risk of cervical cancer by high resolution melting and PCR with confronting two-pair primers in Chinese population. *Oncol Letters.* 2016;721-726.

26. Castellsagué X, Bosch X, Muñoz N, Meijer CJ, Sahah K, Sanjosé S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002; 346.
27. Winer RL, Hughes J, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat N, Holmes K, et al. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. *N Engl J Med.* 2006; 354:2645-54.
28. Third Race Betterment Conference. Battle Creek. Michigan 1928.
29. Reagan JW, Patten SF. Dysplasia: a basic reaction to injury in the uterine cervix. 1962. 662-682.
30. Richart R. Intraepithelial Cervical Neoplasia. *Pathol Annu.* 1973;8:301-28.
31. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytological Diagnoses. *JAMA.* 1989 262.
32. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis, Ciliska D, Warren R, Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2013; 2:35.
33. World Health Association (WHO): Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginner's Manual. IARC screening group. [acesso em 2018 Mar 02] [Disponível em: <http://screening.iarc.fr/colpochap.php?chap=2>].
34. Instituto Nacional de Cancer (INCA): Condutas INCA/MS - Neoplasia Intra-epitelial Cervical. [disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_46/v04/pdf/normas_2.pdf]. [acesso em 2018 Mar 02]
35. Instituto Nacional do Câncer (INCA): Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Coordenação geral de ações estratégicas.[disponível

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf
[acesso em 2018 mar 02].

36. Nota de orientação da OPAS/OMS: prevenção e controle de amplo alcance do câncer do colo do úter: um futuro mais saudável para meninas e mulheres. Washington, DC: OPAS, 2013.
37. Epstein R. Primary prevention of human papillomavirus-dependent neoplasia: No condom, no sex. *Eur J of Câncer*. 2005;259502600.
38. Ministério da Saude: Informe técnico sobre a vacina papilomavírus humano (HPV) na atenção básica. Coordenação geral do programa nacional de imunizações. [disponível em portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/26/Informe-T--cnico-Introducao-vacina-HPV-18-2-2014.pdf]. [acesso em 2018 Mar 02].
39. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005; 6(5)271-8.
40. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 364(9447):1757-65.
41. Joura EA, Giuliano AR, Iversen O, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med*. 2015; 372:711-23.
42. Ministério da Saúde: Calendário Nacional de Vacinação.[Disponível em <http://portalsms.saude.gov.br/acoesprogramas/vacinacao/calendario-nacional-de-vacinacao>]

[acessado em 2018 Abr 04]

43. Villa LL, et al. FUTURE II study group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus. *N Engl J Med.* 2007; 356:1915-27.
44. Wheeler C, Kjaer S, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis.* 2009;199(7)926-35.
45. Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012.
46. Mesher D, Soldan K, Howell-Jones R, Panwar K, Manyenga P, Jit M, et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunization in England. *Vaccine.* 2013;32(1):26-32.
47. Mascarello KC, Silva NF, Piske MT, Viana KCG, Zandonade E, Amorim MH.. Perfil Sociodemográfico e clínico de mulheres com câncer de colo do útero associado ao estadiamento inicial. *Rev Bras de Cancerol.* 2012; 58(3); 417-426.
48. Ribeiro JF, Silva ARV, Campelo V, Santos SL, Coelho DM. Perfil Sociodemográfico e Clínico de Mulheres com Câncer do Colo do Útero em uma cidade do Nordeste. *Rev Eletrônica de Gestão & saúde.* 2015; 1367-81.

49. Thuler LCS, Bergmann A, Casado L. Perfil das Pacientes com Câncer do Colo de Útero no Brasil, 2000-2009: Estudo de Base Secundária. *Rev Boas de Cancerol.* 2012; 351-357.
50. IBGE [Disponível em <https://www.ibge.gov.br/index.php>] [Acessado em 2018 Abr 10]
51. Chiconela FV, Chidassicua JB. Conhecimentos e Atitudes das Mulheres em Relação ao Exame Preventivo do Cancer do Colo Uterino. *Rev Eletr Enf. Internet.* 2017.
52. Z. Khan, F. Appleton, J. Turner. Is cervical intra-epithelial neoplasia symptomatic?. *Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2008; 28(3): 336-337.
53. Ribeiro L, Bastos R, Vieira M, Ribeiro LC, Teixeira MT, Leite IC. Rastreamento oportunístico versus perdas de oportunidade: não realização do exame de Papanicolaou entre mulheres que frequentaram o pré-natal. *Cad Saúde Pública.* 2016;32-36
54. IARC Working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening Programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *British Medical Journal* 1986;293.
55. Landy R., Birk H. Castanon A., Sasieni P. Benefits and harms of cervical screening from age 20 years compared with screening from age 25 years. *British Journal of Cancer.* 2014;110(7)1841–1846.
56. M Kyrgiou, G Koliopoulos, P Martin-Hirsch, M Arbyn, W Prendiville, E Paraskevaidis. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2006; 367: 489–98

57. A. Fraga, P Stenella, A Ioris, J piazzze, M fambrini, M Marchionni, et al. Young women, cervical intraepithelial neoplasia human papillomavirus: risk factors for persistence and recurrence. *Cancer Letters*. 2003; 127-134
58. Munoz N., Franceshi S., Bosetti C., Moreno V., Herrero V., Smith J., et al. Role of parity and human Papillomavirus in cervical cancer: the IARC multi centric case-control study. *Lancet*. 2002;359(9312):1093-101.
59. Jensen KE, Schmiendl S, Norrild B, Frederiksin K, Lfner T, Kjaer SK. Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: a 13-year follow-up. *British Journal of Cancer*. 2013; 108, 234-239.
60. Almeida L M, Martins L F, Pontes V, Corrêa F, Montenegro R, Pinto L, et al. Human papillomavirus Genotype Distribution among Cervical Cancer Patient prior to Brazilian National HPV Immunization Program. *J Environ Public Health*. 2017.
61. Zhi-Chang Liu, Wei-Dong Liu, Yan-Hui Liu, Xiao-Hua Ye, Si-Dong Chen. Multiple Sexual Partners as a Potential Independent Risk Factor for Cervical Cancer: a Meta-analysis of Epidemiological Studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(9)3893-900.
62. Murthy NS, Mathew A. Risk factors for pre-cancerous lesion of the cervix. *Eur J Cancer Prev*. 2000;9(1)5-14.
63. Estudos Epidemiológicos sobre a prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (POP-Brasil): Resultados preliminares 2017 – Porto Alegre. Associação Hospitalar Moinhos de Vento. [disponível em <https://sboc.org.br/images/downloads/LIVRO-POP.pdf>]. [acesso em 2018 Mar 02].

64. Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Gibbons L, Picconi M. Type-specific HPV Prevalence in Cervical Cancer and High-Grade Lesions in America and the Caribbean: Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos one*. 2011;6(10).
65. Mendonça VG, Guimarães MJB, Lima Filho JL, Mendonça CG, Martins DBG, Crovella S. Infecção cervical por papilomavírus humano: genotipagem viral e fatores de risco para lesão intraepitelial de alto grau e câncer de colo do útero. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010; 32(10):476-85
66. HPV information Center. ICO/IARC. [Disponível em <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/BRA.pdf>]. [acesso em 2018 Mar 02].
67. De Vuyst, Alemany L, Lacey C, Chibwesa C, Sahasrabudde, Banura C. The Burden of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases in Sub-Saharan Africa. *Vaccine*. 2013
68. Castellsagué X, Menéndrez C, Loscertales MP, Kornegay JR, Dos santos F, Gómez-Olive F. Human Papillomavirus Genotypes in rural Mozambique. *Lancet*. 2001;358.
69. De Vincenzo R, Ricci C, Conte C, Scambia G. HPV vaccine cross-protection: Highlights on additional clinical benefit. *Gynecologic Oncology*. 2013;642-651.

ANEXOS

ANEXO 1



- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: Fatores associados à história natural do câncer de colo uterino em mulheres atendidas nos principais centros de referência em oncologia do Estado de Pernambuco.

Nome _____ do _____ Voluntário:

Hospital: _____

Você está sendo convidada a participar de um estudo **que tem por objetivo descrever as características biológicas do câncer do colo do útero** e que envolve a **coleta de material para a realização de uma biópsia (análise de pequenas amostras de tecido para o diagnóstico do tipo do tumor)**.

O Câncer do colo do útero é o segundo tipo de tumor mais comum em mulheres. Sabe-se que sua origem está associada ao vírus HPV. Conhecer as características desse vírus e do tumor que ele originou é importante para compreender melhor a doença, o tratamento e as maneiras de prevenir o aparecimento desse tumor, assim como o desenvolvimento de vacinas.

OBJETIVO DO ESTUDO

Este estudo tem como objetivo identificar os diferentes tipos de HPV presentes nos tumores do colo do útero das pacientes atendidas no Município de Recife e associar as características do tumor com as características do tipo de vírus presente.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Se você concordar em participar deste estudo será coletado uma biópsia do tumor (exame que diagnostica o tipo de tumor). A coleta de material para a biópsia será feita por um(a) médico(a) pesquisador(a) participante desse estudo. As amostras serão levadas ao laboratório onde será identificado o vírus associado ao desenvolvimento do tumor. Após a utilização para os procedimentos relacionados ao presente projeto, as amostras de tumor serão armazenadas no Laboratório de Pesquisa Translacional do IMIP e futuramente no Banco de Tumores do IMIP. Esse material será guardado para estudos futuros que eventualmente venham a ser realizados, acordo com a resolução no. 441, de 12 de Maio de 2011.

Você também responderá a um questionário com perguntas sobre hábitos de vida, acesso a serviços de saúde, atividade sexual e uso de hormônios ao longo de sua vida. Se você concordar em participar deste projeto de pesquisa os pesquisadores participantes também consultarão seus registros médicos para obter dados que possam ser importantes para compreender o câncer do colo do útero.

MÉTODOS ALTERNATIVOS

Sua participação nesse estudo é totalmente voluntária. Se você não concordar em responder ao questionário ou permitir a biópsia de seu tumor, você não participará desse estudo. Se você decidir não participar do estudo, não haverá prejuízo ao seu tratamento.

RISCOS

É importante que você saiba dos riscos implicados na coleta de uma amostra do tumor. A coleta da biópsia de seu tumor pode causar um pequeno sangramento no local. Caso isso aconteça, esse sangramento será controlado pelo(a) médico(a) que realizará a coleta. Se você for submetida a uma cirurgia, como parte do tratamento, será utilizado o material retirado durante a cirurgia e não haverá risco adicional.

BENEFÍCIOS

Você não terá benefícios diretos com os resultados dessa pesquisa. Entretanto, os resultados gerados por esta pesquisa poderão ajudar, no futuro, a compreender melhor o câncer do colo do útero e auxiliar na prevenção e no tratamento do mesmo para outras mulheres.

ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

Você tem direito de saber qualquer informação gerada nessa pesquisa relacionada à sua doença. Essa pesquisa é coordenada pelo Dr. Rodrigo Alves Pinto, e qualquer dúvida a respeito pode ser respondida entrando em contato com o mesmo pelo telefone (81) 8128-1965.

CARÁTER CONFIDENCIAL DOS REGISTROS

Além da equipe de saúde que cuidará de você, seus registros médicos poderão ser consultados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Câncer de Pernambuco (HCP) e pela equipe de pesquisadores envolvidos nesse estudo. Seu nome não será revelado ainda que informações de seu registro médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.

TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste projeto de pesquisa e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição onde seu tratamento está sendo realizado. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação neste estudo.

CUSTOS

Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento para você pela sua participação nesse estudo.

BASES DA PARTICIPAÇÃO

É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento, sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Caso você decida interromper sua participação no estudo, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e a coleta e o uso das amostras para os fins relativos ao estudo serão imediatamente suspensos.

O médico responsável por seu tratamento pode interromper sua participação no estudo a qualquer momento, mesmo sem a sua autorização. Caso isso aconteça o motivo será comunicado a você.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

Nós estimulamos a você ou seus familiares a fazerem perguntas a qualquer momento do estudo. Neste caso, por favor, ligue para a Dr. Rodrigo Alves Pinto notelefone (81) 8128-1965 ou no telefone (81) 2122-4185 nas terças e quartas-feiras à tarde das 13:00 às 17:00 hs no Ambulatório de Oncologia Clínica do IMIP. Se você for paciente incluída pelo IMIPE tem alguma consideração ou dúvida sobre essa pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP (CEP-IMIP) que objetiva defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas. O CEP-IMIP está situado à Rua dos Coelhos, 300, Boa Vista, Recife-PE, telefone (81) 2122-4756, e-mail comitedeetica@imip.org.br. O CEP-IMIP funciona de 2ª a 6ª feira, nos seguintes horários: 07:00 às 11:30 (manhã) e 13:30 às 16:00 (tarde). Se você for paciente incluída pelo HCPE tem alguma consideração ou dúvida sobre essa pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital do Câncer de Pernambuco, situado à Avenida Cruz Cabugá, 1597, Santo Amaro, Recife-PE, telefone (81) 3217-8197.

Li as informações acima e entendi o propósito deste estudo assim como os benefícios e riscos potenciais da participação no mesmo. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar neste estudo.

Entendo que poderei ser submetido a uma biópsia adicional ao necessário para o meu tratamento e que não receberei compensação monetária por minha participação neste estudo.

Eu recebi uma cópia assinada deste formulário de consentimento.

_____ / ____ / ____ /
 (Assinatura do Paciente) dia mês ano

 (Nome do Paciente – letra de forma)

_____ / ____ / ____ /
 (Assinatura de Testemunha, se necessário) dia mês ano



Digital

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste estudo à paciente indicada acima e/ou pessoa autorizada para consentir pela paciente.

1. A Senhora poderia me dizer em que cidade nasceu?

Município _____|_|_|_|_|_| NS/NR

UF _____|_|_|_|_| NS/NR

2. Quantos anos a Senhora tem?

|_|_|_|idade ou data do nascimento|_|_| / |_|_| / |_|_|_|_| NS/NR

dia mês ano

3. Qual é a sua situação conjugal?**ENTREVISTADORA: LEIA AS ALTERNATIVAS.**

1|_| Solteira

2|_| Casada/união consensual

3|_| Divorciada/desquitada/separada

4|_| Viúva

NÃO LEIA 5|_| NS/NR**4. Qual a série (ou período) e qual o grau de escolaridade que Senhora concluiu?**

Série ou Período

(00) (07)

(01) (08)

(02) (09)

(03) (10)

(04) (11)

(05) (12)

(06) (99) NS/NR

Grau de Escolaridade

(00) Nenhum

(01) Alfabetização de adultos

(02) Antigo primário/elementar

(03) Antigo ginásio

(04) 1º grau/ensino fundamental

(05) Antigo clássico/normal/científico/2º grau/ensino médio

(06) Superior (3º grau) - incompleto

(07) Superior (3º grau) - completo

(08) Educação infantil

(99) NS/NR

|_|_| Série **OU** |_|_| Período

|_|_| Grau

ENTREVISTADORA: NÃO LEIA AS ALTERNATIVAS**5. Qual a sua religião?**

1|_| Eu não tenho religião

2|_| Católica

3|_| Evangélica/Methodista/Batista/Presbiteriana/Protestante/Crente

4|_| Espiritismo de Centro/Candomblé/Umbanda/Africana

5|_| Espiritismo de Mesa/Kardecista

6|_| Budista

7|_| Judaica

8|_| Mulçumana

/

 mês ano
 NS/NR

23. Esta consulta foi realizada na rede SUS?

1| Sim (*PASSE 25*) 2| Não | NS/NR

24. Esta consulta foi coberta por algum plano de saúde?

1| Sim 2| Não | NS/NR

25. A senhora pagou algum valor por essa consulta?

1| Sim 2| Não | NS/NR

26. Qual unidade de saúde que esta consulta foi realizada?

ENTREVISTADORA: CASO A INFORMANTE NÃO SAIBA O NOME DA UNIDADE DE SAÚDE, PERGUNTAR O LOCAL OU PONTO DE REFERÊNCIA.

Unidade _____ ||||

Local ou ponto de referência _____

| NS/NR

27. No final da consulta, o profissional de saúde pediu para a Senhora fazer algum tipo de exame?

1| Sim 2| Não(*PASSE 57*) | NS/NR(*PASSE 57*)

ENTREVISTADORA: REGISTRE TODOS OS EXAMES INFORMADOS PELA PACIENTE E DESCONSIDERE A BIÓPSIA NESSE PRIMEIRO BLOCO. CASO A PACIENTE RESPONDA SOMENTE BIÓPSIA *PASSE 57*.

28. Qual(is) foi(foram) o(s) exame(s) que o profissional de saúde pediu?	NÃO SABE/NÃO LEMBRA	29. A Senhora fez o(s) exame(s) que o profissional de saúde pediu?	
		SIM	NÃO
		▼	▼
Exame 1	I__I 9 (<i>PASSE 57</i>)	I__I 1 (<i>SIGA 30</i>)	I__I 2(<i>PASSE 57</i>)
Exame 2	I__I 9 (<i>PASSE 57</i>)	I__I 1 (<i>PASSE 39</i>)	I__I 2(<i>PASSE 57</i>)
Exame 3	I__I 9 (<i>PASSE 57</i>)	I__I 1 (<i>PASSE 48</i>)	I__I 2(<i>PASSE 57</i>)

ENTREVISTADORA: ANOTE O EXAME SOBRE O QUAL VOCÊ VAI FAZER AS PRÓXIMAS PERGUNTAS E AVISE A PACIENTE QUE É SOBRE ESSE EXAME QUE VOCÊS IRÃO CONVERSAR.

30. Quanto tempo depois de receber o pedido a Senhora conseguiu fazer o exame?

- 1|_|_| dias
 2|_|_| semanas
 3|_|_| meses
 4|_|_| anos
 99|_| NS/NR

31. Este exame foi realizado na rede SUS?

- 1|_| Sim (*PASSE 33*) 2|_| Não |_| NS/NR

32. Este exame foi coberto por algum plano de saúde?

- 1|_| Sim 2|_| Não |_| NS/NR

33. A Senhora pagou algum valor por esse exame?

- 1|_| Sim 2|_| Não |_| NS/NR

34. Qual unidade de saúde que esse exame foi realizado?

Unidade _____ |_|_|_|

Local ou ponto de referência _____

|_| NS/NR

35. O profissional de saúde que realizou esse exame lhe informou quando a Senhora deveria buscar o resultado?

ENTREVISTADORA: LEIA AS ALTERNATIVAS.

- 1|_| Sim, ele(a)marcou a data para pegar o resultado
 2|_| Sim, mas ele(a)não marcou a data para pegar o resultado
 3|_| Não (*PASSE 37*)
 |_| NS/NR (*PASSE 37*)

36. Em quanto tempo lhe disseram que o seu resultado estaria pronto?

- 1|_|_| dias
 2|_|_| semanas
 3|_|_| meses
 4|_|_| anos
 |_| NS/NR

37. A Senhora pegou o resultado desse exame?

- 1|_| Sim 2|_| Não (*PASSE 39 SE TIVER EXAME 2, CASO CONTRÁRIO PASSE 57*)

38. Quanto tempo depois, a Senhora pegou o resultado desse exame?

- 1|_|_| dias
 2|_|_| semanas
 3|_|_| meses
 4|_|_| anos
 |_| NS/NR

ENTREVISTADORA: PASSE 39 SE TIVER EXAME 2, CASO CONTRÁRIO PASSE 57

ENTREVISTADORA: ANOTE O EXAME SOBRE O QUAL VOCÊ VAI FAZER AS PRÓXIMAS PERGUNTAS E AVISE A PACIENTE QUE É SOBRE ESSE EXAME QUE VOCÊS IRÃO CONVERSAR.

EXAME 2: _____

39. Quanto tempo depois de receber o pedido a Senhora conseguiu fazer o exame?

- 1|_|_| dias
 2|_|_| semanas
 3|_|_| meses
 4|_|_| anos
 |_| NS/NR

40. Este exame foi realizado na rede SUS?

- 1|_| Sim (*PASSE 42*) 2|_| Não

41. Este exame foi coberto por algum plano de saúde?

- 1|_| Sim 2|_| Não |_| NS/NR

42. A Senhora pagou algum valor por esse exame?

- 1|_| Sim 2|_| Não |_| NS/NR

43. Qual unidade de saúde que esse exame foi realizado?

Unidade _____ |_|_|_|

Local ou ponto de referência _____

|_| NS/NR

44. O profissional de saúde que realizou esse exame lhe informou quando a Senhora deveria buscar o resultado?

ENTREVISTADORA: LEIA AS ALTERNATIVAS.

- 1|_| Sim, ele(a) marcou a data para pegar o resultado
 2|_| Sim, mas ele(a) não marcou a data para pegar o resultado
 3|_| Não (*PASSE 46*)
 |_| NS/NR (*PASSE 46*)

45. Em quanto tempo lhe disseram que o seu resultado estaria pronto?

- 1|_|_| dias
 2|_|_| semanas
 3|_|_| meses

4|_|_| anos
 |_| NS/NR

46.A Senhora pegou o resultado desse exame?

1 |_| Sim 2 |_| Não (*PASSE 48 SE TIVER EXAME 3,CASO CONTRÁRIO PASSE 57*)

47. Quanto tempo depois, a Senhora pegou o resultado desse exame?

1|_|_| dias
 2|_|_| semanas
 3|_|_| meses
 4|_|_| anos
 |_| NS/NR

ENTREVISTADORA: PASSE 48 SE TIVER EXAME 3,CASO CONTRÁRIO PASSE 57

ENTREVISTADORA: ANOTE O EXAME SOBRE O QUAL VOCÊ VAI FAZER AS PRÓXIMAS PERGUNTAS E AVISE A PACIENTE QUE É SOBRE ESSE EXAME QUE VOCÊS IRÃO CONVERSAR.

EXAME 3: _____

48. Quanto tempo depois de receber o pedido a Senhora conseguiu fazer o exame?

1|_|_| dias
 2|_|_| semanas
 3|_|_| meses
 4|_|_| anos
 |_| NS/NR

49. Este exame foi realizado na rede SUS?

1 |_| Sim (*PASSE 51*) 2 |_| Não |_| NS/NR

50. Este exame foi coberto por algum plano de saúde?

1 |_| Sim 2 |_| Não |_| NS/NR

51. A Senhora pagou algum valor por esse exame?

1 |_| Sim 2 |_| Não |_| NS/NR

52. Qual unidade de saúde que esse exame foi realizado?

Unidade _____ |_|_|_|

Local ou ponto de
 referência _____

|_| NS/NR

53. O profissional de saúde que realizou esse exame lhe informou quando a Senhora deveria buscar o resultado?

ENTREVISTADORA: LEIA AS ALTERNATIVAS

- 1|_| Sim, ele(a)marcou a data para pegar o resultado
 2|_| Sim, mas ele(a)marcou a data para pegar o resultado
 3|_| Não (*PASSE 55*)
 |_| NS/NR (*PASSE 55*)

54. Em quanto tempo lhe disseram que o seu resultado estaria pronto?

- 1|_|_| dias
 2|_|_| semanas
 3|_|_| meses
 4|_|_| anos
 |_| NS/NR

55. A Senhora pegou o resultado desse exame?

- 1 |_| Sim 2 |_| Não (*PASSE 57*)

56. Quanto tempo depois, a Senhora pegou o resultado desse exame?

- 1|_|_| dias
 2|_|_| semanas
 3|_|_| meses
 4|_|_| anos
 |_| NS/NR

ENTREVISTADORA LEIA: AGORA FAREI ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE A BIÓPSIA.

57. A Senhora sabe o que é uma biópsia?

- 1 |_| Sim 2 |_| Não (*CASO A PACIENTE NÃO SAIBA, LEIA O QUADRO ABAIXO E SIGA 58*)

ENTREVISTADORA LEIA: A BIÓPSIA É UM EXAME ONDE SE RETIRA UMA AMOSTRA DO TECIDO DO COLO DO ÚTERO PARA DETERMINAR SE A LESÃO SUSPEITA É MALIGNA OU BENIGNA. Quantas biópsias você fez no útero? (PASSE 67)

- |_|_|_| Biópsias |_| NS/NR

59. Quando foi feita a biópsia que confirmou o diagnóstico da doença atual?

- |_|_|_|/|_|_|_|_|
 mês ano
 |_| NS/NR |_| NS/NR

60. Essa biópsia foi realizada pelo SUS?

- 1|_| Sim (*PASSE 62*) 2|_| Não |_| NS/NR

61. Essa biópsia foi coberto por algum plano de saúde?

- 1|_| Sim 2|_| Não |_| NS/NR

62. A Senhora pagou algum valor por essa biópsia?

- 1|_| Sim 2|_| Não |_| NS/NR

63. Qual unidade de saúde onde a Senhora fez a biópsia?

ENTREVISTADORA: CASO A INFORMANTE NÃO SAIBA O NOME DA UNIDADE DE SAÚDE, PERGUNTAR O LOCAL OU PONTO DE REFERÊNCIA.

Unidade _____ |__|__|__|

Local _____ ou _____ ponto _____ de
referência _____

|__| NS/NR

64. A Senhora teve dificuldade para marcar essa biópsia?

1|__| Não, consegui marcar logo a biópsia

2|__| Sim, tive muita dificuldade para marcar a biópsia

|__| Outra, Qual _____ especifique

65. Quanto tempo depois de receber o pedido da biópsia a Senhora conseguiu fazer esse exame?

1|__|__| dias

2|__|__| semanas

3|__|__| meses

4|__|__| anos

|__| NS/NR

66. Depois do resultado da sua biópsia, algum profissional de saúde encaminhou a Senhora para continuar o tratamento?

1|__| Sim 2|__| Não (*PASSE QUADRO 4*) |__| NS/NR (*PASSE QUADRO 4*)

67. Quando foi que a Senhora recebeu o encaminhamento para continuar o tratamento?

|__|__|/|__|__|__|

mês ano

|__| NS/NR

68. Qual a unidade de saúde para a qual a Senhora foi encaminhada?

ENTREVISTADORA: CASO A INFORMANTE NÃO SAIBA O NOME DA UNIDADE DE SAÚDE, PERGUNTAR O LOCAL OU PONTO DE REFERÊNCIA.

Unidade _____ |__|__|__|

Local _____ ou _____ ponto _____ de
referência _____

ENTREVISTADORA: SE QUESITO 68 FOR IMIP OU HCPE PASSE 70.

69. A Senhora procurou essa unidade de saúde para fazer o tratamento?

- 1 Sim e consegui marcar a consulta (**SIGA 70**)
 2 Sim, mas não consegui marcar a consulta (**PASSE 71**)
 3 Não, eu não procurei essa unidade (**PASSE 71**)
 4 Não porque eu procurei outra unidade de saúde.
 Qual? _____ (**PASSE 71**)

70. Quanto tempo depois de receber o encaminhamento do profissional de saúde a Senhora conseguiu marcar a consulta nessa unidade de saúde?

- 1|_|_| dias
 2|_|_| semanas
 3|_|_| meses
 4|_|_| anos
 NS/NR

ENTREVISTADORA: SE QUESITO 68 FOR IMIP OU HCPE PASSE QUADRO 5

ENTREVISTADORA: LEIA O QUADRO 4

QUADRO 4 – AGORA VAMOS FALAR SOBRE O SEU PROBLEMA DE SAÚDE QUE TROUXE A SRA A ESSE HOSPITAL PARA TRATAMENTO.(IMIP OU HCPE)

- 1 Porque a outra Unidade de Saúde me encaminhou.
 2 Eu não consegui começar o tratamento na outra Unidade de Saúde.
 3 Eu preferi vir para essa Unidade de Saúde.
 Outra _____|_|_|

72. Quanto tempo depois de receber o encaminhamento do profissional de saúde a senhora conseguiu marcar a consulta nesse hospital?

- 1|_|_| dias
 2|_|_| semanas
 3|_|_| meses
 4|_|_| anos
 5|_|_| NS/NR

VSTADOREIA O QUADRO ABAIX

ENTREVISTADORA: LEIA O QUADRO 5

QUADRO 5 – AGORA FAREI PERGUNTAS SOBRE MENSTRUACÃO, O NÚMERO DE FILHOS QUE A SRA. TEM OU TEVE.TAMBÉM FAREI PERGUNTAS SOBRE O USO DE MÉTODOS ANTICONCEPCIONAIS.

_____|_|_| anos | | NS/NR

74. A Senhora tem ou já teve atividade sexual?

1|__| Sim 2|__| Não (*PASSE 88*)

75. Com que idade a Senhora teve a sua primeira relação sexual?

|__|__| anos |__| NS/NR

76. Desde que a Senhora teve a sua primeira relação sexual, quantos parceiros a Senhora teve?

|__|__|__| parceiros |__| NS/NR

77. A Senhora usa ou já usou algum método para evitar a gravidez?

1 |__| Sim

2 |__| Não. Por quê? _____|__|__|(*PASSE 79*)

Especifique

78. Qual (is) o(s) método(s) que a Senhora usa ou já usou para evitar a gravidez?

ENTREVISTADORA: LEIA AS ALTERNATIVAS.

78.1 Método

78.2 DURANTE QUANTO TEMPO A SENHORA USA OU USOU

- | | | | | | |
|------------------------------|-----------|-----------|----------------|-------|-------|
| 1. Pílulas anticoncepcionais | 1 __ Sim | 2 __ Não | __ __
anos | __ __ | meses |
| 2. INJEÇÕES | 1 __ Sim | 2 __ Não | __ __
anos | __ __ | meses |
| 3. DIU (COM PROGESTERONA) | 1 __ Sim | 2 __ Não | __ __
anos | __ __ | meses |
| 4. CAMISINHA/PRESERVATIVO | 1 __ Sim | 2 __ Não | | | |
| 5. CAMISINHA FEMININA | 1 __ Sim | 2 __ Não | | | |
| 6. DIAFRAGMA | 1 __ Sim | 2 __ Não | | | |
| 7. DIU DE COBRE | 1 __ Sim | 2 __ Não | | | |
| 8. LIGADURA DE TROPAS | 1 __ Sim | 2 __ Não | | | |

9. ANEL 1 Sim 2 Não

10. IMPLANTES 1 Sim 2 Não

11. COITO INTERROMPIDO 1 Sim 2 Não

12. TABELA 1 Sim 2 Não

ENTREVISTADORA: CASO A INFORMANTE NÃO SAIBA O TEMPO DE USO, PREENCHER COM 99 PARA ANOS E MESES .

79. A Senhora já ficou grávida alguma vez, incluindo gravidez tubária, possíveis abortos ou gravidez atual?

1 Sim

2 Não (*PASSE 88*)

80. Quantas vezes a Senhora ficou grávida, incluindo gravidez tubária, possíveis abortos ou gravidez atual?

vezes

NS/NR

81. Quantos partos a Senhora teve?

partos 00 nenhum (*PASSE 86*) NS/NR (*PASSE 86*)

82. A Senhora tem ou teve filhos nascidos vivos?

1 Sim

2 Não (*PASSE 86*)

83. Quantos filhos nascidos vivos a Senhora teve?

filhos nascidos vivos

84. Qual era a sua idade quando nasceu o seu primeiro filho?

anos **ou** Idadedo filho mais velho

NS/NR

ENTREVISTADORA: SE 83 = 1(HUM) FILHO NASCIDO VIVO PASSE 86.

85. Qual era a sua idade quando nasceu o seu último filho?

anos **ou** Idadedo filho mais novo

NS/NR

86. A Senhora já abortou ou perdeu bebê?

1 Sim

2 Não (*PASSE 88*)

87. Quantos abortos, provocados ou espontâneos, a Senhora teve?

|_|_| abortos

|_| NS/NR

ENTREVISTADORA: AS PERGUNTAS A SEGUIR DEVEM SER RESPONDIDAS PELAS

MULHERES QUE TEM <u>35 ANOS OU MAIS</u> . CASO A ENTREVISTADA TENHA <u>34 ANOS OU MENOS</u> , SIGA PARA O <i>QUADRO 7</i> .

88. A Senhora sabe o que é menopausa?1 |_| Sim (*SIGA 89*)2 |_| Não (*LEIA QUADRO 6, E SIGA 89*)

QUADRO 6 – A MENOPAUSA OCORRE QUANDO OS PERÍODOS DE MENSTRUACÃO DA MULHER TERMINAM, E ISSO, GERALMENTE, ACONTECE NAS MULHERES EM TORNO DE 48 A 52 ANOS. MAS TAMBÉM PODE OCORRER MAIS CEDO. ANTES DE OCORRER A MENOPAUSA, A MULHER COMEÇA A APRESENTAR ALGUNS SINTOMAS COMO CALORES NO CORPO (TAMBÉM CHAMADO DE FOGACHO), ALTERAÇÕES NA PERIODICIDADE DA MENSTRUACÃO, IRRITABILIDADE, INSÔNIA, QUEDA DE CABELO, FALTA DE LUBRIFICAÇÃO VAGINAL, DORES NOS OSSOS E OUTROS.

89. A Senhora já entrou na menopausa ou algum médico lhe disse que a Senhora estava apresentando sintomas da menopausa?

1 |_| Sim

2 |_| Não (*PASSE QUADRO 7*)3 |_| NS/NR (*PASSE QUADRO 7*)**90. Com que idade a Senhora entrou na menopausa?**

|_|_| anos

|_| NS/NR

91. A Senhora usa ou já usou medicação hormonal para a menopausa?

1 |_| Sim

2 |_| Não (*PASSE QUADRO 7*)**92. Há quanto tempo a Senhora usa ou já usou medicação hormonal para a menopausa?**

|_|_| anos

|_|_| meses

ENTREVISTADORA: CASO A INFORMANTE NÃO SAIBA O TEMPO DE USO, PREENCHER COM 99 PARA ANOS E MESES.

AGORA FAREI ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE O USO DO TABACO

QUADRO 7 – AGORA GOSTARIA DE FAZER ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE O USO DE PRODUTOS DO TABACO QUE SÃO FUMADOS, TAIS COMO: CIGARROS INDUSTRIALIZADOS, CIGARROS DE PALHA, CHARUTOS, CIGARRILHAS, CACHIMBOS, CIGARROS DE CRAVO (OU DE BALI), CIGARROS INDIANOS (OU BIDIS) E NARGUILÉ (CACHIMBO DÁGUA). POR FAVOR, NÃO RESPONDA SOBRE PRODUTOS DE TABACO QUE NÃO FAZEM FUMAÇA, COMO RAPÉ E FUMO PARA MASCAR. NÃO CONSIDERE, TAMBÉM, CIGARROS DE MACONHA.

ENTREVISTADORA: CASO A INFORMANTE NÃO SAIBA O TEMPO DE USO, PREENCHER COM 99 PARA ANOS E MESES.

93. Atualmente a Senhora fuma?

ENTREVISTADORA: LEIA AS ALTERNATIVAS.

- 1|__| Diariamente (*PASSE 96*)
 2|__| Menos que diariamente (*SIGA 94*)
 9|__| Não fuma (*PASSE 95*)

94. No passado, a Senhora fumou algum produto do tabaco diariamente?

- 1|__| Sim (*PASSE 96*) 2|__| Não (*PASSE 96*)

95. No passado, a Senhora fumou:

ENTREVISTADORA: CASO A ENTREVISTADA RESPONDA QUE USOU “DIARIAMENTE” E “MENOS QUE DIARIAMENTE” NO PASSADO, ASSINALE “DIARIAMENTE”

ENTREVISTADORA: LEIA AS ALTERNATIVAS.

- 1|__| Diariamente (*SIGA 96*)
 2|__| Menos que diariamente (*SIGA 96*)
 |__| Nunca fumou (*AGRADEÇA E FINALIZE A ENTREVISTA*)

96. Que idade a Senhora tinha quando começou a fumar, mesmo que de vez em quando?

- |__|__| anos |__| NS/NR

ENTREVISTADORA, AGORA SIGA AS SEGUINTE ORIENTAÇÕES:

- SE RESPONDEU DIARIAMENTE NA PERGUNTA 93 P(*SIGA 97*)
- SE RESPONDEU MENOS QUE DIARIAMENTE NA PERGUNTA 93 E SIM NA PERGUNTA 94 P(*PASSE 97*)
- SE RESPONDEU MENOS QUE DIARIAMENTE NA PERGUNTA 93 E NÃO NA PERGUNTA 94 P(*PASSE 99 E LEIA O QUADRO 9*)
- SE RESPONDEU QUANDO NÃO FUMOU NA PERGUNTA 93 E DIARIAMENTE NA PERGUNTA 95 P(*PASSE 97*) |__|__| anos |__| NS/NR
- SE RESPONDEU NÃO FUMA NA PERGUNTA 93 E MENOS QUE DIARIAMENTE NA PERGUNTA 95 P(*PASSE 104*)

ENTREVISTADORA, AGORA SIGA AS SEGUINTE ORIENTAÇÕES:

- SE RESPONDEU DIARIAMENTE NA PERGUNTA 93 P(*SIGA 98 E LEIA QUADRO 8*)
- SE RESPONDEU MENOS QUE DIARIAMENTE NA PERGUNTA 93 E SIM NA PERGUNTA 94 P(*PASSE 99 E LEIA O QUADRO 9*)
- SE RESPONDEU NÃO FUMA NA PERGUNTA 93 E DIARIAMENTE NA PERGUNTA 95 P(*PASSE 102*)

FUMANTE DIÁRIO

98. Em média, quantos dos seguintes produtos a Senhora fuma por dia?

QUADRO 8 – AGORA PENSE NOVAMENTE EM TODOS OS TIPOS DE PRODUTOS DO TABACO QUE SÃO FUMADOS: CIGARROS E TAMBÉM CHARUTOS, CIGARRILHAS, CACHIMBOS, CIGARROS DE CRAVO (OU DE BALI, CIGARROS INDIANOS(OU BIDIS) E NARGUILÉ(OU CACHIMBO D’ÁGUA). POR FAVOR, NÃO REPONDA SOBRE PRODUTOS DE TABACO QUE NÃO FAZEM FUMAÇA, COMO RAPÉ E FUMO PARA MASCAR. NÃO CONSIDERE, TAMBÉM, CIGARROS DE MACONHA.

ENTREVISTADORA: PARA CADA ITEM REGISTRE A QUANTIDADE POR DIA. CASO O ENTREVISTADO NÃO FUME, FUME UM DOS ITENS, MAS FUME MENOS QUE 1 UNIDADE POR DIA OU NÃO SAIBA, DEIXE O CAMPO PARA O REGISTRO EM BRANCO E ASSINALE A OPÇÃO CORRESPONDENTE: “NENHUM” (000), “MENOS QUE 1 VEZ AO DIA, MAS MAIS QUE 0 POR SEMANA” (888), OU NÃO SABE (999).

SE A ENTREVISTADA RESPONDEU EM MAÇOS OU PACOTES, SE INFORME PARA SABER QUANTOS TÊM EM CADA UM E CALCULE O NÚMERO TOTAL.

<i>Entrevistadora: Leia as alternativas.</i>	<i>Por dia</i>	Menos que 1/dia,mas mais que 0/semana	nenhum	NS/NR
1. Cigarros industrializados. Não incluir cigarros de cravo ou de Bali e cigarros indianos ou bidis.	_ _ _ 	_ 888	_ 000	_ 999
2. Cigarros de palha ou cigarros enrolados à mão?	_ _ _ 	_ 888	_ 000	_ 999
3. Cigarros de cravo ou de Bali?	_ _ _ 	_ 888	_ 000	_ 999
4. Bidis ou cigarros indianos?	_ _ _ 	_ 888	_ 000	_ 999
5. Cachimbos? Considere cachimbos cheios	_ _ _ 	_ 888	_ 000	_ 999
6. Charutos ou cigarrilhas?	_ _ _ 	_ 888	_ 000	_ 999
7. Narguilé?	_ _ _ 	_ 888	_ 000	_ 999
8. Algum outro?	_ _ _ 	_ 888	_ 000	_ 999
Especifique: _____				

Agradeça e finalize a entrevista

FUMANTE OCASIONAL

99. Em média, quantos dos seguintes produtos a Senhora fuma por semana?

QUADRO 9 – AGORA PENSE NOVAMENTE EM TODOS OS TIPOS DE PRODUTOS DO TABACO QUE SÃO FUMADOS: CIGARROS E TAMBÉM CHARUTOS, CIGARRILHAS, CACHIMBOS, CIGARROS DE CRAVO(OU DE BALI, CIGARROS INDIANOS(OU BIDIS) E NARGUILÉ(OU CACHIMBO D’ÁGUA). POR FAVOR, NÃO REPONDA SOBRE PRODUTOS DE TABACO QUE NÃO FAZEM FUMAÇA, COMO RAPÉ E FUMO PARA MASCAR. NÃO CONSIDERE, TAMBÉM, CIGARROS DE MACONHA.

ENTREVISTADORA: PARA CADA ITEM REGISTRE QUANTIDADE POR SEMANA. CASO O ENTREVISTADO NÃO FUME, FUME UM DOS ITENS, MAS FUME MENOS QUE 1 UNIDADE POR SEMANA OU NÃO SAIBA, DEIXE O CAMPO PARA O REGISTRO EM BRANCO E ASSINALE A OPÇÃO CORRESPONDENTE: “NENHUM” (000), “MENOS QUE 1 VEZ POR SEMANA, MAS MAIS QUE “0” POR MÊS” (888), OU NÃO SABE (999). SE A ENTREVISTADA RESPONDEU EM MAÇOS OU PACOTES, SE INFORME PARA SABER QUANTOS TÊM EM CADA UM E CALCULE O NÚMERO TOTAL.

<i>Entrevistadora: Leia as alternativas.</i>	<i>Por semana</i>	Menos que 1/semana, mas mais que 0/mês	nenhum	NS/NR
1. Cigarros industrializados. Não incluir cigarros de cravo ou de Bali e cigarros indianos ou bidis.	__ __ __ __	__ 888	__ 000	__ 99 9
2. Cigarros de palha ou cigarros enrolados à mão?	__ __ __ __	__ 888	__ 000	__ 99 9
3. Cigarros de cravo ou de Bali?	__ __ __ __	__ 888	__ 000	__ 99 9
4. Bidis ou cigarros indianos?	__ __ __ __	__ 888	__ 000	__ 99 9
5. Cachimbos? Considere cachimbos cheios	__ __ __ __	__ 888	__ 000	__ 99 9
6. Charutos ou cigarrilhas?	__ __ __ __	__ 888	__ 000	__ 99 9
7. Narguilé?	__ __ __ __	__ 888	__ 000	__ 99 9

8. Algum outro?	__ __ __	__ 888	__ 000	__ 99
	__			9
Especifique: _____				

ATENÇÃO:

ENTREVISTADORA, SIGA AS SEGUINTESS ORIENTAÇÕES:

- SE RESPONDEU MENOS QUE DIARIAMENTE NA PERGUNTA 93 E SIM NA PERGUNTA 94 ⇒(SIGA 100)

- SE RESPONDEU MENOS QUE DIARIAMENTE NA PERGUNTA 93 E NÃO NA PERGUNTA 94 ⇒(AGRADEÇA E FINALIZE A ENTREVISTA)

100. Que idade A Senhora tinha quando parou de fumar diariamente?

__|__| anos

__| NS/NR

101. Em média, quantos dos seguintes produtos a Senhora fumou por dia?

QUADRO 10 – AGORA PENSE NOVAMENTE EM TODOS OS TIPOS DE PRODUTOS DO TABACO QUE SÃO FUMADOS: CIGARROS E TAMBÉM CHARUTOS, CIGARRILHAS, CACHIMBOS, CIGARROS DE CRAVO (OU DE BALI, CIGARROS INDIANOS(OU BIDIS) E NARGUILÉ(OU CACHIMBO D'ÁGUA). POR FAVOR, NÃO REPONDA SOBRE PRODUTOS DE TABACO QUE NÃO FAZEM FUMAÇA, COMO RAPÉ E FUMO PARA MASCAR. NÃO CONSIDERE, TAMBÉM, CIGARROS DE MACONHA.

ENTREVISTADORA: PARA CADA ITEM REGISTRE A QUANTIDADE POR DIA. CASO O ENTREVISTADO NÃO FUME, FUME UM DOS ITENS, MAS FUME MENOS QUE 1 UNIDADE POR DIA OU NÃO SAIBA, DEIXE O CAMPO PARA O REGISTRO EM BRANCO E ASSINALE A OPÇÃO CORRESPONDENTE: “NENHUM” (000), “MENOS QUE 1 VEZ AO DIA, MAS MAIS QUE 0 POR SEMANA” (888), OU NÃO SABE (999).

<i>Entrevistadora: Leia as alternativas.</i>	<i>Por dia</i>	Menos que 1/dia, mas mais que 0/semana	ne-nhum	NS/NR
1. Cigarros industrializados. Não incluir cigarros de cravo ou de Bali e cigarros indianos ou bidis.	__ __ __ __	__ 888	__ 000	__ 999
2. Cigarros de palha ou cigarros enrolados à mão?	__ __ __ __	__ 888	__ 000	__ 999
3. Cigarros de cravo ou de Bali?	__ __ __ __	__ 888	__ 000	__ 999
4. Bidis ou cigarros indianos?	__ __ __ __	__ 888	__ 000	__ 999

5. Cachimbos? Considere cachimbos cheios	_ _ _ _	_ 888	_ 000	_ 999
6. Charutos ou cigarrilhas?	_ _ _ _	_ 888	_ 000	_ 999
7. Narguilé?	_ _ _ _	_ 888	_ 000	_ 999
8. Algum outro?	_ _ _ _	_ 888	_ 000	_ 999
Especifique: _____ —				

Agradeça e finalize a entrevista

EX-FUMANTE DIÁRIO

102. Há quanto tempo a Senhora parou de fumar diariamente?

- 1|_|_| dias
 2|_|_| semanas
 3|_|_| meses
 4|_|_| anos
 |_| NS/NR

103. Em média, quantos dos seguintes produtos a Senhora fumou por dia?

QUADRO 11– AGORA PENSE NOVAMENTE EM TODOS OS TIPOS DE PRODUTOS DO TABACO QUE SÃO FUMADOS: CIGARROS E TAMBÉM CHARUTOS, CIGARRILHAS, CACHIMBOS, CIGARROS DE CRAVO(OU DE BALI, CIGARROS INDIANOS(OU BIDIS) E NARGUILÉ(OU CACHIMBO D'ÁGUA). POR FAVOR, NÃO REPONDA SOBRE PRODUTOS DE TABACO QUE NÃO FAZEM FUMAÇA, COMO RAPÉ E FUMO PARA MASCAR. NÃO CONSIDERE, TAMBÉM, CIGARROS DE MACONHA.

Entrevistadora: para cada item registre a quantidade por dia. caso o entrevistado não fume, fume um dos itens, mas fume menos que 1 unidade por dia ou não saiba, deixe o campo para o registro em branco e assinale a opção correspondente: “nenhum” (000), “menos que 1 vez ao dia, mas mais que 0 por semana” (888), ou não sabe (999). se a entrevistada respondeu em maços ou pacotes, se informe para saber quantos têm em cada um e calcule o número total.

<i>Entrevistadora: Leia as alternativas.</i>	<i>Por dia</i>	Menos 1/dia, mais 0/semana	que mas que	nenhum	NS/NR
--	----------------	---	----------------------------	---------------	--------------

1. Cigarros industrializados. Não incluir cigarros de cravo ou de Bali e cigarros indianos ou bidis.	_ _ _ _	_ 888	_ 000	_ 999
2. Cigarros de palha ou cigarros enrolados à mão?	_ _ _ _	_ 888	_ 000	_ 999
3. Cigarros de cravo ou de Bali?	_ _ _ _	_ 888	_ 000	_ 999
4. Bidis ou cigarros indianos?	_ _ _ _	_ 888	_ 000	_ 999
5. Cachimbos? Considere cachimbos cheios	_ _ _ _	_ 888	_ 000	_ 999
6. Charutos ou cigarrilhas?	_ _ _ _	_ 888	_ 000	_ 999
7. Narguilé?	_ _ _ _	_ 888	_ 000	_ 999
8. Algum outro?	_ _ _ _	_ 888	_ 000	_ 999
Especifique: _____				

Agradeça e finalize a entrevista

EX-FUMANTE OCASIONAL

<i>Entrevistadora: Leia as alternativas.</i>	<i>Por semana</i>	Menos que 1/semana, mas mais que 0/mês	Nenhum	NS/NR
1. Cigarros industrializados. Não incluir cigarros de cravo ou de Bali e cigarros indianos ou bidis.	_ _ _ _	_ 888	_ 000	_ 999
2. Cigarros de palha ou cigarros enrolados à mão?	_ _ _ _	_ 888	_ 000	_ 999
3. Cigarros de cravo ou de Bali?	_ _ _ _	_ 888	_ 000	_ 999

4. Bidis ou cigarros indianos?	_ _ _ _	_ 888	_ 000	_ 999
5. Cachimbos? Considere cachimbos cheios	_ _ _ _	_ 888	_ 000	_ 999
6. Charutos ou cigarrilhas?	_ _ _ _	_ 888	_ 000	_ 999
7. Narguilé?	_ _ _ _	_ 888	_ 000	_ 999
8. Algum outro?	_ _ _ _	_ 888	_ 000	_ 999
Especifique: _____				

104. Há quanto tempo a Senhora parou de fumar?

- 1|_|_| dias
 2|_|_| semanas
 3|_|_| meses
 4|_|_| anos
 |_| NS/NR

105. Em média, quantos dos seguintes produtos a Senhora fumou por semana?

QUADRO 12 – AGORA PENSE NOVAMENTE EM TODOS OS TIPOS DE PRODUTOS DO TABACO QUE SÃO FUMADOS: CIGARROS E TAMBÉM CHARUTOS, CIGARRILHAS, CACHIMBOS, CIGARROS DE CRAVO(OU DE BALI, CIGARROS INDIANOS(OU BIDIS) E NARGUILÉ(OU CACHIMBO D'ÁGUA). POR FAVOR, NÃO RESPONDA SOBRE PRODUTOS DE TABACO QUE NÃO FAZEM FUMAÇA, COMO RAPÉ E FUMO PARA MASCAR. NÃO CONSIDERE, TAMBÉM, CIGARROS DE MACONHA.

ENTREVISTADORA: PARA CADA ITEM REGISTRE A QUANTIDADE POR SEMANA. CASO O ENTREVISTADO NÃO FUME, FUME UM DOS ITENS, MAS FUME MENOS QUE 1 UNIDADE POR SEMANA OU NÃO SAIBA, DEIXE O CAMPO PARA O REGISTRO EM BRANCO E ASSINALE A OPÇÃO CORRESPONDENTE: “NENHUM” (000), “MENOS QUE 1 VEZ POR SEMANA, MAS MAIS QUE 0 AO MÊS” (888), OU NÃO SABE (999). SE A ENTREVISTADA RESPONDEU EM MAÇOS OU PACOTES, SE INFORME PARA SABER QUANTOS TÊM EM CADA UM E CALCULE O NÚMERO TOTAL.

Agradeça e finalize a entrevista

ENTREVISTADORA A INFORMAÇÃO QUE VOCÊ VAI ESCREVER ABAIXO, NÃO É PARA PERGUNTAR A PARA A PACIENTE.

106. Registre o diagnóstico histopatológico especificado na documentação do encaminhamento da paciente.

Especifique

ANEXO 3 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISAS

INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores associados à história natural do câncer do colo uterino em mulheres atendidas nos principais centros de referência em oncologia do Estado de Pernambuco.

Pesquisador: Rodrigo Alves Pinto

Área Temática:

Versão: 7

CAAE: 24687713.8.0000.5201

Instituição Proponente: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP/PE

Patrocinador Principal: FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP/PE
MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO
Instituto Nacional de Câncer/ INCA/ RJ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 988.513

Data da Relatoria: 15/01/2015

Apresentação do Projeto:

Este projeto de pesquisa faz parte do doutorado interinstitucional entre o INCA e o IMIP. É um bom projeto de pesquisa de grande utilidade para a ciência. A população do estudo será 600 mulheres nos dois centros do estudo (IMIP e HCP)

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Determinar a associação dos fatores de risco com a evolução do câncer do colo do útero em mulheres atendidas em hospitais de referência do Estado de Pernambuco.

Objetivo Secundário:

- Descrever o perfil epidemiológico da população de estudo; - Descrever a frequência de fatores de risco associados ao câncer de colo do útero (tabagismo, iniciação sexual, idade, número de parceiros e uso de hormônios ao longo da vida); - Descrever a trajetória das mulheres no sistema de saúde e os tempos médios de acesso ao diagnóstico e tratamento. - Estimar a prevalência de infecção pelo HPV por tipo específico e suas variantes

Objetivo da Pesquisa: Instituto de Medicina

Endereço: Rua dos Coelhos, 300
Bairro: Bos Vistas CEP: 50.070-550
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2122-4756 Fax: (81)2122-4782 E-mail: comitedeetica@imip.org.br

**INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -**



Continuação do Parecer: 088.513

Integral Professor

Fernando Figueira - IMIP/PE FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

Instituto Nacional de Câncer/ INCA/ RJ Patrocinador Principal: 50.070 Intratipo; - Associar os fatores de risco do câncer do colo do útero com a sua evolução.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O único risco para a paciente é o inerente à biópsia realizada Benefícios: Não haverá benefícios com os resultados dessa pesquisa para a paciente. Entretanto, os resultados gerados pela pesquisa poderão ajudar a compreender melhor o câncer do colo do útero e auxiliar na prevenção e no tratamento do mesmo, no futuro, para outras mulheres.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A EMENDA SOLICITA INCLUSÃO DE UM OUTRO CENTRO DE TRATAMENTO DE CÂNCER DO ESTADO DE PERNAMBUCO QUE SERÁ A SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE COMBATE AO CÂNCER - HCP

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Emenda aprovada

Endereço: Rua dos Coelhos, 300
 Bairro: Boa Vista CEP: 50.070-550
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2122-4756 Fax: (81)2122-4782 E-mail: comitedetica@imip.org.br