



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer José  
Alencar Gomes da Silva (INCA)  
Coordenação de Pós-graduação**



**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA  
INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF FERNANDO FIGUEIRA  
Programa de Pós-Graduação em Oncologia  
DINTER EM ONCOLOGIA INCA/IMIP**

*RODRIGO ALVES PINTO*

**CARACTERÍSTICAS GENOTÍPICAS DO PAPILOMAVIRUS HUMANO NAS  
LESÕES INTRAEPITELIAIS DE ALTO GRAU E NO CÂNCER DO COLO DO  
ÚTERO EM MULHERES ATENDIDAS EM CENTROS DE REFERÊNCIA  
ONCOLÓGICA DO ESTADO DE PERNAMBUCO**

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dra. Liz Maria de Almeida (INCA)

**Co-orientador(es):** Prof<sup>a</sup>. Dra. Ariani Impieri de Souza (IMIP)

Prof. Dr. Miguel Ângelo Martins Moreira (INCA)

**RIO DE JANEIRO**

**2018**



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer José  
Alencar Gomes da Silva (INCA)  
Coordenação de Pós-graduação**



**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA  
INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF FERNANDO FIGUEIRA  
Programa de Pós-Graduação em Oncologia  
DINTER EM ONCOLOGIA INCA/IMIP**

*RODRIGO ALVES PINTO*

**CARACTERÍSTICAS GENOTÍPICAS DO PAPILOMAVIRUS HUMANO NAS  
LESÕES INTRAEPITELIAIS DE ALTO GRAU E NO CÂNCER DO COLO DO  
ÚTERO EM MULHERES ATENDIDAS EM CENTROS DE REFERÊNCIA  
ONCOLÓGICA DO ESTADO DE PERNAMBUCO**

Tese de doutorado apresentada ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Oncologia.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dra. Liz Maria de Almeida (INCA)

**Co-orientador(es):** Prof<sup>a</sup>. Dra. Ariani Impieri de Souza (IMIP)  
Prof. Dr. Miguel Ângelo Martins Moreira (INCA)

**RIO DE JANEIRO**

**2018**

P645c Pinto, Rodrigo Alves.

Características genotípicas do papilomavirus humano nas lesões intraepiteliais de alto grau e no câncer do colo do útero em mulheres atendidas em centros de referência oncológica do estado de Pernambuco / Rodrigo Alves Pinto. – Rio de Janeiro, 2018.

121 f.: il. color.

Tese (Doutorado em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2018.

Orientador: Liz Maria de Almeida.

Co-orientador: Ariani Impieri de Souza; Miguel Ângelo Martins Moreira.

1. Papillomaviridae. 2. Neoplasias do Colo do Útero. 3. Linhagens do HPV. 4. Genótipo. I. Almeida, Liz Maria de (orient.). II. Souza, Ariani Impieri de (co-orient.). III. Moreira, Miguel Ângelo Martins (co-orient.). IV. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. V. Título.

CDD 616.99466



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer José  
Alencar Gomes da Silva (INCA)  
Coordenação de Pós-graduação**



**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER  
Programa de Pós-Graduação em Oncologia  
DINTER EM ONCOLOGIA INCA/IMIP**

*RODRIGO ALVES PINTO*

**CARACTERÍSTICAS GENOTÍPICAS DO PAPILOMAVIRUS HUMANO NAS  
LESÕES INTRAEPITELIAIS DE ALTO GRAU E NO CÂNCER DO COLO DO  
ÚTERO EM MULHERES ATENDIDAS EM CENTROS DE REFERÊNCIA  
ONCOLÓGICA DO ESTADO DE PERNAMBUCO**

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dra. Liz Maria de Almeida (INCA)

**Co-orientador(es):** Prof<sup>a</sup>. Dra. Ariani Impieri de Souza (IMIP)

Prof. Dr. Miguel Ângelo Martins Moreira (INCA)

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA:**

**Prof. Dr. Luiz Cláudio Santos Thuler - Presidente**

**Prof<sup>a</sup>. Dra. Esmeralda Augusta Machado Soares**

**Prof<sup>a</sup>. Dra. Gabriela Villaça Chaves**

**Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Cynthia Braga**

**Prof. Dr. Marcelo Alves Soares – Suplente Interno**

**Prof<sup>a</sup>. Dra. Elizabeth Stankiewicz Machado – Suplente Externo**

**RIO DE JANEIRO**

**2018**

Aos meus pais, pela dedicação de uma vida, pelo amor incondicional e por todo esforço a favor dos filhos e da família. Incentivadores incansáveis em todas as etapas da minha vida. Ensinaram que a educação e o conhecimento valem a pena e são perenes. As vitórias de seus filhos sempre foram o maior orgulho de vocês. Gratidão eterna.

A minha amada Vanessa, companheira de todos os momentos, sem você eu não teria conseguido. Sempre demonstrou paciência e compreensão com meus projetos. Desculpe os inúmeros momentos de ausência e obrigado por tudo. Te carrego dentro do meu coração.

Aos meus irmãos, cunhados e sobrinhos, por toda torcida, pelo amor e incentivo em cada gesto a todo momento. A família é o meu abrigo.

As minhas amadas Jade e Marie. Por estudarem junto comigo e ficarem perto sempre. Com vocês nunca me senti sozinho.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por ontem, por hoje e por todo sempre. Pelo dom da vida. Por ser meu guia. Por se fazer presente em todos os momentos da minha vida.

A minha família por tudo. Não tenho palavras. Amor incondicional. Meu começo, meu fim, meu tudo.

Aos meus pacientes, que oferecem tanto ou até mais do que eu os ofereço. Pela confiança no dia a dia e pela forma generosa que aceitaram participar dessa pesquisa.

A minha orientadora Liz Almeida, pelo empenho, dedicação e compromisso. Agradeço pela paciência, acolhida e ensinamentos. Certamente estou bem melhor e mais fortalecido. Agradecerei sempre o aprendizado.

A minha orientadora Ariani Impieri, pela seriedade profissional, pelo incentivo e apoio constante. Agradeço as cobranças nas horas certas e as palavras doces e de incentivo nos momentos mais turbulentos.

Ao meu orientador Miguel Moreira, por toda receptividade e disponibilidade em ensinar. Esteve sempre a postos para as minhas necessidades e conduziu a orientação de forma coerente e edificadora.

Aos membros da banca de qualificação: Prof. Luiz Cláudio Santos Thuler, Prof.<sup>a</sup> Esmeralda Augusta Machado Soares e Prof.<sup>a</sup> Maria Cynthia Braga, pelas valiosa colaboração na construção desse projeto.

Aos membros da banca examinadora desta tese de doutorado: Prof. Luiz Cláudio Santos Thuler, Prof.<sup>a</sup> Esmeralda Augusta Machado Soares, Prof.<sup>a</sup> Gabriela Villaça Chaves, Prof.<sup>a</sup> Maria Cynthia Braga, Prof. Marcelo Alves Soares e Prof.<sup>a</sup> Elizabeth Stankiewicz Machado pela disponibilidade e tempo ofertado, nosso bem mais precioso.

Ao Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, pelo incentivo profissional e pelos desafios lançados. Essa instituição que tanto me acolhe e tanto me ensina.

Ao Hospital de Câncer de Pernambuco que me recebeu de braços abertos para realização desta pesquisa.

Ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA, em especial ao seu programa de pós-graduação. Agradeço as pessoas de seu corpo docente, apoio administrativo e diretivo, que tomaram para si o desafio deste programa. Assumimos um compromisso em honrar tanta dedicação e esforço.

A turma do DINTER por compartilhar esta jornada: Carla Rameri, Coeli Ximenes, Guilherme Costa, Gustavo Souza Leão, Iran Costa, Jurema Telles, Márcia Pedrosa, Mecneide Lins e Simone Vasconcelos. Vocês fazem parte dessa história.

A Julia Mello, coordenadora do DINTER no IMIP. Não tenho palavras para agradecer. Você foi muito mais que uma coordenadora. Você foi uma verdadeira mãe. Sem você esse DINTER não teria existido. Gratidão é sentimento que nunca prescreve.

A Leuridan Torres, que de forma traslacional extrapolou os caminhos desta pesquisa e contribuiu muito para meu crescimento pessoal. Obrigado pelo incentivo.

A Nancy Correia pelo apoio, carinho e consideração constantes.

Ao serviço de oncologia do IMIP, onde em nome de Jurema agradeço a todos os colegas. Obrigado pelo apoio, gratidão pela ajuda no dia a dia e mais uma vez desculpem algumas ausências necessárias para desenvolvimento deste projeto.

Aos funcionários da Divisão de Epidemiologia do INCA, que colaboraram com a realização desta tese, em especial, Neile, Neide, Antônio Negrão, Luis Felipe e Neilane. Obrigada pela ajuda e carinhosa acolhida.

A equipe da Divisão de Genética do INCA, em especial, Shayany, Sérgio e João Paulo, pela gentileza no auxílio neste campo tão novo e desafiador: a biologia molecular.

A equipe do Projeto em Recife, composta pelas enfermeiras entrevistadoras: Adriele, Dorothy, Késia, Regina, Tatiane, Thais, Thamires e Virgínia e pela equipe do Laboratório Pesquisa Translacional do IMIP composta por: Érica, Kamilla, Lucas e Luciane. Meus mais sinceros agradecimentos pelo empenho e colaboração indispensáveis para a realização deste estudo.

Aos médicos do IMIP: Carmem, Cristiane, Maria Helena, Sandra e Telma Lubambo e aos médicos do HCP: Graça, Norma e Rosa que colaboraram com essa pesquisa. Meus agradecimentos pelo tempo dedicado e pela disponibilidade em colaborar.

A Ana Laura, coordenadora do ambulatório de ginecologia do IMIP. Agradeço o apoio administrativo na realização desse projeto.

A turma do NEOH, pelo apoio nesta caminhada. Somos mais que companheiros de trabalho. Somos amigos, somos humanos.

A todos os meus amigos. Seria injusto nominar aqui para não correr o risco de esquecer alguém. Eu sei quem vocês são e vocês sabem quem eu sou. Vocês também fazem parte dessa história. Obrigado pelo incentivo e pelo carinho depositado.



*“É graça divina começar bem. Graça maior persistir na caminhada certa. Mas graça das graças é não desistir nunca...”*

Dom Helder Câmara



**CARACTERÍSTICAS GENOTÍPICAS DO PAPILOMAVIRUS HUMANO NAS LESÕES  
INTRAEPITELIAIS DE ALTO GRAU E NO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO EM MULHERES  
ATENDIDAS EM CENTROS DE REFERÊNCIA ONCOLÓGICA DO ESTADO DE PERNAMBUCO**

**RESUMO**

**Introdução:** O câncer do colo do útero é o quarto câncer mais comum em mulheres no mundo. No Brasil, ocupa a terceira posição e, no Nordeste, corresponde ao segundo tipo mais incidente. O Papilomavirus Humano (HPV) é o fator etiológico mais importante para o desenvolvimento do câncer do colo do útero. As linhagens do HPV dos tipos oncogênicos (especialmente o HPV 16) têm demonstrado potenciais carcinogênicos distintos. **Objetivo:** Este estudo teve por objetivo analisar as características genotípicas do HPV encontrado nas lesões intraepiteliais de alto grau (LIAG) e no câncer do colo do útero (CCU) bem como descrever as características clínicas e epidemiológicas de mulheres atendidas em centros de referência para tratamento oncológico do estado de Pernambuco. **Material e Métodos:** Estudo epidemiológico observacional transversal de base hospitalar onde foi aplicado um questionário para a coleta de dados epidemiológicos através de entrevista face a face com as pacientes atendidas em ambulatórios de patologia cervical com LIAG ou com CCU. A biópsia foi realizada para confirmar o tipo histológico de lesão e para o estudo molecular do HPV. O material biológico foi processado para isolamento do DNA do HPV, amplificado por técnicas de PCR e purificado para sequenciamento do DNA. As sequências foram comparadas às sequências identificadas nos bancos de dados de bibliotecas virtuais para classificação do tipo de HPV e sua linhagem. Análises estatísticas foram realizadas para avaliar as diferenças epidemiológicas entre as populações, bem como, a diferença de frequência das linhagens do HPV16 entre os dois grupos. **Resultados:** Foram realizadas 631 entrevistas e 440 coletas de material biológico. O HPV 16 foi o mais encontrado tanto no grupo do CCU (60,7%) quanto de LIAG (53,9%). O HPV 18 foi o segundo mais frequente nas mulheres com CCU (9,5%). No entanto, nas mulheres com LIAG a infecção por este tipo de HPV ocupou apenas a oitava posição (1,5%). No grupo das mulheres com LIAG, o HPV35 e o HPV58 ocuparam a segunda posição em frequência (7,7%, cada). A linhagem A do HPV-16 foi a mais frequente em ambos os grupos, identificada em 76,3% dos casos. As linhagens B e C em 6,8% e a linhagem D, em 16,9%. No CCU, a linhagem A foi identificada em 62,0%, as linhagens B e C em 5,1% e a linhagem D, em 32,9%. A linhagem D foi mais frequente nas mulheres com CCU do que nas mulheres com LIAG apresentando diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p < 0,05$ ). **Conclusões:** O HPV16 é o genótipo mais prevalente em ambos os grupos. A linhagem A do HPV16 foi a mais prevalente em ambos os grupos. A linhagem D do HPV16 foi encontrada com maior frequência no grupo com CCU quando comparada com o grupo com LIAG, podendo estar relacionada a um maior potencial carcinogênico.

Palavras-chave: 1. Papilomavirus Humano, 2. HPV, 3. Câncer de colo do útero, 4. Linhagens do HPV.



Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer José  
Alencar Gomes da Silva (INCA)  
Coordenação de Pós-graduação



**GENOTYPICAL CHARACTERISTICS OF HUMAN PAPILOMAVIRUS IN HIGH-GRADE  
SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION AND CERVICAL CANCER IN WOMEN OF CANCER  
CENTERS OF THE PERNAMBUCO STATE**

**ABSTRACT**

**Introduction:** Cervical cancer is the fourth most common cancer in women in the world. In Brazil, ranks third and, in the Northeast, is the second incident cancer. Human papillomavirus (HPV) is the most important etiologic factor for the development of cervical cancer. HPV lineages (especially HPV 16) have demonstrated distinct carcinogenic potential. **Objective:** This study aimed to analyze the genotypic characteristics of HPV in high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and cervical cancer as well as to describe the clinical and epidemiological characteristics of women treated at references cancer centers of the Pernambuco state. **Material and Methods:** A cross-sectional observational epidemiological study was carried out at a hospital base where a questionnaire was used to collect epidemiological data through a face-to-face interview with patients attending cervical pathology outpatient clinics with HSIL or cervical cancer. Biopsy was performed to confirm the histological type and to set the HPV genotype and lineages. The biological material was processed for isolation of HPV DNA, amplified by PCR techniques and purified for DNA sequencing. Sequences were compared to the sequences identified in the virtual library databases for HPV type classification and their lineage. Statistical analyzes were performed to evaluate the epidemiological differences between populations, as well as the frequency difference of HPV16 lineages between the two groups. **Results:** We performed 631 interviews and 440 collections of biological material. HPV 16 was the most common HPV type in cervical cancer (60.7%) and HSIL (53.9%). HPV 18 was the second most frequent in women with cervical cancer (9.5%). However, in women with HSIL, HPV infection occupied only the eighth position (1.5%). In the group of women with HSIL, HPV35 and HPV58 ranked second in frequency (7.7%, each). HPV-16 lineage A was the most frequent in both groups, identified in 76.3% of the cases. The lineage B and C in 6.8% and the lineage D in 16.9%. In cervical cancer, the lineage A was identified in 62.0%, the lineages B and C in 5.1% and the lineage D in 32.9%. Lineage D was more frequent in women with cervical cancer than in women with HSIL, with a statistically significant difference between groups ( $p < 0.05$ ). **Conclusions:** HPV16 is the most prevalent genotype in both groups. Lineage A of HPV16 was the most prevalent in both groups. The HPV16 D lineage was found more frequently in the cervical cancer group when compared to the HSIL group, and may be related to a higher carcinogenic potential.

Key Words: 1. Human Papillomavirus, 2. HPV, 3. Cervical cancer, 4. HPV lineages.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	01
1.1. O câncer do colo do útero .....	01
1.1.1. Epidemiologia no Brasil e no Mundo.....	01
1.1.2. Políticas públicas de saúde .....	03
1.1.3. Fatores de risco .....	04
1.1.4. Alterações citológicas .....	08
1.1.5. Rastreamento.....	09
1.1.6. História natural .....	11
1.1.7. Aspectos clínico e diagnóstico .....	13
1.1.8. Estadiamento e prognóstico .....	13
1.1.9. Tratamento .....	16
1.1.10. Prevenção primária .....	17
1.2. O Papilomavírus Humano (HPV) .....	19
1.2.1. Estrutura Viral .....	19
1.2.2. Classificação .....	21
1.2.3. Genótipos .....	22
1.2.4. Linhagens do HPV16 .....	23
1.2.5. Epidemiologia dos genótipos do HPV .....	26
1.2.6. Epidemiologia das linhagens do HPV16 .....	28
2. OBJETIVOS .....	31
2.1. Objetivo geral .....	31
2.2. Objetivos específicos .....	31
3. MÉTODO .....	32
3.1. Desenho do estudo .....	32
3.2. Período do estudo .....	32
3.3. Local do estudo .....	32
3.4. População do estudo .....	32
3.5. Amostra .....	32
3.6. Critérios e procedimentos para seleção da amostra .....	33
3.6.1. Critérios de inclusão .....	33
3.6.2. Critérios de exclusão .....	33
3.7. Desenvolvimento e organização do trabalho de campo .....	33

3.8.	Controle de qualidade do estudo .....	34
3.9.	Coleta de dados .....	35
3.9.1.	Coleta de dados epidemiológicos .....	35
3.9.2.	Coleta do material biológico .....	35
3.10.	Procedimento para captação e acompanhamento dos participantes .	36
3.11.	Definição de termos e variáveis .....	37
3.11.1.	Definição dos termos .....	37
3.11.2.	Definição das variáveis epidemiológicas .....	37
3.11.2.1.	Variáveis sociodemográficas .....	37
3.11.2.2.	Variáveis gineco-obstétricas e de hábitos de vida	38
3.11.2.2.	Variáveis sobre conhecimento e acesso aos exames preventivos e diagnósticos para o câncer do colo do útero .....	39
3.11.3.	Definição das variáveis laboratoriais .....	40
3.12.	Armazenamento e processamento do material biológico .....	41
3.12.1.	Armazenamento do material biológico .....	41
3.12.2.	Extração e quantificação do DNA .....	41
3.12.3.	Processamento da amostra para identificação dos genótipos do HPV .....	41
3.12.4.	Processamento da amostra para identificação das linhagens do HPV16 .....	43
3.12.5.	Identificação dos genótipos do HPV .....	43
3.12.6.	Identificação das linhagens do HPV16 .....	44
3.13.	Gerenciamento e análise dos dados .....	44
3.14.	Aspectos éticos .....	44
4.	RESULTADOS .....	45
5.	DISCUSSÃO .....	56
5.1.	Características sociodemográficas da população .....	56
5.2.	Características gineco-obstétricas e hábitos de vida da população ...	57
5.3.	Características relacionadas ao conhecimento e acesso ao exame preventivo para o câncer do colo do útero .....	58
5.4.	Características clínicas do câncer do colo do útero .....	59
5.5.	Características moleculares do HPV .....	60
5.6.	Limitações do estudo .....	63

6. CONCLUSÕES .....	64
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	65
8. ANEXOS .....	88
8.1. Aprovação no Comitê de Ética do IMIP .....	88
8.2. Aprovação no Comitê de Ética do HCP .....	91
8.3. Termo de consentimento livre e esclarecido .....	93
8.4. Questionário .....	97

## Lista de Tabelas

Tabela 1.1 – Estadiamento do CCU pela FIGO, 2018 .....	15
Tabela 1.2 – Dados da Cobertura Vacinal contra HPV em adolescentes do sexo feminino no Brasil e no estado de Pernambuco por faixa etária nos anos de 2014 e 2015 .....	18
Tabela 4.1 – Distribuição das variáveis sociodemográficas segundo grau de invasão (CCU e LIAG) em mulheres atendidas no IMIP e HCP, Recife, PE. 2014-2016 .....	48
Tabela 4.2 – Distribuição das características gineco-obstétricas e hábitos de vida segundo grau de invasão (CCU e LIAG) em mulheres atendidas no IMIP e HCP, Recife, PE. 2014-2016 .....	50
Tabela 4.3 – Distribuição das pacientes conforme conhecimento e realização dos exames preventivos segundo grau de invasão (CCU e LIAG) em mulheres atendidas no IMIP e HCP, Recife, PE. 2014-2016 .....	52
Tabela 4.4 – Distribuição do estadiamento clínico por tipo histológico nas pacientes com CCU atendidas no IMIP e no HCP. Recife-PE, 2014-2016 .....	53
Tabela 4.5 – Distribuição dos tipos de HPV detectados conforme o risco carcinogênico segundo grau de invasão (CCU e LIAG) em mulheres atendidas no IMIP e HCP, Recife, PE. 2014-2016 .....	54
Tabela 4.6 – Distribuição das linhagens do HPV 16 segundo grau de invasão (CCU e LIAG) em mulheres atendidas no IMIP e HCP, Recife, PE. 2014-2016 .....	55

## Lista de Figuras

Figura 1.1 – Estimativa de casos novos de câncer em mulheres no Brasil para o ano de 2018/2019 .....	01
Figura 1.2 – Correlação da nomenclatura utilizada nas lesões do colo do útero .....	09
Figura 1.3 – Recomendações para conduta inicial frente aos resultados citopatológicos alterados conforme as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero .....	11
Figura 1.4 – Modelo esquemático da história natural da infecção pelo HPV e o câncer do colo do útero .....	12
Figura 1.5 – Representação esquemática do genoma do HPV. Observam-se em setas contínuas, a região precoce (E), responsável pela síntese das proteínas não estruturais E1, E2, E4, E5, E6 e E7, em setas tracejadas, a região tardia (L), que codifica as proteínas estruturais L1 e L2, e, em cinza, a região LCR ou URR .....	19
Figura 1.6 – Árvore filogenética do HPV .....	22
Figura 1.7 – Árvore filogenética da linhagem do HPV16 .....	25
Figura 1.8 – Distribuição das linhagens do HPV16 por região do mundo .....	29
Figura 3.1 – Fluxograma do procedimento de captação dos pacientes e a descrição das etapas do estudo .....	37
Figura 4.1 – Fluxograma de seleção das participantes .....	46
Figura 4.2 – Distribuição da população por mesorregião do estado de Pernambuco (em percentual) segundo grau de invasão (CCU e LIAG) em mulheres atendidas no IMIP e HCP, Recife, PE. 2014-2016 .....	49



## Lista de Quadros

Quadro 1.1 – Taxas estimadas por 100 mil mulheres dos cinco tumores mais prevalentes, por região do Brasil, para o ano de 2018 .....	02
Quadro 3.1 – Oligonucleotídeos utilizados na identificação das linhagens do HPV16 .....	43
Quadro 5.1 – Distribuição do estadiamento do câncer do colo do útero em estudos publicados no Brasil entre 2012 e 2018 .....	59
Quadro 5.2 – Distribuição dos tipos histológicos do câncer do colo do útero em estudos publicados no Brasil entre 2012 e 2018 .....	60

## Lista de siglas e abreviaturas

**AA:** Linhagem Asiática-Americana do HPV 16

**ADC:** Adenocarcinoma

**Af1:** Linhagem Africana-1 do HPV 16

**Af2:** Linhagem Africana-2 do HPV 16

**AJCC:** *American Joint Committee On Cancer*

**As:** Linhagem Asiática do HPV 16

**ASC-H:** Células escamosas atípicas de significado indeterminado não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau

**ASC-US:** Células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas

**ASCUS:** Células escamosas atípicas de significado indeterminado

**BLAST:** *Basic Local Alignment Search Tool*

**°C:** Grau Celsius

**CAAE:** Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

**CACON:** Centro de Assistência em Alta Complexidade em Oncologia

**CNPq:** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

**CCU:** Câncer do colo do útero

**CEC:** Carcinoma escamo-celular

**CEP:** Comitê de Ética em Pesquisa

**cm:** Centímetros

**CO:** Contraceptivos orais

**dATP:** desoxiAdenosina Trifosfatado

**dCTP:** desoxiCitosina Trifosfatado

**dGTP:** desoxiGuanosina Trifosfatado

**DNA:** Ácido desoxirribonucleico

**dNTP:** desoxiNucleotídeo Trifosfatado

**dTTP:** desoxiTimidina Trifosfatado

**EUR:** Linhagem Europeia do HPV 16

**FACEPE:** Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco

**FAPERJ:** Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro

**FIGO:** Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

**GLOBOCAN:** *Global Cancer Statistics*

**HCP:** Hospital do Câncer de Pernambuco

**HIV:** Vírus da imunodeficiência humana

**HPV:** Papilomavírus Humano

**HSIL:** *High Grade Squamous Intraepithelial Lesions*

**HTLV:** Vírus linfotrópico de células T humano

**IARC:** *International Agency for Research on Cancer*

**IBGE:** Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

**ICESCC:** *International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer*

**IDH:** Índice de Desenvolvimento Humano

**IL:** Interleucina

**IMIP:** Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

**INCA:** Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

**INCT:** Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia

**LCR:** *Long Control Region*

**LIAG:** Lesão intraepitelial de alto grau

**LIBG:** Lesão intraepitelial de baixo grau

**MgCl<sub>2</sub>:** Cloreto de magnésio

**mg/m<sup>2</sup>:** miligramas por metro quadrado

**min:** Minuto

**mL:** Mililitro

**µL:** Microlitro

**mM:** Milimolar

**µM:** Micromolar

**ng:** Nanograma

**NIC:** Neoplasia intraepitelial cervical

**nm:** Nanômetro

**OMS:** Organização Mundial da Saúde

**OPAS:** Organização Pan-Americana de Saúde

**P53:** *Protein 53*

**P73:** *Protein 73*

**pb:** Pares de Bases

**PCR:** Reação em Cadeia da Polimerase (*Polymerase Chain Reaction*)

**PNI:** Programa Nacional de Imunização

**pRb:** Proteína nuclear retinoblastoma

**RHC:** Registro Hospitalar de Câncer

**RNA:** Ácido ribonucleico

**SUS:** Sistema Único de Saúde

**TCLE:** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**U:** Unidade

**UCC:** *Uterine cervical cancer*

**UNACON:** Unidade de Assistência em Alta Complexidade em Oncologia

**URR:** *Upstream Regulation Region*


## 1. Introdução

### 1.1. O câncer do colo do útero

#### 1.1.1. Epidemiologia no Brasil e no mundo

O câncer do colo do útero (CCU) é o quarto câncer mais comum entre as mulheres no mundo, com aproximadamente 570 mil casos novos por ano, e contribui com 310 mil óbitos por ano (BRAY *et al.*, 2018). Dados do *Global Cancer Statistics* (GLOBOCAN) de 2018, com base na análise de 185 países, demonstram que mais de 70% dos casos novos e mais de 75% das mortes por CCU ocorreram nos países em desenvolvimento, sugerindo que este tipo de câncer possui um comportamento epidemiológico relacionado ao Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) e que essa relação não se modificou quando comparada com dados anteriores do próprio GLOBOCAN (FERLAY *et al.*, 2015; BRAY *et al.*, 2018).

No Brasil, o CCU é o terceiro tipo de câncer mais incidente entre as mulheres, segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) para os anos de 2018/2019. Para esse período, espera-se 16.370 novos casos/ano, com um risco estimado de 15,43 casos para cada 100 mil mulheres. Estas estimativas são somente superadas pelas incidências do câncer de mama, com quase 60 mil novos casos para 2018, e do câncer do cólon e reto, com quase 19 mil novos casos para o mesmo ano (Figura 1.1) (INCA, 2017).



	Localização primária	Casos	%
<b>Mulheres</b>	Mama Feminina	59.700	29,5%
	Cólon e Reto	18.980	9,4%
	Colo do Útero	16.370	8,1%
	Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
	Glândula Tireoide	8.040	4,0%
	Estômago	7.750	3,8%
	Corpo do Útero	6.600	3,3%
	Ovário	6.150	3,0%
	Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
	Leucemias	4.860	2,4%

Figura 1.1 – Estimativa de casos novos de câncer em mulheres no Brasil para o ano de 2018/2019 (INCA, 2017).

Existem diferenças significativas nas taxas de incidência do CCU entre as regiões geográficas do Brasil. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o CCU é o mais incidente na região Norte (25,62/100 mil mulheres); ocupa a segunda posição nas regiões Nordeste (20,47/100 mil mulheres) e Centro-Oeste (18,32/100 mil mulheres); e a quarta posição na região Sul (14,07/100 mil mulheres) e na região Sudeste (9,97/100 mil mulheres) (Figura 1.2) (INCA, 2017).

Na região Nordeste é esperado para o ano de 2018, 6.030 novos casos entre os quais 1.030 deverão ocorrer no estado de Pernambuco (INCA, 2017). A taxa bruta de mortalidade de CCU no estado no ano de 2015 foi de 6,50 para cada 100.000 mulheres (INCA, 2016).

Quadro 1.1 – Taxas estimadas por 100 mil mulheres dos cinco tumores mais prevalentes, por região do Brasil, para o ano de 2018 (adaptado de INCA, 2017).

	Brasil	Região Norte	Região Nordeste	Região Centro-Oeste	Região Sudeste	Região Sul
1º	Mama feminina (56,33)	Colo de útero (25,62)	Mama feminina (40,36)	Mama feminina (51,96)	Mama feminina (69,50)	Mama feminina (73,07)
2º	Cólon e Reto (17,90)	Mama feminina (19,21)	Colo de útero (20,47)	Colo de útero (18,32)	Cólon e Reto (23,86)	Cólon e Reto (22,92)
3º	Colo de útero (15,43)	Cólon e Reto (7,38)	Cólon e Reto (9,52)	Cólon e Reto (17,98)	Traquéia, Bronquio e Pulmão (12,72)	Traquéia, Bronquio e Pulmão (20,59)
4º	Traquéia, Bronquio e Pulmão (11,81)	Traquéia, Bronquio e Pulmão (5,83)	Traquéia, Bronquio e Pulmão (7,82)	Traquéia, Bronquio e Pulmão (11,52)	Colo de útero (9,97)	Colo de útero (14,07)
5º	Glândula tireóide (7,57)	Estômago (5,34)	Glândula tireóide (7,55)	Estômago (6,52)	Glândula tireóide (9,75)	Estômago (8,95)

### **1.1.2. Políticas públicas de saúde**

As medidas para prevenção do CCU no Brasil tiveram seu início nos anos 40 quando alguns profissionais iniciaram a prática da citologia e da colposcopia no país. Nas décadas seguintes iniciativas isoladas de algumas instituições tentaram estabelecer suas estratégias de prevenção. No entanto, a primeira ação nacional do Ministério da Saúde para a prevenção do CCU ocorreu entre 1972 e 1975 com a implantação do Programa Nacional de Controle do Câncer, que se destinava a enfrentar o câncer em geral, mas que deu destaque ao rastreamento do CCU (INCA, 2016).

Em 1984, foi implantado o Programa de Assistência Integral a Saúde da Mulher (PAISM). Este programa previa os serviços básicos de saúde oferecessem atividades de prevenção do CCU para as mulheres e estimulou a coleta do exame citopatológico no momento da consulta ginecológica (OSIS, 1998). Dois anos após, em 1986, foi lançado o Programa de Oncologia (PRO-ONCO). Este programa objetivava ampliar as redes de atendimento e estabelecer uma melhor articulação entre os níveis de atendimento da rede (INCA, 2016).

Em 1998, foi implantado o projeto piloto de prevenção do CCU, o Programa Viva Mulher, em seis cidades brasileiras. O Programa atendeu mais de 100.000 mulheres, na faixa etária entre 35 e 49 anos e que nunca haviam realizado o exame preventivo ou que estavam sem fazê-lo há mais de três anos (LAGO, 2004).

No ano seguinte (1999), o Ministério da Saúde instituiu o Programa Nacional de Combate ao Câncer de Colo do Útero e implantou o Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO) para realizar o monitoramento e gerenciamento das ações (INCA, 2016).

No ano de 2005, foi instituída a Política Nacional de Atenção Oncológica (PNAO), que tinha como diretrizes estratégicas o aumento de cobertura do rastreamento, a garantia da qualidade dos exames, o fortalecimento dos sistemas de informações, desenvolvimento de capacitações, estratégia de mobilização social e o desenvolvimento de pesquisas. A PNAO orientava um conjunto de ações necessárias para a atenção integral ao câncer: promoção, prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação e cuidados paliativos a serem implantadas em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão (BRASIL, 2005).

Em 2011, o INCA publicou as Diretrizes Brasileiras para a Prevenção e Controle do Câncer do Colo Uterino, atualizando as recomendações das condutas clínicas existentes e a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais (INCA, 2016).

No ano de 2013 foi instituído o Sistema de Informação de Câncer (SISCAN), criado para substituir o SISCOLO e o Sistema de Informação sobre Câncer de Mama (SISMAMA) (BRASIL, 2013). Neste mesmo ano foi lançado o programa de Qualificação Nacional em Citopatologia na prevenção do câncer do colo do útero (QualiCito), que é um programa criado para avaliar os padrões de qualidade do exame citopatológico do colo uterino e monitoramento do desempenho dos prestadores de serviços para o SUS (BRASIL, 2013).

Em 2014, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), iniciou a campanha de vacinação contra o vírus HPV para meninas de 9 a 13 anos de idade. No mesmo ano, o Ministério da Saúde instituiu através de portaria o Serviço de Referência para Diagnóstico e Tratamento de Lesões Precursoras do Câncer do Colo de Útero (SRC), o Serviço de Referência para Diagnóstico de Câncer de Mama (SDM) (INCA 2016).

As políticas públicas mais recentes para prevenção do CCU no Brasil foram a atualização pelo INCA no ano de 2016 das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero (INCA, 2016) e a ampliação da cobertura vacinal contra o HPV para meninos no ano de 2017 (BRASIL, 2018).

### **1.1.3. Fatores de risco**

Infecções por determinados vírus, parasitas e bactérias são fatores de risco bem estabelecidos para determinados tipos de câncer. Estima-se que cerca de 15% dos casos de câncer no mundo sejam atribuídos a infecção (PLUMMER *et al.*, 2016). Alguns agentes infecciosos estão relacionados ao câncer como o *Helicobacter pylori*, os vírus da hepatite B e 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 o câncer gástrico, o hepatocarcinoma, o carcinoma de nasofaringe, determinados tipos de linfoma, leucemias e sarcomas são atribuídos a esses agentes infecciosos (BUTT; MIGIN, 2012; PLUMMER *et al.*, 2016).

O Papilomavírus Humano (HPV) tem sido identificado como causa de 8,6% de todos os cânceres do mundo (DE MARTEL *et al.*, 2017). A infecção pelo HPV está associada a praticamente todos os casos de CCU, a uma grande proporção dos cânceres anogenitais (vulva, vagina, pênis e canal anal) e de orofaringe (BOSCH *et*



*al.*, 2013; SERRANO *et al.*, 2018). O HPV também está associado com algumas lesões benignas de pele e mucosa (DOORBAR *et al.*, 2015).

A demonstração da relação entre o HPV e o CCU, sugerida por Zur Hausen (ZUR HAUSEN, 1976) e sua comprovação em estudos posteriores (DELLA TORRE *et al.*, 1978; LAVERTY *et al.*, 1978) foi fundamental para a melhor compreensão do CCU.

A partir dessa descoberta, o papel da infecção viral no processo de carcinogênese do CCU começou a ser enfatizado (SCHIFFMAN; WENTZENSEN, 2013). A detecção do vírus em praticamente todos os casos deste tipo de câncer, com uma prevalência de infecção pelo HPV de 99,7%, demonstrou ser o HPV uma causa específica para seu desenvolvimento e, desse modo, o vírus passou a ser considerado causa necessária para o CCU (WALBOOMERS *et al.*, 1999; SCHIFFMAN; KJAER, 2003; IARC, 2007; MOSCICKI *et al.*, 2012).

No entanto, apesar da alta prevalência da infecção pelo HPV entre as mulheres, a incidência de CCU é relativamente baixa, indicando que a infecção pelo HPV é uma causa necessária, porém não é suficiente para o desenvolvimento desse câncer, destacando-se a importância de outros fatores que podem mediar a progressão para a doença (ROSITCH *et al.*; 2013).

Dentre esses cofatores, podemos destacar aqueles envolvendo o comportamento sexual e os hábitos de vida, como início precoce da atividade sexual, multiplicidade de parceiros sexuais, multiparidade, uso prolongado de contraceptivos orais, histórico de doenças sexualmente transmissíveis como infecção por *Chlamydia trachomatis* e tabagismo. (SCHIFFMAN *et al.*, 2016). As associações desses cofatores estão bem estabelecidas, entretanto, os mecanismos pelos quais esses fatores estão envolvidos no processo de carcinogênese ainda não estão bem compreendidos (LUHN *et al.*, 2013).

Alguns estudos tem demonstrado uma relação entre o comportamento sexual e o câncer do colo do útero. A idade precoce do primeiro ato sexual tem sido postulada como um fator de risco para infecção pelo HPV (ALMONTE *et al.*, 2008). Um estudo conduzido pelo *International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer* (ICESCC) combinou dados sobre a idade da primeira relação sexual e o número de parceiros sexuais ao longo da vida. O risco de desenvolvimento de CCU foi maior naquelas mulheres que tiveram uma idade mais precoce de início da atividade sexual ( $\leq 14$  anos) e um maior número de parceiros sexuais ( $\geq 6$  parceiros) (ICESCC, 2009). Uma meta-análise sugere que a multiplicidade de parceiros

sexuais (entre 4 e 7 parceiros) é um fator de risco independente para câncer do colo do útero e que o este risco permanece mesmo após o controle da infecção do HPV (LIU *et al.*, 2015).

A paridade é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento do CCU. O maior estudo sobre este tema foi conduzido pelo ICESCC e analisou a associação entre fatores reprodutivos e o CCU. As mulheres com sete ou mais gestações a termo tiveram maior risco de desenvolver CCU do que as mulheres com uma ou duas gestações (ICESCC, 2006). Uma coorte de base populacional também demonstrou uma associação de infecção persistente do HPV com as mulheres que tiveram dois ou mais filhos (JENSEN *et al.*, 2013). Os dados dessa revisão sistemática foram consistentes com estudos prévios conduzidos pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) (MUÑOZ *et al.*, 2002). Outro dado relevante do estudo do ICESCC foi que a idade da primeira gestação inferior a 17 anos estava associada a um maior risco de carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo do colo do útero quando comparada à idade da primeira gestação igual ou superior a 25 anos de idade (ICESCC, 2006).

O uso de contraceptivos orais (CO) tem sido associado a um maior risco de CCU. Estudo conduzido pelo ICESCC observou um risco aumentado de CCU nas mulheres que utilizaram CO, especialmente aquelas que fizeram uso durante cinco anos ou mais. O risco diminuía após a parada do seu uso e se igualava ao daquelas que nunca utilizaram os CO após dez anos de cessação (APPLEBY *et al.*, 2007). Esses dados de maior risco após exposição mais prolongada também foram relatados por outros autores (BOND, 2014; LA VECCHIA; BOCCIA, 2014; VAISY; LOTFINEJAD; ZHIAN, 2014).

Em contraste com esses resultados, um estudo realizado no Brasil e na Argentina com mais de 12 mil pacientes com LIAG, não encontrou associação entre o uso de CO e o desenvolvimento dessa lesão (LONGATTO-FILHO *et al.*, 2011).

Entretanto, apesar da forte evidência de associação no passado, esses dados devem ser analisados com algumas ressalvas nos dias de hoje, uma vez que as mulheres desses estudos utilizaram em sua grande maioria CO de primeira geração, que tinham uma concentração hormonal mais elevada que as formulações atuais (ALMONTE *et al.*, 2008). Outro fator de confusão é que as mulheres que utilizam contraceptivos orais podem não utilizar métodos contraceptivos de barreira, o que favoreceria a uma maior chance de infecção pelo HPV (GADDUCCI *et al.*, 2011).

A *Chlamydia trachomatis* é o patógeno mais comum transmitido sexualmente (MANAVI, 2006). Ela tem sido associada a um maior risco de CCU em mulheres infectadas pelo HPV. Acredita-se que este aumento de risco esteja associado ao fato da infecção pela *Chlamydia trachomatis* causar um processo inflamatório no colo do útero gerando dano no DNA via metabólitos oxidativos (CASTLE; GIULLIANO, 2003; ALMONTE *et al.*, 2008).

Essa associação foi demonstrada por um estudo multicêntrico realizado pela IARC em sete países, entre eles o Brasil, onde foi observada uma maior razão de chance de desenvolvimento de carcinoma escamoso do colo do útero em mulheres com infecção para HPV e *Chlamydia trachomatis*. Entretanto, esse aumento de chance não foi observado para o adenocarcinoma (SMITH *et al.* 2004). Estes dados foram confirmados por mais dois estudos de coorte, ambos com mais de mil pacientes incluídos. Estes estudos demonstraram que infecção por *Chlamydia trachomatis* aumenta o risco de desenvolvimento não apenas de carcinoma escamoso do colo do útero, mas também da LIAG (CASTELLSAGUÉ *et al.*, 2014; JENSEN *et al.*, 2014). Da mesma forma, essa associação foi demonstrada em estudos brasileiros (DA SILVA BARROS *et al.*, 2012; TAVARES *et al.*, 2014).

O tabagismo está associado ao CCU e as lesões intraepiteliais cervicais como um fator de risco independente (MUÑOZ *et al.*, 2006; COLLINS *et al.*, 2010). Em uma revisão sistemática observou-se um aumento de risco de carcinoma escamoso do colo do útero em mulheres fumantes atuais quando comparado com as não fumantes e, em menor grau, as ex-fumantes. Esse risco aumentou nas fumantes com o maior número de cigarros fumados ao dia e com a idade mais precoce de início do tabagismo, mas não com a duração do hábito de fumar. Não houve associação entre tabagismo e adenocarcinoma do colo do útero (APPLEBY *et al.* 2006). Esses dados têm sido confirmados por outros estudos que demonstraram que ser fumante atual está associado a um aumento de risco de maior persistência dos HPVs de alto risco, do desenvolvimento de LIAG, e do desenvolvimento de CCU (JENSEN *et al.*, 2012; ROURA *et al.*, 2014; ELDRIDGE *et al.*, 2017).

Outros fatores relacionados ao indivíduo, como fatores imunológicos, também estão associados ao desenvolvimento desse tumor (GRAVITT; WINER, 2017). 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 CCU (LIU *et al.*, 2012). Estudos avaliando polimorfismos gênicos, responsáveis por maior produção de interleucina 8 (IL-8),

encontraram que pacientes carreadoras de variação gênica poderiam apresentar maior atração de granulócitos para o sítio da infecção viral, melhorando a reação de defesa imune e levando a uma menor propensão à doença (WANG et al., 2011). Outro estudo com polimorfismo do gene P73, membro da família do gene supressor tumoral P53, sugere que este está associado a um maior risco de desenvolvimento desta neoplasia (GUO et al., 2016).

Além disso, a observação de aumento de incidência em determinados agrupamentos familiares específicos sugere que fatores genéticos também podem se relacionar à predisposição do desenvolvimento do CCU (HEMMINKI; CHEN, 2006).

#### **1.1.4. Alterações citológicas**

Em 1920, George Nicholas Papanicolaou, 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 (RACE BETTERMENT CONFERENCE, 1928). Posteriormente outros pesquisadores propuseram novas classificações das alterações encontradas nos materiais citológicos do colo do útero. Reagan e Patten subdividiram os achados citológicos de displasias em leve, moderada e acentuada (REAGAN; PATTEN, 1962). Ralph Richart, em 1973, utilizou os termos neoplasia intraepitelial cervical em substituição ao termo displasia (RICHART, 1973).

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 nos Estados Unidos da América, surgindo a nomenclatura de Bethesda. A nomenclatura cria o conceito de *low grade intraepithelial lesion* (LSIL), posteriormente definido em língua portuguesa como lesão intraepitelial de baixo grau (LIBG) e o conceito de *high grade intraepithelial lesion* (HSIL), definido em língua portuguesa como lesão epitelial de alto grau (LIAG). Outra categoria diagnóstica criada no consenso de Bethesda foi células o conceito de *atypical squamous cells of undetermined significance* (ASCUS) definido em português como células escamosas atípicas de significado indeterminado e foi definido como a presença de alterações celulares insuficientes para o diagnóstico de lesão intraepitelial (BETHESDA SYSTEM, 1989). Após uma revisão dessa classificação uma revisão dessa classificação de Bethesda em 2001, essa categoria foi então reclassificada em células escamosas atípicas de significado indeterminado

possivelmente não neoplásicas (ASC-US) e células escamosas atípicas de significado indeterminado não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H) (INCA, 2016). A figura 1.2 demonstra a relação entre as diversas classificações citológicas.

Classificação citológica de Papanicolaou (1941)	Classificação histológica da OMS (1952)	Classificação histológica de Richart (1967)	Sistema 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 NICIII	HSIL	HSIL
Classe IV	Carcinoma <i>in situ</i>	NIC III	HSIL Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS)	HSIL AIS
Classe V	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

Figura 1.2 – Correlação da nomenclatura utilizada nas lesões do colo do útero (INCA, 2016). **NIC**: Neoplasia intraepitelial cervical; **LSIL**: *Low grade intraepithelial lesion*; **HSIL**: *High grade intraepithelial lesion*; **AIS**: Adenocarcinoma *in situ*.

Em 2012, o Colégio Americano de Patologistas e a Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical, publicaram em consenso o projeto “*Lower Anogenital Squamous Terminology*” (LAST), onde recomendam e reforçam que as terminologias “LIBG” e “LIAG” sejam utilizadas, bem como a avaliação de expressão imunohistoquímica do p16, para diferenciar as lesões de alto e baixo grau (WAXMAN *et al.*, 2012; DARRAGH *et al.*, 2013).

### 1.1.5. Rastreamento

O rastreamento é um processo utilizado para identificar indivíduos aparentemente saudáveis mas com um risco aumentado de desenvolver uma determinada doença ou condição (UNITED KINGDOM NATIONAL SCREENING COMMITTEE, 2013).

Para o rastreamento do câncer do colo do útero, a Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza que, no mínimo, 80% das mulheres com idade entre 25 e 64 anos, que já tenham iniciado a atividade sexual, realizem o exame colpocitológico de colo uterino a cada três anos, após dois controles anuais consecutivos negativos (WHO, 2007).

No Brasil, o método adotado para rastreamento do câncer do colo do útero e suas lesões precursoras é o exame citopatológico (Papanicolaou). Os dois primeiros exames devem ser realizados com intervalo anual e, se ambos os resultados forem negativos, os próximos devem ser realizados a cada 3 anos (INCA, 2016).

O início da coleta deve ser aos 25 anos de idade para as mulheres que já tiveram atividade sexual. O rastreio segue até os 64 anos de idade só devem ser interrompidos quando essas mulheres tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos (INCA, 2016).

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 (PEIRSON *et al.*, 2013). 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 (WHO, 2003; INCA, 2016).

Na figura 1.3 apresentamos as recomendações do Ministério da Saúde para as mulheres que apresentam alteração em seus exames citopatológicos.

Diagnóstico citopatológico		Faixa etária	Conduta inicial
Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS)	Possivelmente não neoplásicas (ASC-US)	< 25 anos	Repetir em 3 anos
		Entre 25 e 29 anos	Repetir a citologia em 12 meses
		≥ 30 anos	Repetir a citologia em 6 meses
	Não se podendo afastar lesão de alto grau (ASC-H)		Encaminhar para colposcopia
Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC)	Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau		Encaminhar para colposcopia
Células atípicas de origem indefinida (AOI)	Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau		Encaminhar para colposcopia
Lesão de Baixo Grau (LSIL)		< 25 anos	Repetir em 3 anos
		≥ 25 anos	Repetir a citologia em 6 meses
Lesão de Alto Grau (HSIL)			Encaminhar para colposcopia
Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão			Encaminhar para colposcopia
Carcinoma escamoso invasor			Encaminhar para colposcopia
Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS) ou invasor			Encaminhar para colposcopia

Figura 1.3 – Recomendações para conduta inicial frente aos resultados citopatológicos alterados conforme as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero (INCA, 2016).

Outra modalidade disponível para o rastreamento das lesões cervicais é a pesquisa direta do HPV. Existem métodos comercialmente disponíveis usando captura híbrida, hibridização *in situ* e reação em cadeia de polimerase (do inglês, PCR). Os testes identificam os tipos virais mais oncogênicos (HPV16 e 18) e têm maior sensibilidade para esta detecção que o exame de Papanicolaou. A captura híbrida não deve ser utilizada de forma indiscriminada devido ao seu custo elevado. Tem sido indicada principalmente em casos de diagnósticos citológicos de ASCUS e em lesões intraepiteliais de baixo grau com conduta proposta de conduta expectante (RONCO *et al.*, 2010; LUU *et al.*, 2013).

#### 1.1.6. História natural

A infecção pelo HPV pode ocorrer logo após a primeira relação sexual com parceiro infectado (WINER *et al.*, 2008). Na maioria dos casos, a infecção pelo HPV

pode regredir espontaneamente e, apenas em cerca de 10% dos casos, se torna persistente e passa a ter um risco mais elevado de progressão para as lesões intraepiteliais de baixo grau (LIBG) e de alto grau (LIAG) quando não são identificadas e tratadas adequadamente evoluem para o câncer do colo do útero (MOSCICKI *et al.*, 2012; SCHIFFMAN *et al.*, 2016; GRAVITT; WINER, 2017; DE SAN JOSÉ; BROTONS; PAVÓN, 2018). A evolução deste processo é lenta e pode durar vários anos. A infecção pelo HPV ocorre na maioria das vezes na adolescência entretanto pode acontecer durante toda a vida. A incidência de LIAG começa a aumentar a partir dos 20 anos de idade tendo seu pico por volta dos 30 anos enquanto que o CCU apresenta maior incidência a partir dos 40 anos de idade (MOSCICKI *et al.*, 2012; SCHIFFMAN; WENTZENSEN, 2013; GRAVITT; WINER, 2017; DE SAN JOSÉ; BROTONS; PAVÓN, 2018). Na figura 1.4 apresentamos de o modelo de evolução do processo de carcinogênese do CCU e um gráfico esquematizando as idades e as prevalências em cada etapa deste processo.

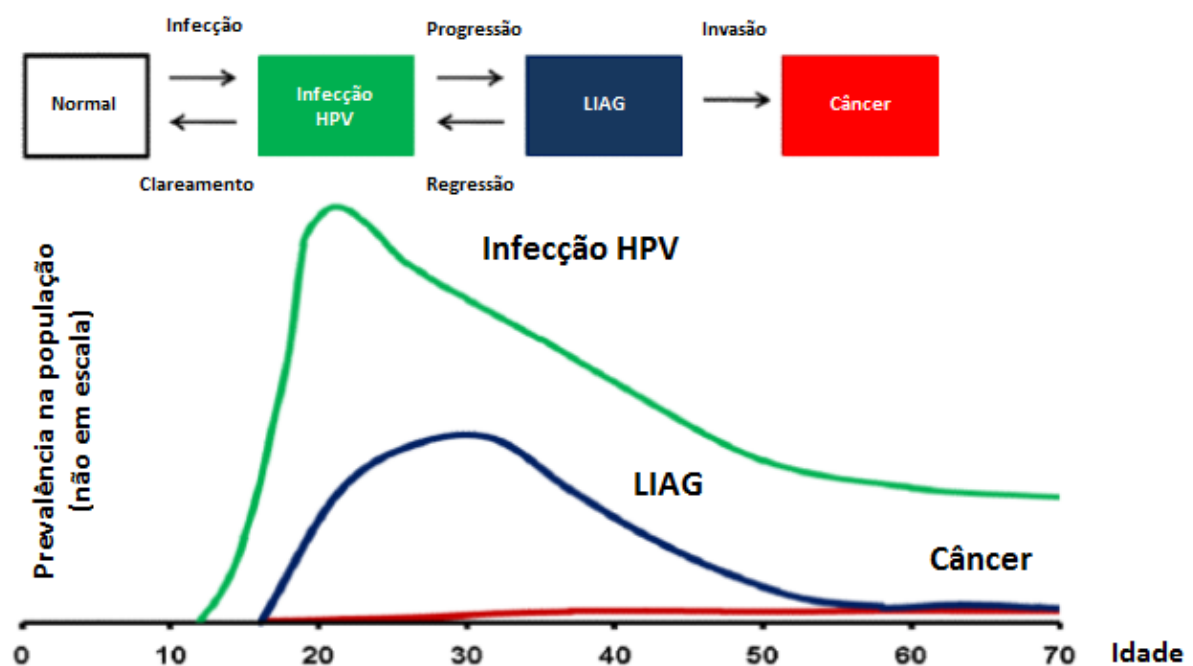


Figura 1.4 – Modelo esquemático da história natural da infecção pelo HPV e o câncer do colo do útero (Adaptado de SCHIFFMAN; WENTZENSEN, 2013). **LIAG**: lesão intraepitelial de alto grau.

Apesar deste modelo representar o processo de carcinogênese que ocorre na maioria das mulheres com CCU, tem sido descrito que algumas delas podem não



seguir necessariamente todas essas etapas e evoluir mais rapidamente para o câncer (AUSTIN; ZHAO, 2012).

#### **1.1.7. Aspectos clínicos e diagnóstico**

O CCU pode se apresentar clinicamente de forma diversa no momento do diagnóstico. Em sua fase pré-clínica, com invasão mínima do estroma, não apresenta sintomas. Com a progressão da doença e maior grau de invasão estromal, as manifestações clínicas começam a aparecer (WHO, 2003). Nesta fase da doença, as pacientes normalmente apresentam sangramento vaginal anormal, que pode ocorrer nas relações sexuais ou no período intermenstrual, tornando-se espontâneo com a progressão da neoplasia. Outros sintomas como dor, leucorreia, cistites recorrentes, dores lombares e no baixo ventre também são frequentes. Em estádios avançados, as pacientes podem apresentar anemia, insuficiência renal pós-renal, edema de membros inferiores, hematúria, e caquexia neoplásica (WHO, 2003; DE VITA JR; HELLMAN; ROSENBERGS, 2015).

Existe uma variedade de tipos histológicos possíveis no CCU. Os diferentes comportamentos clínicos e tratamentos tornam obrigatória a biópsia para diagnóstico e confirmação do tipo histológico, com a finalidade de planejar adequadamente o tratamento dessas pacientes (DIZ; MEDEIROS, 2009)

O tipo histológico mais comum do CCU é o carcinoma escamoso ou carcinoma epidermóide, ocorrendo em 75-90% dos casos. O adenocarcinoma é o segundo tipo histológico mais frequente, ocorrendo em 10-25% dos casos. O câncer escamoso se desenvolve a partir das células escamosas que cobrem a superfície da ectocérvice. O adenocarcinoma se origina nas células glandulares produtoras de muco localizadas na endocérvice. Esse último está associado a um pior prognóstico quando comparado com os dois primeiros. (SEOUD; TJALMA; RONSSE, 2011; DEVITA JR; HELLMAN; ROSENBERGS, 2015).

Outros tipos bem mais raros são o carcinoma neuroendócrino e de pequenas células, o rabdmiossarcoma, o linfoma primário e os sarcomas (DEVITA JR; HELLMAN; ROSENBERGS, 2015).

#### **1.1.8. Estadiamento e prognóstico**

O sistema de classificação de estadiamento do CCU mais utilizado foi instituído pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO). Esse considera o tamanho do tumor, a profundidade de invasão, o comprometimento de órgãos

adjacentes e de linfonodos. Embora consista primariamente na avaliação clínica para avaliar o grau de crescimento local do tumor, a avaliação é complementada por exames de imagens que ajudam a categorizar o estadiamento da doença como por exemplo para avaliação de hidronefrose. A tabela 1.1 descreve o estadiamento do CCU segundo a FIGO (BHATLA *et al.*, 2018).

Tabela 1.1 – Estadiamento do CCU pela FIGO, 2018 (BHATLA *et al.*, 2018).

Estadiamento	Descrição
<b>I</b>	<b>Carcinoma está estritamente confinado ao colo do útero (extensão ao corpo uterino deve ser desconsiderado)</b>
IA	Carcinoma invasivo somente diagnosticado por microscopia com máximo de invasão profunda <5mm
IA1	Invasão estromal mensurada <3mm de profundidade
IA2	Invasão estromal mensurada ≥3mm e <5mm de profundidade
IB	Carcinoma invasivo com mensuração da invasão mais profunda ≥5mm (maior que estágio IA), lesão limitada ao colo do útero
IB1	Carcinoma invasivo ≥5mm de invasão estromal profunda e <2cm em sua maior dimensão
IB2	Carcinoma invasivo ≥2cm e <4cm em sua maior dimensão
IB3	Carcinoma invasivo ≥4cm em sua maior dimensão
<b>II</b>	<b>Carcinoma invade além do útero mas não se estende ao terço inferior da vagina ou a parede pélvica</b>
IIA	Carcinoma limitado aos 2/3 superiores da vagina sem envolvimento parametrial
IIA1	Carcinoma invasivo <4cm em sua maior dimensão
IIA2	Carcinoma invasivo >4cm em sua maior dimensão
IIB	Com envolvimento parametrial mas não até a parede pélvica
<b>III</b>	<b>Carcinoma compromete o terço inferior da vagina e/ou se estende até a parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou rim não funcional e/ou compromete linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos</b>
IIIA	Carcinoma envolve o terço inferior da vagina sem extensão a parede pélvica
IIIB	Extensão à parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcional
IIIC	Compromete linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
IIIC1	Metástase linfonodal para linfonodos pélvicos apenas
IIIC2	Metástase linfonodal para linfonodos para-aórticos
<b>IV</b>	<b>Carcinoma se estende além da pelve ou invade mucosa da bexiga ou do reto</b>
IVA	Extensão a órgãos adjacentes
IVB	Extensão a órgãos a distância

O estágio clínico da doença no momento do diagnóstico é o principal fator o prognóstico relacionado ao CCU. Outros fatores relacionados são: o diâmetro, o grau de diferenciação do tumor e o comprometimento linfovascular. A *American Cancer Society* apresenta as seguintes taxas de sobrevida em cinco anos baseada no estágio inicial da doença: estágio IA (93%), estágio IB (80%), IIA (63%), estágio IIB (58%), IIIA (35%), estágio IIIB (32%), IVA (16%), estágio IVB (15%) (AJCC, 2013).

### **1.1.9. Tratamento**

O tratamento do CCU vai depender do estadiamento da doença. Outros fatores como a idade, o estado geral da paciente e o desejo da mulher de manter a função reprodutiva devem ser levados em consideração. O tratamento convencional do CCU inclui cirurgia, radioterapia quimioterapia (DEVITA JR; HELLMAN; ROSENBERGS, 2015).

O tratamento nos estágios iniciais é cirúrgico. O CCU microinvasor (IA1) sem invasão linfovascular pode ser manejado com conização ou com traquelectomia simples para preservação de fertilidade ou com histerectomia simples para mulheres que não desejam preservar a fertilidade. No CCU microinvasor (IA1) com invasão linfovascular, o tratamento cirúrgico inclui avaliação dos linfonodos pélvicos. Nos estágios IA2, IB e IIA, o tratamento padrão é a histerectomia radical com dissecação linfonodal pélvica bilateral. Radioterapia adjuvante tem sido utilizada após a cirurgia em pacientes de alto risco de recorrência (MARTH *et al.*, 2017; BHATLA *et al.*, 2018).

A combinação de radioterapia associada a quimioterapia tem sido o tratamento padrão para CCU localmente avançado (estágio IB2 volumoso à IVA) (MARTH *et al.*, 2017). Uma revisão sistemática e metanálise de dados individuais de pacientes submetidas à quimioterapia e radioterapia comparada à radioterapia isolada demonstrou um benefício absoluto de 6% em cinco anos na sobrevida global das pacientes que receberam quimiorradioterapia, quando comparadas com aquelas que receberam radioterapia isolada. O regime de quimioterapia mais comumente utilizado foi o de cisplatina 40 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea administrado semanalmente durante o período da radioterapia, entretanto, esta metanálise também mostrou benefícios para agentes quimioterápicos que não continham platina (CHEMORADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER META-ANALYSIS COLLABORATION, 2008).

No CCU metastático ou recorrente, as mulheres apresentam-se frequentemente sintomáticas. Quimioterapia paliativa contendo platina é o principal tratamento nesta situação e visa controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida. A combinação de cisplatina com outra droga como topotecano ou paclitaxel demonstrou superioridade à cisplatina isolada em taxa de resposta e sobrevida livre de progressão (MARTH *et al.*, 2017; BHATLA *et al.*, 2018).

#### **1.1.10. Prevenção primária**

As medidas de prevenção primária tem por objetivo evitar o desenvolvimento inicial da doença. Em relação ao CCU a redução da infecção pelo HPV é o principal fator modificador da história natural da doença (WHO, 2013). Diversas estratégias como o incremento do conhecimento sobre formas de contágio com o vírus objetivando mudança no comportamento de risco e o incentivo ao uso de preservativos são importantes para a prevenção primária (EPSTEIN, 2005; WHO, 2013).

Mais recentemente, a imunização contra o HPV surge como importante estratégia na prevenção do desenvolvimento do CCU. O conhecimento dos genótipos virais mais frequentemente associados às doenças permitiu o desenvolvimento de vacinas contra genótipos virais específicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Atualmente há três tipos de vacinas comercializadas: a vacina bivalente contra os tipos de HPV16 e 18, a quadrivalente contra os tipos de HPV16, 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 de HPV31, 33, 45, 52 e 58 (HARPER *et al.*, 2004; VILLA *et al.*, 2005; JOURA *et al.*, 2015).

A introdução da vacina contra HPV tem mostrado resultados importantes em países com alta taxa de cobertura vacinal (HARPER; DE MARS, 2017) reduzindo a prevalência do HPV e das doenças HPV relacionadas como verrugas genitais, lesões pré-cancerosas e CCU (BOSCH *et al.*, 2016)

O Ministério da Saúde do Brasil adotou em 2014 a vacina quadrivalente. Segundo o atual calendário vacinal, esta vacina está indicada para as meninas de 9 a 14 anos e para os meninos de 11 a 14 anos de idade em duas doses com intervalo de seis meses entre elas. 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 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A cobertura vacinal contra o HPV no Brasil não tem atingido o objetivo esperado. No ano de 2014, o primeiro ano do programa vacinal para as adolescentes do sexo feminino, houve uma boa cobertura no país na primeira dose (108,63%), no entanto, na segunda dose, a cobertura foi bem abaixo da esperada (64,63%) pelo Ministério da Saúde do Brasil (DATASUS, 2014). Essa baixa cobertura se repetiu no ano de 2015 onde foi registrado uma cobertura de 70,86% na primeira dose e 44,88% na segunda dose de vacinação contra o HPV (DATASUS, 2015). Os dados sobre a cobertura vacinal no estado de Pernambuco nestes anos foram semelhantes aos dados do país com uma taxa de cobertura um pouco superior a do Brasil na primeira dose de 2014 e em ambas as doses de 2015 (DATASUS, 2014; DATASUS, 2015). Na tabela 1.2 apresentamos a cobertura vacinal total e por faixas etárias da primeira e da segunda dose da vacina contra o HPV no estado de Pernambuco e no Brasil (DATASUS, 2014; DATASUS, 2015).

Tabela 1.2 – Dados da Cobertura Vacinal contra HPV em adolescentes do sexo feminino no Brasil e no estado de Pernambuco por faixa etária nos anos de 2014 e 2015.

VACINA / DOSE / IDADE	COBERTURA VACINAL (%) / ANO			
	2014		2015	
	BR	PE	BR	PE
HPV Quadrivalente				
D1 – 9 anos			89,02	106,50
D2 – 9 anos			42,50	50,75
D1 – 10 anos			73,82	88,01
D2 – 10 anos			42,96	45,93
D1 – 11 anos	103,97	112,76	50,38	68,32
D2 – 11 anos	35,68	77,54	48,81	56,55
D1 – 12 anos	89,95	105,63		
D2 – 12 anos	57,45	61,03		
D1 – 13 anos	108,87	131,47		
D2 – 13 anos	70,31	80,37		
D1 – Todas as faixas etárias	108,63	115,78	70,86	87,23
D2 – Todas as faixas etárias	64,73	63,57	44,88	53,41

Fonte: DATASUS. BR: Brasil; PE: Pernambuco

D1 – Primeira dose da vacinação; D2 – Segunda dose da vacinação

## 1.2. O Papilomavírus Humano (HPV)

### 1.2.1. Estrutura Viral

O HPV é um vírus não envelopado de formato icosaédrico e com aproximadamente 55 nm (FAUQUET *et al.*, 2005). O genoma do HPV é constituído de um DNA de dupla fita circular, contendo cerca de 8.000 pares de base (pb) (BURK; CHEN; VAN DOORSLAER, 2009). Esse genoma é dividido em 3 porções: uma região contendo os genes de expressão precoce (região E), uma região contendo os genes de expressão tardia (região L) e uma terceira região reguladora que é denominada de LCR ou URR (*long control region* ou *upstream regulation region*). A região E contém seis genes (E1, E2, E4, E5, E6, E7) e a região L dois genes (L1 e L2) (BURK; CHEN; VAN DOORSLAER, 2009; BERNARD *et al.*, 2010). (Figura 1.5)

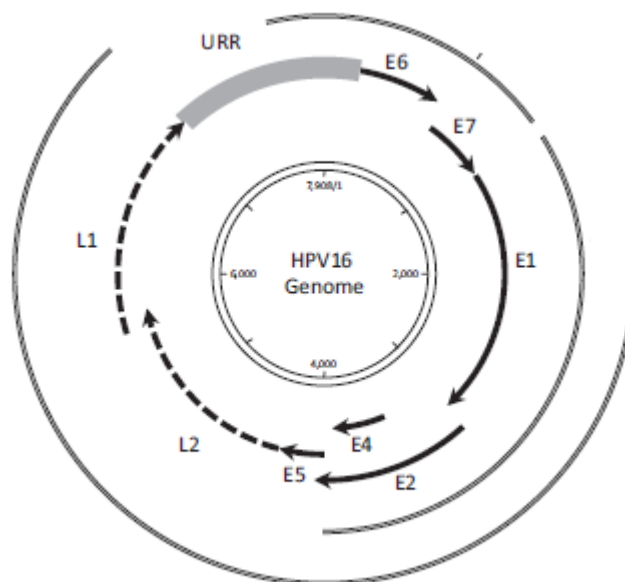


Figura 1.5 – Representação esquemática do genoma do HPV. Observam-se em setas contínuas, a região precoce (E), responsável pela síntese das proteínas não estruturais E1, E2, E4, E5, E6 e E7, em setas tracejadas, a região tardia (L), que codifica as proteínas estruturais L1 e L2, e, em cinza, a região LCR ou URR (Adaptada de BURK; CHEN; VAN DOORSLAER, 2009).

O capsídeo viral é composto por proteínas estruturais que são codificadas pelos genes de expressão tardia (L). A proteína L1 compõe a maior parte do capsídeo viral, sendo uma estrutura altamente imunogênica, servindo de base para o

desenvolvimento das vacinas atualmente disponíveis no mercado. Outra função importante da proteína L1 é a capacidade de, durante o ciclo de vida viral, sofrer mudanças estruturais que permitem, por exemplo, o encapsulamento do DNA e a maturação para um estado mais estável, possibilitando a transmissão entre dois hospedeiros (BUCK; DAY; TRUS, 2013).

A proteína L2 representa uma pequena porção do capsídeo viral. Apesar disso, possui um importante papel no encapsulamento do DNA viral promovido por L1 e no processo infeccioso (WANG; RODEN, 2013).

As proteínas codificadas pelos genes de expressão precoce (E) possuem papéis variados no ciclo de vida do vírus, estando relacionados à regulação do ciclo celular viral, ao controle da replicação do DNA viral, à transcrição do RNA viral e à regulação do ciclo celular da célula do hospedeiro. A proteína E1 é essencial para a replicação e amplificação do DNA epissomal do vírus no núcleo das células infectadas, permitindo que o mesmo utilize os mecanismos da célula hospedeira para replicar o seu genoma (BERGVALL; MELENDY; ARCHAMBAULT, 2013).

A proteína E2 é essencial para o ciclo de vida viral e tem função bem caracterizada na regulação da transcrição e iniciação da replicação do DNA do genoma viral (MCBRIDE, 2013).

A proteína E4 se acumula na célula no momento da amplificação viral, contribuindo para o sucesso desta amplificação, além de funções adicionais na liberação e/ou de transmissão do vírus (DOORBAR, 2013).

A proteína E5 atua modulando a atividade de proteínas celulares. Estudos sobre essa proteína tem tentado elucidar aspectos de interação proteína-proteína transmembrana, transdução de sinais celulares e replicação viral (DIMAIO; PETTI, 2013).

As proteínas E6 e E7 são as principais responsáveis pela transformação maligna da célula do hospedeiro, promovendo o bloqueio da apoptose, a proliferação celular e levando a instabilidade cromossômica. A proteína E6 é essencial para o processo de carcinogênese induzido pelo vírus HPV e é capaz de alterar uma gama de processos biológicos incluindo modulação da sobrevivência da célula, transcrição celular, diferenciação celular, respostas ao dano do DNA e progressão do ciclo celular (VANDE POL; KLINGELHUTZ, 2013).

A proteína E7 desempenha um papel central no ciclo de vida do HPV, tornando o ambiente celular propício à replicação viral. Esta proteína tem potente atividade



transformadora do ambiente, e, juntamente com E6, é necessária para a transformação maligna da célula do hospedeiro (ROMAN; MUNGER, 2013).

A proteína E7 tem papel na inativação da fosfoproteína nuclear retinoblastoma (pRb) que tem uma importante função na regulação do ciclo celular. O pRb, através do controle negativo da passagem da fase G1 para S, inibe genes necessários para a síntese de DNA e progressão do ciclo celular. A proteína E7 de HPVs de alto risco é capaz de mediar a degradação de pRb, perturbando o crescimento celular normal, estimulando a expressão de genes responsáveis pela divisão celular (MUNGER *et al.*, 2004; MIRABELLO *et al.* 2017; HARDEN; MUNGER, 2017).

A proteína E6 tem um papel complementar a de E7 e são expressas de forma simultânea. O processo de apoptose é impedido pela atividade da proteína E6, que vai levar a baixa expressão de p53. Essa baixa expressão faz com que p53 deixe de atuar nos genes envolvidos no reparo de DNA ou na indução da apoptose, o que favorece a carcinogênese (MUNGER *et al.*, 2004; HARDEN; MUNGER, 2017).

### **1.2.2. Classificação**

O HPV é um vírus que pertence à família *Papillomaviridae* (FAUQUET *et al.*, 2005). Este vírus é classificado em gênero, espécie, tipo e linhagem pelas diferenças genômicas em determinadas regiões do genoma viral, especificamente na região do gene *L1* que é a região mais conservada do HPV (DE VILLIERS *et al.*, 2004; IARC 2007; BERNARD *et al.*, 2010; BERNARD, 2013). Os gêneros são diferenciados entre eles com variações genômicas superiores a 40% e as espécies com variações em torno de 30% do genoma viral na região de L1 (HO *et al.*, 1993; DE VILLIERS *et al.*, 2004).

Os HPVs são classificados em cinco gêneros: alpha-papilomavírus, beta-papilomavírus, gama-papilomavírus, mu-papilomavírus e nu-papilomavírus conforme apresentados na figura 1.6 (DE VILLIERS, 2013; BZHALAVA; EKLUND; DILLNER, 2015).

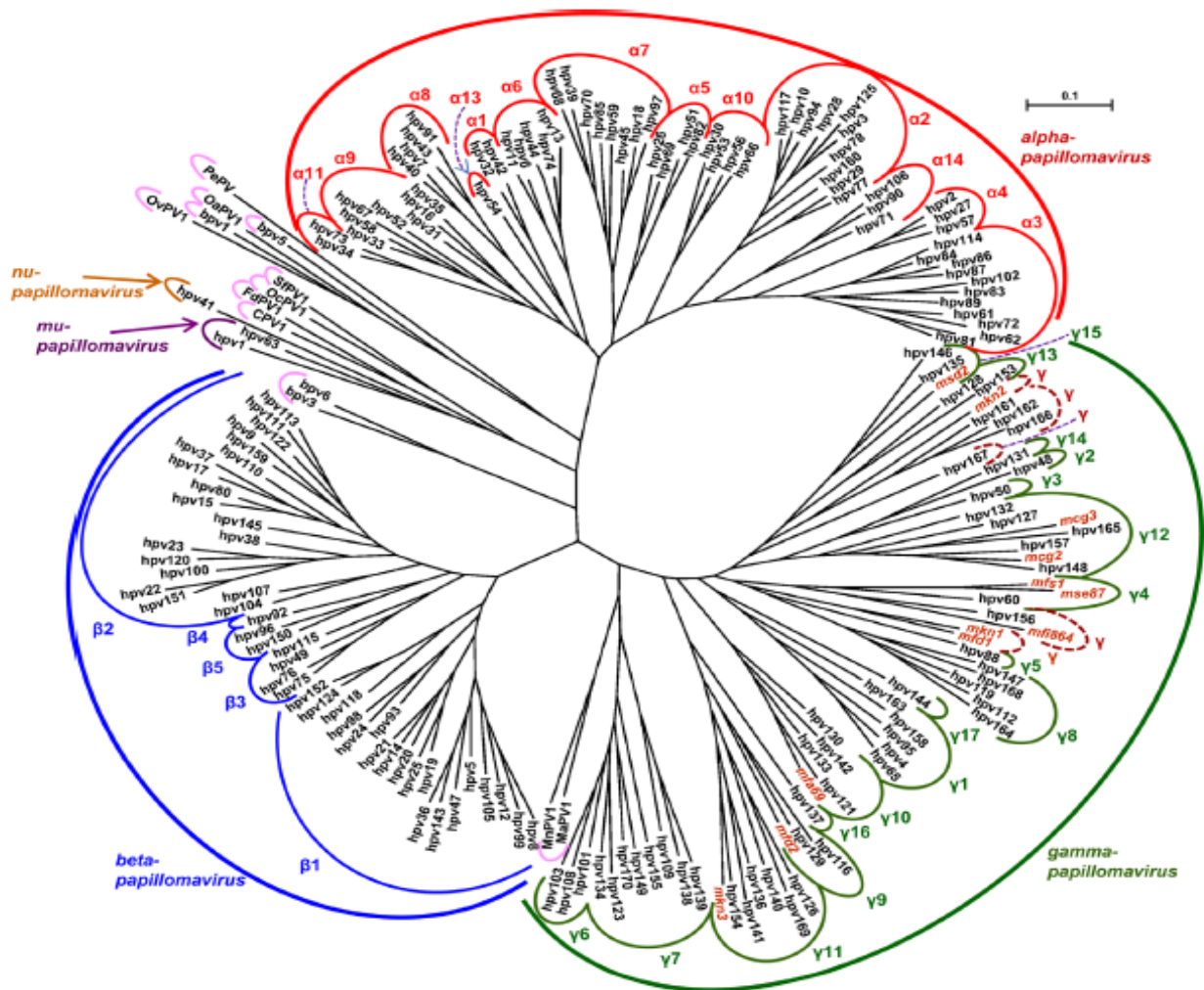


Figura 1.6 – Árvore filogenética do HPV (Adaptado de DE VILLIERS, 2013).

Estes gêneros são agrupados de acordo com a estrutura do genoma viral e pelo tropismo do vírus com determinados tecidos humanos (DE SANJOSÉ *et al.*, 2018). Os HPVs do gênero alfa-papilomavírus estão associados às lesões em mucosas, incluindo a região anogenital, e os demais gêneros infectam principalmente as regiões cutâneas do ser humano (DE VILLIERS *et al.*, 2004).

### 1.2.3. Genótipos

Os genótipos virais do HPV diferem entre si com variações no genoma viral em L1 de aproximadamente 10% (IARC, 2007). Os genótipos mais associados à patogênese dos cânceres genitais são pertencentes ao gênero alfa-papilomavírus. Os HPVs das espécies alpha-5, alpha-7 e alpha-9 são os mais frequentemente relacionados ao câncer do colo do útero (IARC, 2007; DE VILLIERS, 2013).

Além da classificação filogenética, os HPVs também são classificados de acordo com seu potencial oncogênico, ou seja, o risco de progressão para o câncer. Os HPVs de alto risco oncogênico estão mais frequentemente associados ao risco de desenvolvimento de CCU, sendo considerados os principais causadores das neoplasias cervicais em todo o mundo (MUÑOZ *et al.*, 2003).

Existem evidências suficientes para considerar doze tipos de HPVs como oncogênicos (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59) (BOUVARD *et al.*, 2009). O HPV16 é o que exhibe maior potencial oncogênico (GRAVITT, 2011; SCHIFFMAN; WENTZENSEN, 2013). Oito tipos são considerados possível ou provavelmente oncogênicos (HPV26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 e 82). Há ainda um terceiro grupo composto por tipos de HPV considerados de baixo risco ou risco oncogênico desconhecido, cujos principais são os HPV6 e 11 (BOUVARD *et al.*, 2009).

Também é comum a detecção de mais de um genótipo de HPV e isto é conhecido como múltipla infecção. É mais comumente encontrada em mulheres mais jovens, com início mais precoce da vida sexual e naquelas com maior número de parceiros sexuais (THOMAS *et al.*, 2000; ROUSSEAU *et al.*, 2003; CHATURVERDI *et al.*, 2011). O papel da múltipla infecção na carcinogênese é incerto. Alguns estudos demonstram que a múltipla infecção está associada a um maior risco oncogênico no CCU (TROTIER *et al.*, 2006; CHATURVERDI *et al.*, 2011; SENAPATI, *et al.*, 2017), entretanto, outros estudos não evidenciaram essa associação (WENTZENSEN, *et al.*, 2014).

#### **1.2.4. Linhagens do HPV16**

As linhagens dos tipos de HPV vêm sendo definidas através da diferença de aproximadamente 1,0% entre os genomas completos do mesmo genótipo do HPV (DE VILLIERS *et al.*, 2004; CHEN *et al.*, 2005). Assim como os tipos de HPV, as diferentes linhagens também parecem apresentar capacidades carcinogênicas distintas. Estudos têm demonstrado que linhagens específicas de genótipos dos HPVs oncogênicos estão associadas a riscos distintos para o desenvolvimento da LIAG (XI *et al.*, 2007; ORTIZ-ORTIZ *et al.* 2015) e do CCU (BURK *et al.*, 2003; ORTIZ-ORTIZ *et al.* 2015; KUKIMOTO; MURAMATSU, 2015).

Essas linhagens foram inicialmente nomeadas de acordo com a sua prevalência geográfica. No caso do HPV16, elas foram classificadas em cinco grupos: Européia (EUR), Asiática (As), Asiática-americana (AA), Africana 1 (Af1) e Africana 2 (Af2)

(HO *et al.*, 1993; YAMADA *et al.*, 1997; ARIAS-PULIDO *et al.*, 2005; CORNET *et al.*, 2012). Em 2013, Burk, Harari e Chen propuseram uma nova classificação para todos os HPVs com base na diferença de sequências do genoma completo do vírus, onde as diferentes linhagens (exemplo: A/B/C/D) e as sublinhagens (A1/A2/A3/A4) passam a ser identificadas por letras e números e não mais por regiões geográficas (BURK; HARARI; CHEN, 2013). As linhagens EUR e As passaram a ser denominadas de linhagem A, a linhagem Af1 denominada de linhagem B, a linhagem Af2 denominada de linhagem C e a linhagem AA denominada de linhagem D (BURK; HARARI; CHEN, 2013).

A figura 1.7 demonstra de forma esquemática a classificação de Burk, Harari e Chen (2013) com atualizações de sublinhagens do HPV16 de Mirabello *et al.* (2016) e de Mirabello *et al.* (2017), fazendo a correlação entre as classificações geográficas e a alfanumérica. (BURK; HARARI; CHEN, 2013; MIRABELO *et al.*, 2016; MIRABELO *et al.*, 2017; MIRABELO *et al.*, 2018).

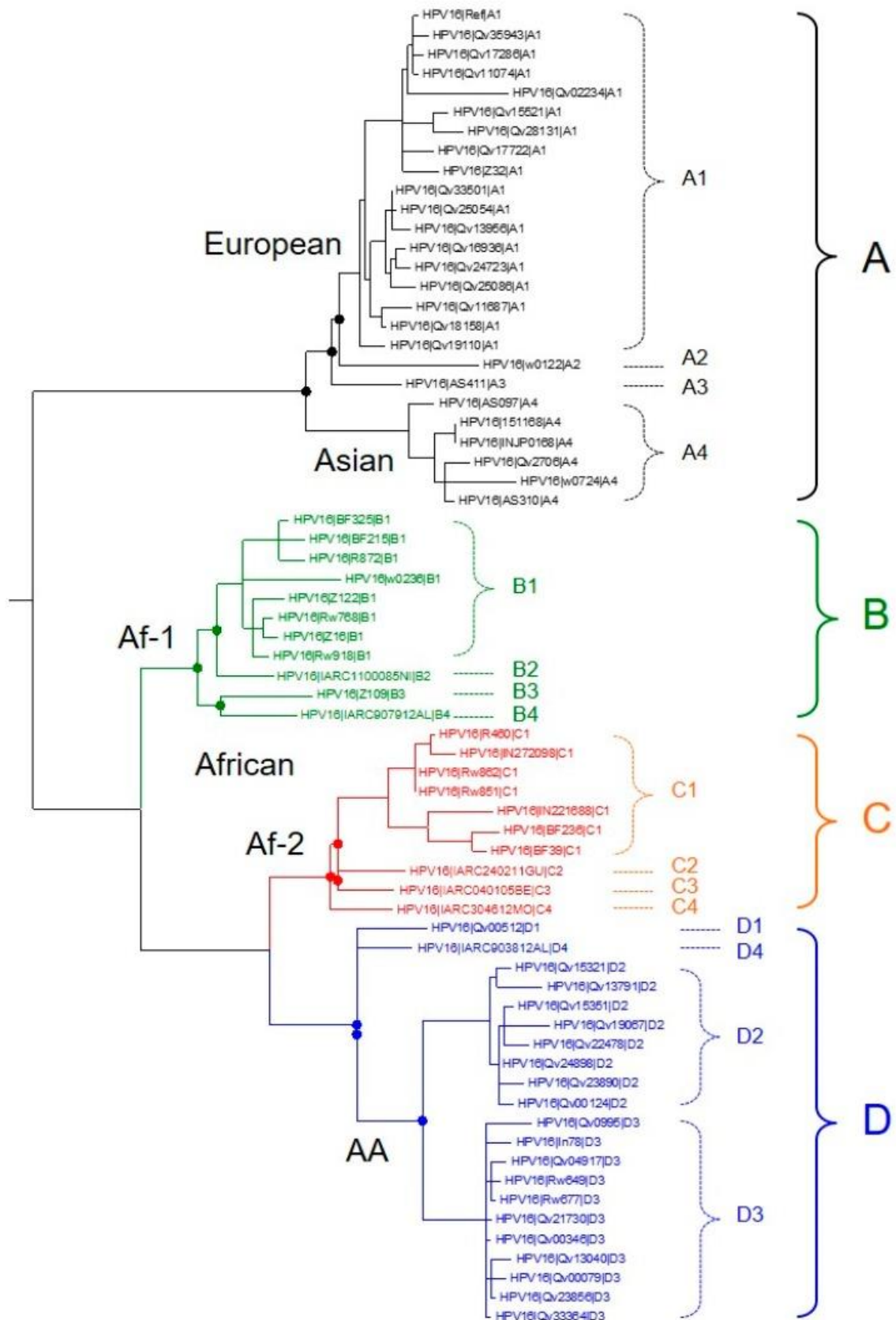


Figura 1.7 – Árvore filogenética da linhagem do HPV16. **AA**: Linhagem Asiática-Americana do HPV16; **Af1**: Linhagem Africana-1 do HPV16; **Af2**: Linhagem Africana-2 do HPV16; **Asian**: Linhagem Asiática do HPV16; **African**: Linhagem Africana do HPV16; **European**: Linhagem Europeia do HPV16. (MIRABELO *et al.*, 2018).

As linhagens mais estudadas são as do HPV16, por este ser o HPV mais prevalente na população de mulheres com CCU (DE SANJOSÉ *et al.* 2010; LI *et al.* 2011). Nos estudos sobre o HPV16, tem sido descrito que as linhagens não europeias são mais patogênicas (SICHERO *et al.*, 2007; BURK; HARARI; CHEN, 2013), e apresentam maior taxa de persistência viral quando comparadas às europeias (VILLA *et al.*, 2000; SCHIFFMAN *et al.*, 2010). Também foi evidenciada uma maior associação das linhagens não europeias do HPV16 com as LIAGs (SICHERO *et al.*, 2007; FREITAS *et al.*, 2014) e com o CCU (JUNES-GILL *et al.*, 2008). A linhagem asiático-americana foi mais associada com os adenocarcinomas (TORNESSELLO *et al.*, 2011).

Estudos realizados na América do Norte, na América Latina e na Ásia, demonstraram um padrão mais claro do risco associado à infecção por linhagens do HPV16. As linhagens não europeias, quando comparadas com as linhagens europeias, mostraram risco de associação 2 a 9 vezes maior com o CCU e com a LIAG (HILDESHEIM; WANG, 2002).

Estudos mais recentes têm demonstrado que a linhagem D do HPV16, especialmente as sublinhagens D2 e D3, parecem estar mais associada a LIAG e ao CCU quando comparada com as outras linhagens (MIRABELO *et al.*, 2016; MIRABELO *et al.*, 2018).

No entanto, essas associações não parecem ser as mesmas nas diferentes populações de mulheres no mundo (OLIVEIRA; LEVI, 2016). A ocorrência de polimorfismos principalmente de E6 e E7 podem causar mudanças significativas no resultado das infecções por HPV e subseqüentes alterações do transcriptoma viral e do hospedeiro propensas a conduzir a carcinogênese (JACKSON *et al.*, 2016). Além disso, tem sido sugerido que algumas linhagens possam fugir do controle imunológico do hospedeiro, sofrendo possivelmente influências de seleção imune (OLIVEIRA; LEVI, 2016).

#### **1.2.5. Epidemiologia dos genótipos do HPV**

A distribuição da prevalência dos genótipos de HPV na população humana varia de acordo com a região geográfica em que o estudo é realizado e também de acordo com a presença ou ausência de lesões cervicais (SMITH *et al.*, 2007).

A prevalência mundial de HPV, segundo os principais estudos sobre o tema, está entre 10% e 11,7% nas pacientes com exame citológico normal (CLIFFORD *et al.* 2005; CASTELLSAGUÉ *et al.* 2007; DE SANJOSÉ *et al.* 2007; BRUNI *et al.*

2010), em torno de 85% nas pacientes com LIAG (CASTELLSAGUÉ *et al.* 2007; SMITH *et al.* 2007) e entre 87% a 91% nas pacientes com CCU (CLIFFORD *et al.* 2005; CASTELLSAGUÉ *et al.* 2007; DE SANJOSÉ *et al.* 2010; LI *et al.* 2011).

Na citologia normal a prevalência de HPV varia entre 5% e 14% na Europa, entre 9,4% e 13,6% na Ásia, entre 21,1% e 22,1% na África, entre 12,3% e 35,4% na América Latina e entre 4,7% e 11,3% na América do Norte. O HPV16 é o genótipo mais frequentemente encontrado no mundo exceto no leste africano e no Japão, onde encontramos uma maior prevalência do HPV52. (DE SANJOSÉ *et al.* 2007; BRUNI *et al.* 2010).

Nas mulheres com LIAG a prevalência do HPV é de 78% no continente asiático, de 85% no continente africano e na América Latina, de 86% na América do Norte e de 88% no continente Europeu. O HPV16 é o genótipo mais frequentemente encontrado nessa população (CASTELLSAGUÉ *et al.* 2007; SMITH *et al.* 2007).

Na população com CCU a prevalência de HPV varia entre 86% e 88,9% na Europa, entre 86% e 90,6% na Ásia, entre 79% e 94,2% na África, entre 82% e 91,1% na América Latina e entre 86% e 91% na América do Norte. O HPV16 e o HPV18 são os genótipos mais frequentemente encontrados na população com CCU (SMITH *et al.*, 2007; DE SANJOSÉ *et al.* 2010; LI *et al.* 2011).

Uma meta-análise com dados da América Latina demonstrou dados semelhantes aos da literatura mundial com uma prevalência de infecção pelo HPV de 82,5% na LIAG e de 89% no CCU. O HPV16 foi o genótipo mais encontrado na América Latina (CIAPPONI *et al.* 2011).

Para o Brasil, o estudo de Castellsagué *et al.* (2007) mostrou a seguinte distribuição de frequência dos tipos de HPV no CCU: HPV16 (55,3%); HPV18 (14,1%); HPV33 (4,6%); HPV31 (4,0%) e HPV35 (3,8%) e na LIAG: HPV16 (40,6%); HPV58 (8,4%); HPV31 (6,5%); HPV33 (4,5%) e HPV45 (3,3%) (CASTELLSAGUÉ *et al.*, 2007).

Estudos de prevalência realizados por pesquisadores estimaram a frequência dos genótipos do HPV nas diferentes regiões do Brasil. Uma pesquisa realizada no estado do Rio Grande do Norte (na região Nordeste) demonstrou uma prevalência de HPV de 82,4% na LIAG e de 91,9% no CCU. O HPV16 foi o genótipo mais frequente com uma taxa de prevalência de 61,8% nas mulheres com LIAG e 64,9% nas mulheres com CCU. Entretanto, o genótipo em segundo lugar de frequência na LIAG e no CCU foi o HPV58 (FERNANDES *et al.*, 2010). Dados do estado de São Paulo, também demonstram uma maior prevalência de HPV16 (77,6%) nas

mulheres com câncer do colo do útero seguido do HPV18 (12,3%), do HPV31(8,8%), do HPV33 (7,1%) e do HPV35 (5,9%) (DE OLIVEIRA *et al.*, 2013).

Um estudo recente realizado por Almeida *et al.* (2017) avaliou a distribuição dos genótipos de HPV no CCU em dois estados de diferentes regiões do país: no estado do Rio de Janeiro (na região Sudeste) e no estado do Pará (na região Norte). Neste estudo foi observado que o genótipo mais frequente foi o HPV16 em ambas as regiões (61,8% no Rio de Janeiro e 62,1% no Pará). O HPV 18 ocupou o segundo lugar também em ambas as regiões (14% no Rio de Janeiro e 10,9% no Pará). Ocuparam as posições seguintes, com pequenas variações de frequência, os seguintes tipos de HPV: 31, 33, 35 e 45 (DE ALMEIDA *et al.*, 2017).

A prevalência da múltiplas infecções também não é uniforme nos diferentes estudos. Essa prevalência foi de 22,6% (SENAPATI, *et al.*, 2017) na Índia, 42,3% na Costa Rica (CHATURVERDI *et al.*, 2011) e 75,3% no México (GALLEGOS-BOLAÑOS, J., *et al.*, 2017). Em estudos brasileiros foi observado uma prevalência de múltipla infecção foi de 9% no Rio Grande do Norte (FERNANDES *et al.*, 2010) e 24% em São Paulo (DE OLIVEIRA *et al.*, 2013).

Em Pernambuco os estudos de prevalência dos tipos de HPV apresentam algumas limitações, dentre elas, o pequeno número de casos de CCU. Os tipos mais prevalentes no CCU são o HPV16 e o HPV18 (LORENZATO *et al.*, 2000; BALDEZ DA SILVA *et al.*, 2009). Nos estudos com LIAG o HPV16 é o mais prevalente. Os demais tipos de HPV também encontrados nas LIAGs são o HPV18, HPV31 e HPV33 e estes variam em ordem de frequência de acordo com o estudo (DE LIMA JÚNIOR *et al.*, 2011; CHAGAS *et al.*, 2015; SANTOS *et al.*, 2016). Nos estudos em citologia normal, os dois tipos mais prevalentes foram o HPV16 e o HPV31 (BALDEZ DA SILVA *et al.*, 2012; CHAGAS *et al.*, 2015).

#### **1.2.6. Epidemiologia das linhagens do HPV16**

A prevalência das linhagens do HPV16 não é a mesma nos cinco continentes (YAMADA *et al.*, 1997). Estudo realizado pela IARC utilizando amostras de 27 países mostrou diferentes distribuições geográficas dessas linhagens (Figura 1.8). A linhagem europeia (linhagem A) foi distribuída nos diversos continentes. A linhagem asiática (linhagem A4) predominou no leste asiático e as linhagens africanas (linhagem B e linhagem C) no continente africano. A linhagem asiático-americana (linhagem D) esteve predominante nas Américas (CORNET *et al.*, 2012).



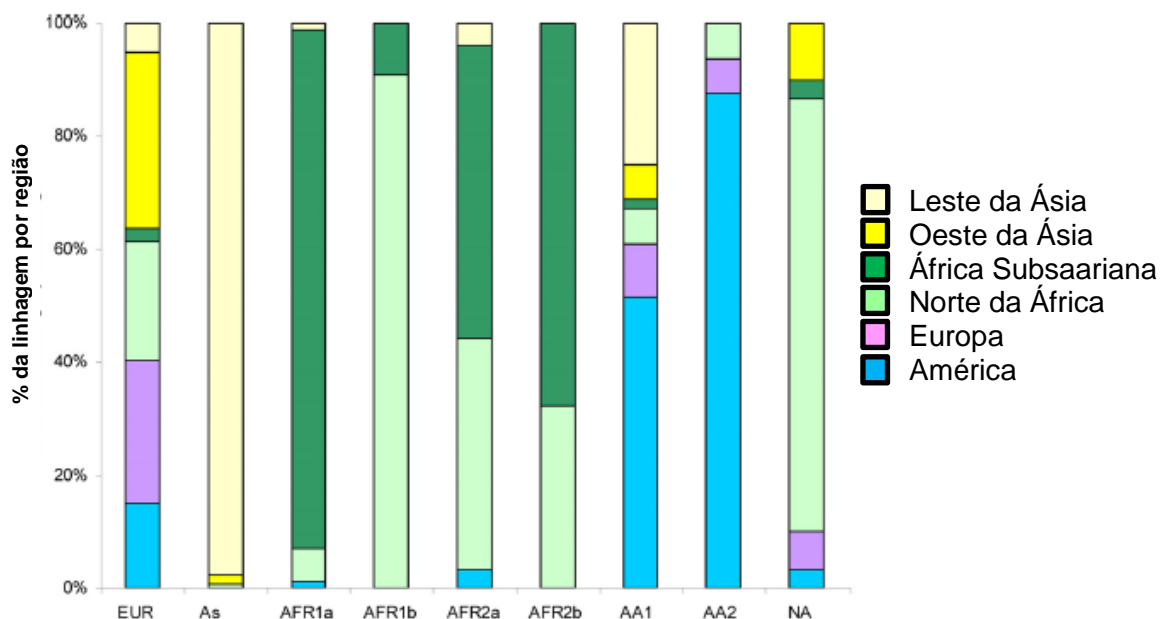


Figura 1.8 – Distribuição das linhagens do HPV16 por região do mundo. **AA**: Linhagem Asiática-Americana do HPV16; **Af1**: Linhagem Africana-1 do HPV16; **Af2**: Linhagem Africana-2 do HPV16; **As**: Linhagem Asiática do HPV16; **EUR**: Linhagem Europeia do HPV16; **NA**: Não avaliada. (Adaptado de CORNET *et al.*, 2012)

Outros estudos descreveram as prevalências das linhagens do HPV16 nas diferentes regiões do mundo. No continente asiático, a linhagem europeia prevaleceu na Índia (GOKHALE *et al.*, 2014) enquanto que, em Taiwan, a linhagem asiática foi a mais prevalente (CHANG *et al.*, 2013). No continente europeu, estudos demonstraram uma maior prevalência da linhagem europeia (BURRONI *et al.*, 2013; CORNET *et al.*, 2013). Na América Latina, estudos realizados em diferentes regiões do México evidenciaram uma maior prevalência da linhagem asiático-américa no Norte do país e da linhagem europeia no Sul do país (CALLEJA-MACIAS *et al.*, 2004; ORTIZ-ORTIZ *et al.*, 2015).

Os dados de prevalência das linhagens do HPV16 para o Brasil também não são uniformes nas diversas regiões do país. Na região Norte do Brasil, um estudo no estado do Amazonas, foi demonstrado uma maior prevalência das linhagens asiático-americana e asiática sobre a linhagem europeia do HPV16 (CASTRO *et al.*, 2011). Entretanto, dados do estado do Pará mostrou uma maior prevalência da linhagem europeia (44,4%) sobre a linhagem asiático-americana (33,3%) nas LIAGs e uma maior prevalência da linhagem asiático-americana (46,0%) sobre a linhagem europeia (41,3%) no CCU (JUNES-GILL *et al.*, 2008). Estudo realizado por Pontes (2016) realizado no estado do Pará em mulheres com CCU mostrou um maior

predomínio da linhagem A (59,0%) sobre a linhagem D (35,6%) (PONTES, 2016). Ao contrário do que foi observado, na região Norte, onde a prevalência da linhagem asiático-americana foi alta, um estudo no estado do Rio Grande do Sul em mulheres com LIAG, encontrou 88% de linhagem europeia contra 10% de linhagem asiático-americana. (DE OLIVEIRA *et al.*, 2017)

No estado do Espírito Santo, um estudo com mulheres com LIAG revelou uma maior prevalência das linhagens não europeia sobre as europeias. Uma crítica a este estudo foi o pequeno número de participantes (FREITAS *et al.*, 2014). Um outro estudo com uma população maior realizado no Rio de Janeiro demonstrou uma maior prevalência da linhagem A (57,4%) sobre a linhagem D (25,5%) nas mulheres portadoras de CCU (VIDAL *et al.*, 2016).

Estudos sobre as prevalências das linhagens do HPV16 no Nordeste do Brasil são escassos. Nos estados de Alagoas e Sergipe, um estudo em mulheres com LIAG demonstrou uma maior prevalência da linhagem A (63,6%) sobre a linhagem D (33,4%) (GURGEL *et al.*, 2015). Em Pernambuco, há poucos dados sobre as linhagens dos HPVs. Chagas *et al.* (2013) descreveram as linhagens do HPV31 (CHAGAS *et al.*, 2013), entretanto, não há dados sobre linhagens do HPV16.

O estudo da prevalência dos genótipos do HPV é de fundamental importância para o monitoramento dos HPVs circulantes após introdução da vacina no Programa Nacional de Imunização. O Brasil apresenta grande heterogeneidade em seus aspectos socioeconômicos e culturais e o conhecimento sobre a prevalência dos genótipos de HPV nas diversas regiões do país permitirá a adoção de medidas de ajustes na implementação das políticas de saúde, ampliando benefícios à população.

Este estudo visa ser o ponto inicial de monitoramento da prevalência do HPV em mulheres com LIAG e com CCU no estado de Pernambuco no momento em que as políticas de vacinação foram implantadas no Brasil.

Outro dado relevante desse estudo é a análise da distribuição de frequências das linhagens do HPV16. Alguns estudos têm demonstrado uma maior associação de algumas linhagens às LIAGs e ao CCU do que outras linhagens (HILDESHEIM; WANG, 2002; MIRABELO *et al.*, 2016; MIRABELO *et al.*, 2018). No entanto, há poucos dados ainda publicados na literatura sobre este tema. Além disso, no estado de Pernambuco, não temos estudos de prevalência das linhagens do HPV16.

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo geral**

Analisar as características genótípicas do HPV nas lesões intraepiteliais de alto grau (LIAG) e no câncer do colo do útero (CCU), bem como descrever as características clínicas e epidemiológicas dessas mulheres atendidas em centros de referência oncológica do estado de Pernambuco.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Descrever o perfil epidemiológico da população do estudo;
- Descrever a frequência dos principais fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento do câncer do colo do útero;
- Descrever o estadiamento clínico e a classificação histopatológica no momento do diagnóstico nas mulheres com câncer do colo do útero;
- Estimar a prevalência dos genótipos oncogênicos de HPV;
- Estimar a prevalência das linhagens de HPV16;
- Comparar as diferenças de frequência das linhagens do HPV16 nas lesões intraepiteliais de alto grau e no câncer do colo do útero.

### **3. Método**

#### **3.1. Desenho do estudo**

Estudo transversal observacional analítico de base hospitalar. Este estudo faz parte de um projeto multicêntrico desenvolvido em três capitais brasileiras: Rio de Janeiro, Belém e Recife. Os dados apresentados nesta tese são relativos a capital Recife.

#### **3.2. Período do estudo**

O estudo foi desenvolvido no período de dezembro de 2013 até maio de 2018. O período de coleta foi de julho de 2014 a dezembro de 2016.

#### **3.3. Local do estudo**

Ambulatórios de oncoginecologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) e do Hospital do Câncer de Pernambuco (HCP), ambos localizados na cidade de Recife-PE. Os locais de estudo foram escolhidos com base no volume total de atendimentos de casos de CCU registrados no Registro Hospitalar de Câncer (RHC) dos Centros de Assistência em Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e das Unidades de Assistência em Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) do estado de Pernambuco nos anos que antecederam o início do projeto. Foram selecionadas as duas instituições que tinham maior representatividade no atendimento oncológico do estado e apresentavam um maior número de casos/ano. As duas instituições eram responsáveis por 2/3 dos atendimentos de CCU do estado de Pernambuco.

#### **3.4. População do estudo**

Mulheres encaminhadas aos ambulatórios de oncoginecologia do IMIP e do HCP com alterações compatíveis com lesões intraepiteliais de alto grau (LIAG) ou câncer do colo do útero (CCU).

#### **3.5. Amostra**

A amostra deste estudo foi de conveniência e incluiu mulheres atendidas pela primeira vez nos ambulatórios de oncoginecologia do IMIP e do HCP que traziam resultado de exame citopatológico do colo do útero apresentando alterações compatíveis com LIAG ou CCU. Estas mulheres eram identificadas antes do primeiro

atendimento pelas enfermeiras entrevistadoras que participavam do projeto. Durante o período de coleta do estudo, estas enfermeiras estiveram presentes de segunda-feira a sexta-feira durante os turnos de atendimento nas duas instituições onde o projeto foi realizado para captação das mulheres participantes do estudo. Para os dados desta tese a amostra representou as mulheres que tiveram confirmação histopatológica de LIAG ou CCU e preencheram os critérios para seleção da amostra abaixo listados (vide item 3.6).

### **3.6. Critérios e procedimentos para seleção da amostra**

#### **3.6.1. Critérios de inclusão**

- Mulheres com alteração colpocitológica compatível com LIAG ou CCU;
- Idade igual ou maior que 18 anos;
- Ausência de tratamento oncológico prévio para o CCU (cirurgia oncológica, radioterapia e/ou quimioterapia).

#### **3.6.2. Critérios de exclusão**

- Mulheres com dificuldade de compreensão para responder o questionário;
- Mulheres pertencentes a populações especiais (indígenas);
- Laudo histopatológico não compatível com LIAG ou CCU.

### **3.7. Desenvolvimento e organização do trabalho de campo**

A equipe de pesquisa contatou a direção do IMIP e a direção do HCP para propor a realização de um braço do projeto multicêntrico âncora em cada uma das instituições. Em seguida foram agendadas reuniões para apresentação do projeto aos serviços de oncoginecologia de ambos os hospitais. Nessas reuniões o projeto foi discutido com membros das chefias dos serviços e dos ambulatórios bem como com o corpo clínico de cada instituição. Nesta ocasião, os profissionais de saúde foram convidados a participar ou colaborar com o projeto.

Após a aceitação de cada unidade, o projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) (vide item 4.13) e após sua aprovação, foi aberto um edital de convocação de enfermeiras para treinamento da aplicação dos questionários epidemiológicos, supervisão, codificação e monitoramento da qualidade do material coletado. O questionário epidemiológico utilizado foi o mesmo do projeto principal aplicado em outros centros participantes.

Um treinamento ministrado pela equipe da Divisão de Pesquisa Populacional do INCA foi realizado nas instalações do IMIP para seleção das profissionais que participariam do trabalho de campo nos dois hospitais. Ao término deste treinamento, foram selecionadas duas enfermeiras como entrevistadoras, uma como supervisora e uma outra como responsável pelo controle de qualidade do material coletado (crítica das informações coletadas nos instrumentos de coleta de dados, fluxo e armazenamento de todo o material da pesquisa, bem como confirmação de diagnósticos).

A seleção e o treinamento do técnico de laboratório foram realizados pela chefia do Laboratório de Pesquisa Translacional do IMIP em colaboração com a equipe do Laboratório de Genética do INCA.

A responsabilidade de recolher e transportar as amostras para armazenamento das amostras no IMIP era das enfermeiras de pesquisa que entregavam diariamente após o término das coletas, o material biológico ao técnico de laboratório que se responsabilizava pelo armazenamento deste material.

Para colaborar com a pesquisa, oito médicos convidados (cinco médicos do IMIP e três médicos do HCP) aceitaram colaborar e participar da coleta de material biológico nos ambulatórios de ginecologia do IMIP e do HCP.

As Superintendências de Ensino e Pesquisa de ambas as instituições cederam espaço de escritório para o armazenamento dos questionários e dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O levantamento do diagnóstico histológico e do estágio da doença foi realizado através de pesquisa em prontuário pelo pesquisador responsável pelo estudo. Coube também ao pesquisador principal toda a responsabilidade de controle, monitoramento e gerenciamento desta pesquisa, participando de forma ativa de todas as suas etapas desde a elaboração, execução de trabalho de campo e das etapas de laboratório, bem como, armazenamento, controle e análise dos dados.

### **3.8. Controle de qualidade do estudo**

O controle de qualidade do estudo foi realizado através de críticas ao instrumento de coleta de dados (questionário), visitas periódicas de auditoria, dupla digitação de questionários e análise de consistência dos dados.

As críticas as informações registradas nos questionários foram realizadas pelas enfermeiras entrevistadoras. Estas críticas eram debatidas em reuniões periódicas quinzenais com o pesquisador principal e toda equipe local envolvida no trabalho. As

inconsistências ou informações incompletas eram identificadas e as participantes eram contatadas por telefone para preenchimento adequado das informações.

As equipes da Divisão de Pesquisa Populacional e do Programa de Genética, ambas da Coordenação de Pesquisa e Educação do INCA, realizaram auditorias trimestrais regulares junto às equipes de pesquisa de Recife durante todo período do estudo de forma a garantir a qualidade do trabalho de campo e de laboratório, além de ajustes na logística do fluxo.

Para controle da qualidade do processo de digitação das informações contidas nos instrumentos de coleta de dados foi realizado dupla digitação em 20% dos questionários. Nesta etapa não foram identificadas diferenças significativas entre os dois bancos digitados.

Os dados foram submetidos à análise de consistência a fim de verificar incongruência de informações relacionadas. Essa análise de consistência foi realizada pelo pesquisador principal e pelos estatísticos da Divisão de Pesquisa Populacional do INCA. As informações inconsistentes identificadas foram corrigidas através de revisão do questionário e/ou contato telefônico com a participante do estudo.

### **3.9. Coleta de dados**

#### **3.9.1. Coleta de dados epidemiológicos**

A coleta dos dados epidemiológicos foi realizada através da aplicação de um questionário padronizado e já utilizado nos outros centros participantes do projeto. Sua aplicação foi realizada por enfermeiras de pesquisa treinadas, sob a forma de entrevista face a face, contendo perguntas sobre características sociodemográficas, características gineco-obstétricas, hábitos de vida e informações sobre conhecimento e acesso aos exames preventivos e diagnósticos para o CCU. As informações relativas ao estadiamento clínico e ao diagnóstico histopatológico foram coletadas nos prontuários.

#### **3.9.2. Coleta do material biológico**

A coleta do material biológico foi feita por biópsia do colo do útero com uma pinça saca-bocado para a retirada de um fragmento medindo aproximadamente 0,5 x 0,5 x 0,5 cm. Estes procedimentos foram realizados por médicos dos serviços de oncoginecologia dos centros participantes e o material foi armazenado para

realização posterior da genotipagem do HPV e da análise da linhagem do HPV16. No momento da coleta, o profissional que realizava o procedimento avaliava a lesão e quando possível eram coletados dois fragmentos: um para realização do histopatológico e outro para genotipagem do HPV. Em lesões pequenas, apenas um fragmento era coletado e em seguida seccionado em duas metades de tamanhos semelhantes e posteriormente enviados para o serviço de anatomia patológica e para genotipagem do HPV.

### **3.10. Procedimento para captação e acompanhamento dos participantes**

As mulheres atendidas nos ambulatórios do IMIP e do HCP elegíveis para o estudo foram convidadas a participar do mesmo. As que aceitaram colaborar com estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Em seguida, essas mulheres foram entrevistadas por enfermeiras treinadas pela equipe de pesquisa. Após a aplicação do questionário, durante o atendimento clínico em sala com mesa apropriada para exame ginecológico, era realizada a coleta de um fragmento da lesão do colo do útero por um médico ginecologista colaborador do projeto. Após a liberação do resultado histopatológico definitivo pelo serviço de anatomia patológica das instituições participantes, as mulheres com LIAG ou CCU foram incluídas no estudo, prosseguindo com a genotipagem do HPV. Os fragmentos de biópsia das mulheres que apresentaram genótipos de HPV16 foram submetidos a novas etapas de laboratório para determinar as linhagens intratipo deste tipo de HPV.

A figura 3.1 resume o procedimento para captação dos pacientes e a descrição das várias etapas do estudo.



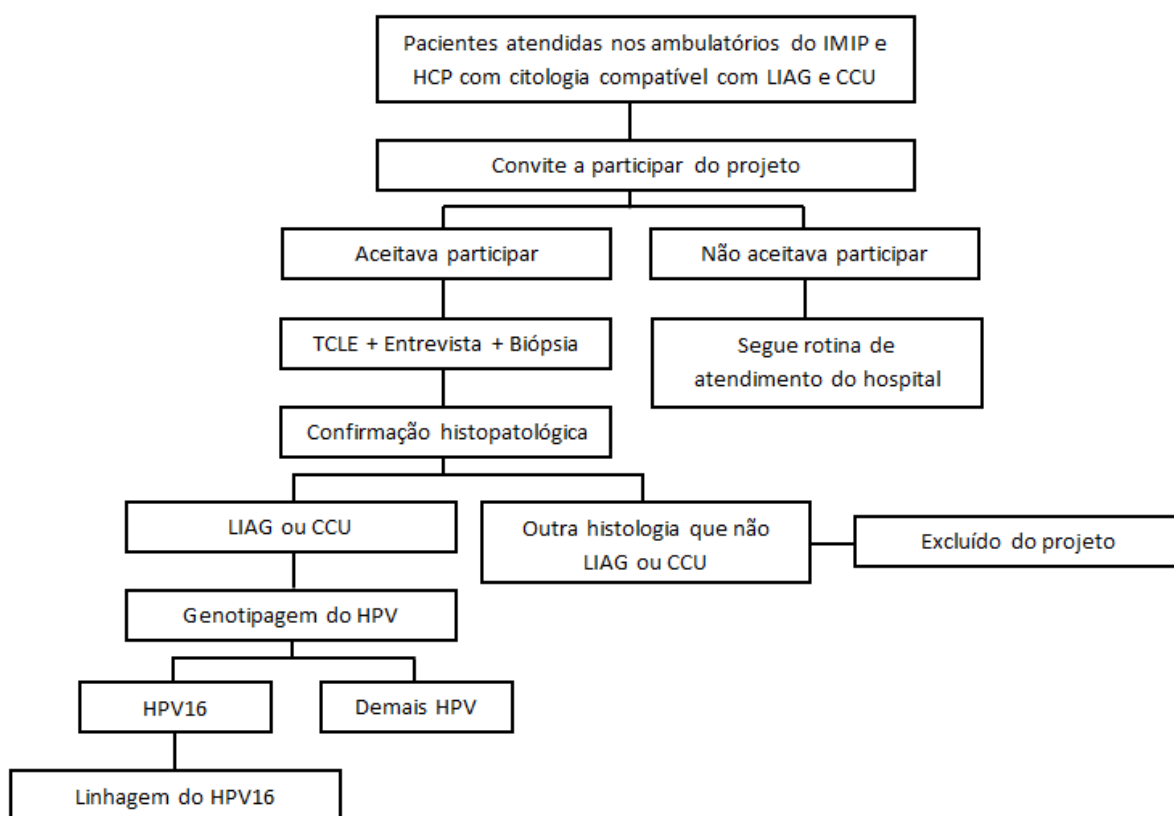


Figura 3.1 – Fluxograma do procedimento de captação dos pacientes e a descrição das etapas do estudo.

### 3.11. Definição de termos e variáveis

#### 3.11.1. Definição dos termos

- **Lesões intraepiteliais de alto grau:** Compreendem as lesões citológicas de alto grau (LIAG) e as lesões histológicas de alto grau (NIC II e NIC III).
- **Câncer do colo do útero:** Neoplasia invasiva do colo do útero.
- **Genótipo viral do HPV:** Definido a partir da diferença nas sequências de bases nitrogenadas que permitem identificar o tipo do HPV.

#### 3.11.2. Definição das variáveis epidemiológicas

##### 3.11.2.1. Variáveis sociodemográficas

- **Idade:** Variável numérica discreta expressa em anos completos no dia da entrevista referente à idade registrada no prontuário e conferida pelo documento de identidade. Foi categorizada em cinco grupos etários: de 18 a 24 anos, 25 a 39 anos, 40 a 49 anos, 50 a 59 anos e acima de 60 anos.

- **Cor/Raça:** Variável categórica nominal referente à autodenominação que a participante atribuiu a sua cor no momento da entrevista, segundo a classificação do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Foi categorizada em quatro grupos: branco, pardo, negro e outras.
- **Escolaridade:** Variável categórica ordinal referente ao número de anos de estudo completos declarados no momento da aplicação do questionário. Foi categorizada em três grupos: até três anos de estudo, de quatro a sete anos de estudo e oito ou mais anos de estudo.
- **Local de residência:** Variável categórica nominal referente ao local onde a mulher residia no momento da entrevista. Foi categorizada em seis grupos de acordo com a região do estado onde a mulher residia: Região Metropolitana do Recife, Região da Zona da Mata Pernambucana, Região do Agreste Pernambucano, Região do Sertão Pernambucano, Região do São Francisco Pernambucano e outros estados.
- **Atividade remunerada:** Variável dicotômica referente à situação de trabalho com renda no momento da entrevista. Foi categorizada em dois grupos: sim (tem atividade remunerada) e não (não tem atividade remunerada).
- **Renda média domiciliar per capita:** Variável categórica ordinal referente à renda média domiciliar por pessoa. Foi calculada através da renda familiar mensal dividida pelo número de pessoas que dependem economicamente dessa renda. Para categorização, foi utilizando como parâmetro o salário mínimo da metade do período do estudo (ano de 2015) cujo valor foi de R\$ 788,00 e dividido em três grupos: inferior a meio salário mínimo, entre meio salário mínimo e um salário mínimo e superior a um salário mínimo.

### 3.11.2.2. Variáveis gineco-obstétricas e de hábitos de vida

- **Idade de início da atividade sexual:** Variável numérica discreta expressa em anos completos referente à idade informada pela paciente de início da atividade sexual. Foi categorizada em três grupos: idade inferior a 14 anos, idade entre 14 e 17 anos, idade superior ou igual a 18 anos.
- **Número de parceiros sexuais:** Variável numérica discreta, definida por número de parceiros sexuais até o dia da entrevista. Foi categorizada em três grupos: até dois parceiros, entre três e cinco parceiros e seis ou mais parceiros sexuais.

- **Número de partos:** Variável numérica discreta, definida como o número de vezes em que ocorreu nascimento de concepto. Foi categorizada em três grupos: até dois partos, entre três e seis partos e sete ou mais partos.
- **Uso de contraceptivos orais:** Variável dicotômica referente à utilização de contraceptivos orais ao longo da vida. Foi categorizada em dois grupos: sim (já fez uso) e não (nunca fez uso).
- **Exposição ao tabaco:** Variável categórica nominal referente à exposição ao tabaco ao longo da vida. Foi categorizada em três grupos: fumante atual (fazia uso de tabaco até o dia da entrevista), ex-fumante (já havia utilizado tabaco no passado, porém não fazia mais uso no dia da entrevista) e nunca fumante (nunca fez uso de tabaco).

### 3.11.2.3. Variáveis sobre conhecimento e acesso aos exames preventivos e diagnósticos para o câncer do colo do útero

- **Conhecimento sobre o exame preventivo:** Variável dicotômica, referente ao conhecimento prévio sobre o exame preventivo (ou Papanicolaou). Essa é uma variável composta que leva em consideração duas perguntas. Na primeira foi indagado se a paciente tinha conhecimento sobre o exame preventivo para o câncer do colo uterino, com opções de resposta: Sim ou Não. Caso a resposta fosse positiva, a segunda pergunta indagava sobre os problemas que o exame preventivo era capaz de identificar. Se uma das respostas fosse câncer do colo do útero a paciente era classificada como conhecedora do objetivo do exame. Foi categorizada em: sim (conhece o objetivo do exame) e não (não conhece o objetivo do exame).
- **Periodicidade da realização do exame preventivo:** Variável categórica ordinal referente à periodicidade com que a mulher realizava o exame preventivo antes do diagnóstico do problema atual. Foi categorizada em quatro grupos: nunca realizou, anualmente, a cada 2 ou 3 anos e em intervalos superiores a 3 anos.
- **Motivo da consulta médica que gerou o diagnóstico:** Variável categórica nominal referente ao motivo que levou a mulher a procurar atendimento médico. Foi categorizado em: procura do profissional devido a queixas ginecológicas e procura do profissional para consulta de rotina ou outros motivos.
- **Tipo de estabelecimento onde foi realizada a consulta que gerou o diagnóstico:** Variável dicotômica referente à classificação da unidade no sistema de saúde brasileiro de acordo com a forma de pagamento (público ou privado) na qual o

tipo de estabelecimento em que a consulta foi realizada se enquadra. Foi categorizada em: SUS ou não-SUS.

- **Solicitação de biópsia pelo profissional de saúde que diagnosticou o problema atual de saúde:** Variável dicotômica referente à solicitação da biópsia do colo do útero pelo profissional de saúde que levantou a hipótese diagnóstica do problema de saúde atual. Foi categorizada em: sim (a biópsia foi solicitada) e não (a biópsia não foi solicitada).
- **Dificuldade para marcar a biópsia:** Variável dicotômica referente à dificuldade de marcar a biópsia na rede de saúde. Foi categorizada em: sim (houve dificuldade para marcação da biópsia) e não (não houve dificuldade para marcação da biópsia).
- **Tipo de estabelecimento onde a biópsia foi realizada:** Variável dicotômica referente à classificação da unidade no sistema de saúde brasileiro de acordo com a forma de pagamento (público ou privado) na qual o tipo de estabelecimento em que a biópsia foi realizada se enquadra. Foi categorizada em: SUS ou não-SUS.

### 3.11.3. Definição das variáveis laboratoriais

- **Tipo histológico:** Variável categórica nominal referente à classificação histopatológica do tumor. Foi categorizado em: carcinoma escamo-celular (CEC), adenocarcinoma (ADC) e outros tipos histológicos.
- **Tipo do HPV:** Variável categórica nominal referente ao tipo do HPV encontrado após o sequenciamento do DNA viral. Foi categorizada pelo número que classifica cada tipo de HPV e subdividida em três grandes grupos: alto risco carcinogênico, provavelmente ou possivelmente carcinogênico e risco carcinogênico baixo ou desconhecido.
- **Linhagem do HPV16:** Variável categórica nominal referente à linhagem intratipo de HPV16 encontrados após o sequenciamento do DNA viral. Foi categorizada conforme sua classificação em A, B, C e D segundo a classificação indicada por Burk *et al.* (2013).

### **3.12. Armazenamento e processamento do material biológico**

#### **3.12.1. Armazenamento do material biológico**

O material biológico coletado foi armazenado em criotubos com 1 mL de RNA Later (Sigma-Aldrich) e enviado ao Laboratório de Pesquisa Translacional do IMIP onde foi conservado em um freezer -80°C.

#### **3.12.2. Extração e quantificação do DNA**

O isolamento do DNA se deu através da utilização do kit comercial QiaAMP DNA Mini Kit (Qiagen®), conforme protocolo do fabricante.

Após o protocolo de extração, O DNA foi quantificado e verificou-se sua integridade e pureza. A concentração de DNA das amostras foi obtida em espectrofotômetro NanoDrop ND-1000 (Thermo Fisher Scientific), pela quantificação de absorbância no comprimento de onda de 260 nm. Foi utilizado 1µL do volume total do DNA isolado para a leitura da absorbância. A leitura no comprimento de onda de 280 nm foi realizada para o cálculo da razão A260/A280, para determinar a pureza da amostra de DNA.

#### **3.12.3. Processamento da amostra para identificação dos genótipos do HPV**

A detecção de DNA de HPV foi feita através da amplificação de região conservada do gene L1, através da técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), utilizando os conjuntos de iniciadores PGMY (GRAVITT *et al.*, 2000). Nos casos em que o resultado da amplificação com esses iniciadores foi negativo, realizou-se a técnica de PCR em ninho utilizando-se os iniciadores GP5+/GP6+ (FUESSEL HAWS *et al.*, 2004). Os oligonucleotídeos empregados na análise foram adquiridos da Sigma e IDT. Para cada conjunto de reações foram utilizados controles negativos (sem a adição de DNA) e também controles positivos, utilizando-se DNA extraído das linhagens celulares Caski (que contém várias cópias de HPV 16 integrados ao DNA genômico) e Hella (que contém HPV 18 integrado ao seu DNA genômico).

Para minimizar a possibilidade de contaminação externa, as reações foram preparadas em capela de fluxo laminar exposta à luz ultravioleta por aproximadamente 15 minutos, juntamente com todo o material plástico a ser utilizado.

Para a PCR, utilizando os *primers* PGMY, preparou-se uma mistura contendo tampão de reação 1X, 0,2 mM de cada dNTP (dATP, dCTP, dGTP e dTTP), 2 mM de MgCl<sub>2</sub>, 1 µM de cada conjunto de oligonucleotídeos PGMY, 1,25 U de Taq Platinum DNA Polimerase, e cerca de 100 ng de DNA extraído e água Milli-Q para obter o volume final da reação de 25 µL (25 µL). Os microtubos contendo os componentes da reação foram colocados em termociclador (modelo Veriti - Life Technologies) e submetidos ao seguinte ciclo térmico de amplificação: uma etapa inicial de 5 min a 95°C e 40 ciclos constituídos de 40 segundos a 95°C, 40 segundos a 55°C e 40 segundos a 72°C. Após o último ciclo foi adicionada uma etapa final de 5 min a 72°C. Após essa etapa, os tubos foram armazenados a – 20°C até a sua utilização.

Nos casos onde não se detectou a presença do DNA viral com os iniciadores PGMY, realizou-se uma PCR em ninho (*nested-PCR*), que consiste da amplificação da amostra original com os conjuntos de iniciadores PGMY 09 e PGMY 11, seguida de uma amplificação com os iniciadores internos GP5+/GP6+.

Primeiramente foi realizada uma reação com os iniciadores PGMY conforme descrito acima. Posteriormente, o produto amplificado derivado desta reação foi diluído 50 vezes em água Milli-Q e utilizado como molde para a segunda reação de amplificação com os iniciadores GP5+ e GP6+. Preparou-se uma mistura contendo tampão 1X, 1 mM de cada dNTP (dATP, dCTP, dGTP e dTTP), 2 mM de MgCl<sub>2</sub>, 2,5 µM de cada oligonucleotídeo, GP5+ e GP6+, e 1,25 U de Taq Platinum DNA Polimerase (Life Technologies). Os tubos contendo os componentes da reação foram colocados no termociclador e submetidos ao seguinte esquema de amplificação. Uma etapa inicial de 5 min a 94°C, seguido de 40 ciclos constituídos por três passos: o primeiro de 40 segundos à 95°C, referente à desnaturação do DNA, o segundo de 40 segundos à 40°C, para o pareamento dos *primers*, e o terceiro de 40 segundos à 72°C, para a fase de extensão da cadeia de DNA. Em seguida, uma etapa final de 3 min a 72°C e os tubos foram armazenados a – 20°C.

Após as reações de PCR, 5 µL de cada reação foram submetidos a eletroforese em gel de agarose a 1,5% para verificação do sucesso da amplificação.

Os produtos de PCR foram purificados com o kit *illustra GFX™ PCR DNA and Gel Band Purification* (GE Healthcare) de acordo com as instruções do fabricante. Para as reações de sequenciamento direto desses produtos foi utilizado o sequenciador 3730XL DNA Analyzer (Applied Biosystems).

### 3.12.4. Processamento da amostra para identificação das linhagens do HPV16

As amostras identificadas com HPV16 foram submetidas a um novo protocolo de amplificação por PCR de regiões específicas do genoma viral, capazes de identificar a qual linhagem pertence aquele HPV16. Para isso, foram utilizados dois pares de iniciadores, que amplificam toda a região LCR e do gene E6.

Para a PCR, utilizando-se os iniciadores específicos para cada região do HPV 16, foi padronizado o mesmo protocolo de reações e ciclagem térmica. Preparou-se uma mistura contendo tampão 10X (Life Technologies), 0,2 mM de cada dNTPs, 2 mM de MgCl<sub>2</sub>, 1 µM de cada iniciador, 1,25 U de TaqPlatinum DNA Polimerase (Life Technologies), e cerca de 100 ng de DNA extraído e água Milli-Q para completar o volume final da reação (25 µL). Os microtubos contendo os componentes da reação foram colocados em termociclador Veriti (Life-Technologies) e submetidos ao seguinte ciclo térmico de amplificação. Uma etapa inicial de 6 min a 95°C e 40 ciclos constituídos de: 1 minuto a 95°C, 1 minuto a 57°C e 1 minuto a 72°C. E por fim, 1 ciclo de 10 minutos a 72°C. Após a etapa final, os tubos foram armazenados a – 20°C até a sua utilização. Os *primers* utilizados para avaliação das linhagens estão descritos no quadro 3.1.

Quadro 3.1 - Oligonucleotídeos utilizados na identificação das linhagens do HPV16.

Primer	Sequencia (5' - 3')	Tm	Ref. Seq	Posição no genoma
LCR F HPV16	CACCCACCACCTCATCTACC	56°C	K02718.1	7100 - 7120
LCR R HPV16	CACACACCCATGTGCAGTTT		HPV16	7835 - 7855
E6 F HPV16	CACATATTTTTGGCTTGTT	50°C		7701 - 7720
E6 R HPV16	GGAGATACACCTACATTGCATGAA			570- 592

Em seguida a etapa das reações de PCR, os produtos gerados foram submetidos aos mesmos protocolos de purificação e sequenciamento direto para a identificação da linhagem do HPV.

### 3.12.5. Identificação dos genótipos do HPV

A estratégia para identificação dos genótipos foi comparar as sequências obtidas com sequências de HPV depositadas no GenBank utilizando o programa BLAST (Basic Local Alignment Search Tool – ALTSCHUL *et al.*, 1990; <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

### **3.12.6. Identificação das linhagens do HPV16**

A estratégia para identificação dos haplótipos e linhagens consistiu inicialmente na identificação dos haplótipos e suas frequências a partir das amostras infectadas por HPV16 e sequenciadas para LCR e E6 utilizando o software DNAsp. Após essa etapa, a identificação das linhagens baseou-se em duas estratégias: (1) levando em consideração a presença de nucleotídeos em posições de LCR e/ou E6 que permitiram a identificação das linhagens, conforme estabelecido por Cornet *et al.* (2012); (2) a partir da análise filogenética das sequências obtidas utilizando sequências representativas das diferentes linhagens e sublinhagens indicadas por Burk *et al.* (2013). Para essa análise foi utilizada a estimativa de distância Kimura 2-parâmetros sendo a topologia da filogenia construída pelo método de *Neighbor Joining*, ambas foram realizadas com o Programa Mega 6 (TAMURA *et al.*, 2013).

### **3.13. Gerenciamento e análise dos dados**

Os dados epidemiológicos e os resultados dos exames de laboratório foram digitados no programa Epi-Info 7.1 e foram redigitados em 20% para controle de qualidade. A análise de consistência de dados e demais análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa Stata 12.1.

As variáveis numéricas foram apresentadas por meio das medidas de tendência central e dispersão. As variáveis categóricas foram apresentadas sob a forma de distribuição de frequência absoluta e relativa. Para avaliação de associação entre as variáveis categóricas foi realizado o teste de qui-quadrado. Para avaliar a diferença das linhagens do HPV16 no CCU e na LIAG foi realizado teste de diferença de proporção.

### **3.14. Aspectos éticos**

Esse projeto seguiu os princípios da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado nos CEPs do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) – CAAE 24687713.8.0000.5201 – e do Hospital do Câncer de Pernambuco (HCP) – CAAE 40349014.0.0000.5205. Todas as mulheres participantes do estudo assinaram o TCLE.



#### 4. Resultados

A população do estudo foi composta por 825 mulheres atendidas nos ambulatórios de oncoginecologia do IMIP e do HCP que apresentavam alterações colpocitopatológicas compatíveis com câncer do colo do útero (CCU) ou com lesão intraepitelial de alto grau (LIAG). Destas, 194 mulheres foram excluídas por dificuldade em responder o questionário (2 mulheres), por ser indígena (1 mulher) ou por ter laudo histopatológico confirmatório final diferente de CCU ou LIAG (191 mulheres).

No total, 631 mulheres foram elegíveis para as análises sendo 354 mulheres com CCU e 277 mulheres com LIAG. Não foi possível coletar material biológico em 191 mulheres. Os motivos para que não houvesse coleta de material biológico foram: recusa da paciente por já terem realizado biópsia prévia e não aceitar ser submetida a novo procedimento (79 mulheres), recusa do médico ginecologista em coletar o material por não fazer parte da equipe de pesquisa (35 mulheres), pela condição clínica desfavorável da mulher no momento da coleta que impossibilitava a realização do procedimento (8 mulheres) e por dificuldade técnica na coleta (3 mulheres). Em 60 mulheres não foram registradas informações nos questionários sobre o motivo de não ter havido coleta. Deste modo, a coleta do material biológico para pesquisa só foi realizada em 440 mulheres.

A genotipagem do HPV foi realizada em 415 mulheres, sendo 285 mulheres com CCU e 130 mulheres com LIAG. Em 25 amostras de material biológico coletado não foi possível identificar o tipo de HPV na amostra, pois não houve amplificação do DNA viral.

Das 415 mulheres com genotipagem de HPV, foram identificadas 243 mulheres com HPV 16, (173 com CCU e 70 LIAG). As outras 172 amostras foram de outros tipos de HPV que não o HPV 16.

Das 243 mulheres com HPV16 foi possível identificar a linhagem em 147 mulheres (102 mulheres com CCU e 45 mulheres com LIAG). Em 96 mulheres não foi possível identificar a linhagem do HPV16, pois não houve amplificação do DNA viral.

Na figura 4.1 está descrito o fluxograma de seleção de participantes para cada etapa da análise.

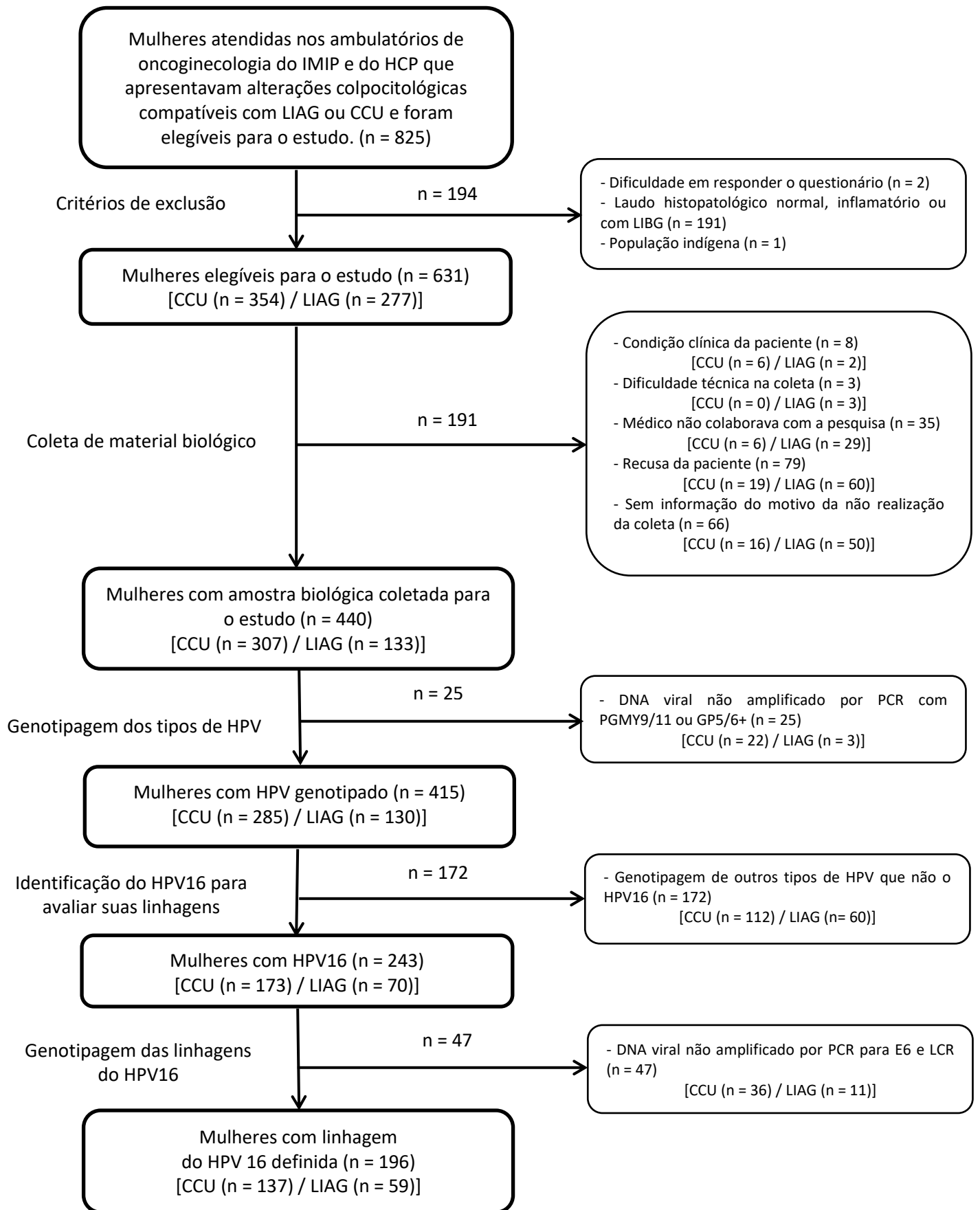


Figura 4.1 – Fluxograma de seleção das participantes.

A mediana de idade das mulheres com CCU foi de 49 anos com valores mínimo e máximo de 23 e 88 anos enquanto a mediana de idade daquelas com LIAG foi de 35 anos com valores mínimo e máximo de 19 e 77 anos. A maioria da população se declarou de raça parda tanto no grupo das mulheres com CCU (63,8%), quanto no grupo das mulheres com LIAG (61,7%).

A faixa etária predominante para o CCU foi acima dos 60 anos de idade (30,8%), enquanto nas mulheres com LIAG foi entre 25 e 39 anos de idade (62,1%). A diferença entre as distribuições de idade nos grupos foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

Em relação à escolaridade foi observado que as mulheres com LIAG tiveram maior número de anos de estudo que as mulheres com CCU. Na LIAG, 50,2% das mulheres tiveram oito ou mais anos de estudo enquanto que, no outro grupo com CCU houve um maior número de mulheres com 0 a 3 anos completos de estudo (47,5%). Essas diferenças foram estatisticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

As mulheres com CCU tiveram menos atividade remunerada (27,1%) quando comparadas as mulheres com LIAG (49,5%) e essa diferença foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Apesar disso, a renda média domiciliar *per capita* para toda a amostra foi baixa, sendo inferior a meio salário mínimo tanto no grupo do CCU (64,6%) quanto no grupo da LIAG (71,1%). Em relação ao local de residência dessas mulheres, observou-se que a maior parte, em ambos os grupos, residia na Região Metropolitana do Recife (45,3%) (Tabela 4.1).

Tabela 4.1 - Distribuição das variáveis sociodemográficas segundo grau de invasão (CCU e LIAG) em mulheres atendidas no IMIP e HCP, Recife, PE. 2014-2016.

Variáveis	Total		CCU		LIAG		Valor de p*
	n=631	%	n=354	%	n=277	%	
<b>Idade (em anos)</b>							
18 - 24	18	2,9	1	0,3	17	6,1	<0,001
25 - 39	270	42,8	98	27,7	172	62,1	
40 - 49	140	22,2	83	23,5	57	20,6	
50 - 59	83	13,2	63	17,8	20	7,2	
≥ 60	120	19,0	109	30,8	11	4,0	
<b>Cor / Raça</b>							
Branco	152	24,1	81	22,9	71	25,6	0,868
Pardo	397	62,9	226	63,8	171	61,7	
Negro	69	10,9	40	11,3	29	10,5	
Outras	13	2,1	7	2,0	6	2,2	
<b>Escolaridade (em anos de estudo)</b>							
0 a 3	235	37,2	168	47,5	67	24,2	<0,001
4 a 7	182	28,9	111	31,3	71	25,6	
8 ou mais	214	33,9	75	21,2	139	50,2	
<b>Local de residência</b>							
Região Metropolitana	286	45,3	157	44,4	129	46,6	0,029
Região da Zona da Mata	130	20,6	77	21,8	53	19,1	
Região do Agreste	152	24,1	74	20,9	78	28,2	
Região do Sertão	48	7,2	35	9,9	13	4,7	
Região do São Francisco	12	1,9	8	2,3	4	1,4	
Outro estado	3	0,5	3	0,9	0	0,0	
<b>Atividade remunerada</b>							
Sim	233	36,9	96	27,1	137	49,5	<0,001
Não	398	63,1	258	72,9	140	50,5	
<b>Renda média domiciliar per capita<sup>a</sup></b>							
< ½ salário mínimo	406	67,4	217	64,6	189	71,1	0,220
½ - 1 salário mínimo	146	24,3	90	26,8	56	21,1	
> 1 salário mínimo	50	8,3	29	8,6	21	7,9	

<sup>a</sup> 29 pessoas não souberam informar - 18 com CCU e 11 com LIAG

\* teste do qui-quadrado

A distribuição do tipo de lesão (CCU e LIAG) por local de residência (mesorregião do estado de Pernambuco) é apresentado em percentual na figura 4.2. Observa-se que 44,4% dos casos de CCU e 46,6% dos casos de LIAG foram provenientes da Região Metropolitana do estado.

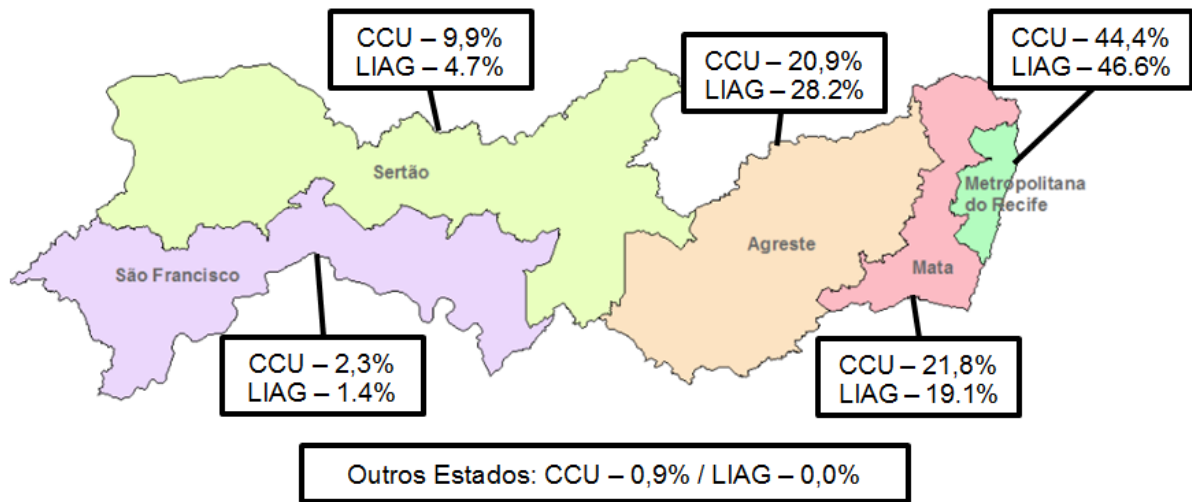


Figura 4.2 – Distribuição da população por mesorregião do estado de Pernambuco (em percentual) segundo grau de invasão (CCU e LIAG) em mulheres atendidas no IMIP e HCP, Recife, PE. 2014-2016.

Em relação às características gineco-obstétricas e hábitos de vida, observou-se que a faixa etária de iniciação sexual mais frequente foi de 14 a 17 anos (54,2%) sendo isto observado tanto no grupo do CCU (52,3%) quanto no grupo da LIAG (56,5%). Aproximadamente 42% das mulheres declararam ter tido até dois parceiros sexuais ao longo da vida, porém as mulheres com CCU tiveram um número menor de parceiros sexuais que as mulheres com LIAG. A maior frequência no número de partos foi de zero a dois partos (40,4%). No entanto, um maior percentual de mulheres que tiveram mais de sete partos concentrou-se no grupo com câncer ( $p < 0,001$ ). A maioria das mulheres (67,5%) já havia feito uso de contraceptivos orais ao longo da vida e este uso foi maior nas mulheres com LIAG (78,3%) do que com CCU (59%). Em relação ao uso de tabaco ao longo da vida, a maior parte das mulheres (51,8%) declarou que nunca fumou e esse percentual de não fumantes foi maior nas mulheres com LIAG (61,4%) do que com CCU (44,4%) (Tabela 4.2).

Tabela 4.2 - Distribuição das características gineco-obstétricas e hábitos de vida segundo grau de invasão (CCU e LIAG) em mulheres atendidas no IMIP e HCP, Recife, PE. 2014-2016.

Variáveis	Total		CCU		LIAG		Valor de p*
	n=631	%	n= 354	%	n=277	%	
<b>Idade de início da atividade sexual<sup>a</sup></b>							
< 14 anos	90	14,5	47	13,7	43	15,6	0,257
14 a 17 anos	336	54,2	180	52,3	156	56,5	
≥ 18 anos	194	31,3	117	34,0	77	27,9	
<b>Número de parceiros sexuais<sup>b</sup></b>							
Até 2	259	41,9	162	47,1	97	35,4	<b>0,005</b>
3 a 5	230	37,2	123	35,8	107	39,1	
≥ 6	129	20,9	59	17,2	70	25,6	
<b>Número de partos</b>							
0 a 2	255	40,4	104	29,4	151	54,5	
3 a 4	190	30,1	105	29,7	85	30,7	<b>&lt;0,001</b>
5 a 6	74	11,7	54	15,2	20	7,2	
≥ 7	112	17,8	91	25,7	21	7,6	
<b>Uso de contraceptivos orais</b>							
Sim	426	67,5	209	59,0	217	78,3	<b>&lt;0,001</b>
Não	205	32,5	145	41,0	60	21,7	
<b>Uso de tabaco</b>							
Fumante atual	119	18,9	67	18,9	52	18,8	
Ex-fumante	185	29,7	130	36,7	55	19,9	<b>&lt;0,001</b>
Nunca fumante	327	51,8	157	44,4	170	61,4	

<sup>a</sup>11 pacientes não informaram - 10 com CCU e 1 com LIAG

<sup>b</sup>13 pacientes não informaram - 10 com CCU e 3 com LIAG

\* teste do qui-quadrado

Quando questionadas sobre o objetivo do exame preventivo, apenas 53,4% das mulheres tinham conhecimento de que seria para prevenir CCU e 16,7% das pacientes nunca tinham realizado um exame preventivo para o CCU. Entre aquelas que já tinham realizado pelo menos um exame preventivo, 37% referiram que o realizaram de forma irregular e com periodicidade maior do que trienal três anos.

A maioria das mulheres com CCU nunca havia realizado o exame preventivo ou o fizeram em intervalos maiores que três anos (66,4%), enquanto no grupo da LIAG este percentual foi de 37,3%. Em 50,9% dos casos, o motivo da consulta clínica na qual o problema foi descoberto foi “alguma queixa ginecológica”, mas no grupo do CCU (72,9%) a procura da consulta por queixas ginecológicas foi bem superior ao grupo de mulheres com LIAG (22,7%). Essa consulta foi realizada no SUS em 70,8% dos casos, sendo este o principal local de consulta tanto no CCU (66,7%)

quanto na LIAG (76,2%). A biópsia foi solicitada na consulta em 60,1% dos casos e 90,4% das mulheres relataram não ter encontrado dificuldade para marcar o exame. A maior parte das biópsias (64,4%) foi realizada na rede SUS, Mas um percentual expressivo de mulheres com CCU fez a biópsia fora do SUS (42,8%) em comparação com mulheres com LIAG (27,5%) (Tabela 4.3).

Tabela 4.3- Distribuição das pacientes conforme conhecimento e realização dos exames preventivos segundo grau de invasão (CCU e LIAG) em mulheres atendidas no IMIP e HCP, Recife, PE. 2014-2016.

Variáveis	Total		CCU		LIAG		Valor de p*
	n=631	%	n=354	%	n=277	%	
<b>Conhecimento sobre o exame preventivo</b>							
Sim	337	53,4	180	50,9	157	56,7	0,145
Não	294	46,6	174	49,1	120	43,3	
<b>Periodicidade da realização do exame preventivo antes do problema atual<sup>a</sup></b>							
Não realizou nenhum	105	16,7	94	26,6	11	4,0	<0,001
Anualmente	257	40,8	104	29,4	153	55,4	
A cada 2 ou 3 anos	35	5,5	15	4,2	20	7,3	
Intervalos maiores que 3 anos	233	37,0	141	39,8	92	33,3	
<b>Motivo da consulta na qual foi detectado o problema atual</b>							
Queixas ginecológicas	321	50,9	258	72,9	63	22,7	<0,001
Rotina ou outros motivos	310	49,1	96	27,1	214	77,3	
<b>Tipo de estabelecimento onde foi realizada a consulta na qual o problema foi identificado</b>							
SUS	447	70,8	236	66,7	211	76,2	0,009
Não-SUS	184	29,2	118	33,3	66	23,8	
<b>Solicitação de biópsia pelo profissional de saúde</b>							
Sim	379	60,1	201	56,8	178	64,3	0,057
Não	252	39,9	153	43,2	99	35,7	
<b>Dificuldade para marcar a biópsia<sup>b,c</sup></b>							
Sim	36	9,6	11	5,5	25	14,1	0,005
Não	340	90,4	188	94,5	152	85,9	
<b>Tipo de estabelecimento de realização da biópsia<sup>c</sup></b>							
SUS	244	64,4	115	57,2	129	72,5	0,002
Não-SUS	135	35,6	86	42,8	49	27,5	

<sup>a</sup> 1 paciente não informou - 1 com LIAG

<sup>b</sup> 3 pacientes não informaram - 2 com CCU e 1 com LIAG

<sup>c</sup> Número e percentual referente às 379 pacientes cuja biópsia foi solicitada

\* teste do qui-quadrado

A maioria das mulheres com CCU foram diagnosticadas em estágios clínicos avançados (estágio III ou IV) representando 61,8% da amostra. Em relação à frequência dos tipos histológicos de câncer, o carcinoma escamo-celular (CEC) foi o mais frequente (96,6%), seguido pelo adenocarcinoma (ADC) com 2,8% (Tabela 4.4).



Tabela 4.4 - Distribuição do estadiamento clínico por tipo histológico nas pacientes com CCU atendidas no IMIP e no HCP. Recife-PE, 2014-2016.

Estadiamento Clínico	Total		CEC		ADC		OUTROS	
	n=354	%	n=342	%	n=10	%	n=2	%
Estadio I	38	10,7	36	10,5	2	20,0	0	0,0
Estadio II	81	22,9	79	23,1	1	10,0	1	50,0
Estadio III	197	55,7	191	55,9	5	50,0	1	50,0
Estadio IV	22	6,2	22	6,4	0	0,0	0	0,0
Não definido	16	4,5	14	4,1	2	20,0	0	0,0

Entre as 415 amostras nas quais foram realizadas a genotipagem do HPV e sequenciamento do DNA, os oito tipos de HPV mais encontrados foram: HPV16 (58,6%), HPV45 (7,2%), HPV18 (7,0%), HPV35 (4,6%), HPV58 (3,6%), HPV31 (3,1%), HPV33 (2,7%) e HPV52 (2,4%).

O HPV16 foi o mais encontrado tanto no grupo do CCU (60,7%) quanto da LIAG (53,9%). No entanto, os demais tipos de HPV possuíam frequências diferentes em cada grupo. O HPV18 foi o segundo mais frequente nas mulheres com CCU (9,5%) Entretanto, nas mulheres com LIAG a infecção por este tipo de HPV ocupou apenas a oitava posição (1,5%). No grupo das mulheres com LIAG, o HPV35 e o HPV58 foram encontrados em segundo lugar com frequência de 7,7% na amostra (Tabela 4.5).

A prevalência dos tipos de HPV encontrados na nossa população presentes na vacina quadrivalente contra o HPV (6, 11, 16 e 18) foi de 66,5% enquanto que a prevalência dos tipos presentes na vacina nonavalente (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58) foi de 90,1%.

Tabela 4.5- Distribuição dos tipos de HPV detectados conforme o risco carcinogênico segundo grau de invasão (CCU e LIAG) em mulheres atendidas no IMIP e HCP, Recife, PE. 2014-2016.

Tipo de HPV segundo risco	Total		CCU		LIAG	
	n = 415	%	n = 285	%	n =130	%
<b>Carcinogênicos</b>						
16	243	58,6	173	60,7	70	53,9
18	29	7,0	27	9,5	2	1,5
31	13	3,1	7	2,5	6	4,6
33	11	2,7	8	2,8	3	2,3
35	19	4,6	9	3,2	10	7,7
39	3	0,7	1	0,4	2	1,5
45	30	7,2	23	8,1	7	5,4
51	4	1,0	1	0,4	3	2,3
52	10	2,4	6	2,1	4	3,1
56	2	0,5	2	0,7	0	0,0
58	15	3,6	5	1,8	10	7,7
59	4	1,0	3	1,1	1	0,8
<b>Provável ou possivelmente carcinogênico</b>						
26	1	0,2	0	0,0	1	0,8
53	1	0,2	0	0,0	1	0,8
66	2	0,5	0	0,0	2	1,5
67	4	1,0	1	0,4	3	2,3
68	2	0,5	2	0,7	0	0,0
70	3	0,7	2	0,7	1	0,8
73	5	1,2	5	1,8	0	0,0
82	3	0,7	2	0,7	1	0,8
<b>Risco carcinogênico baixo ou desconhecido</b>						
6	3	0,7	3	1,1	0	0,0
11	1	0,2	1	0,4	0	0,0
37	1	0,2	1	0,4	0	0,0
54	1	0,2	1	0,4	0	0,0
61	1	0,2	0	0,0	1	0,8
62	2	0,5	1	0,4	1	0,8
83	1	0,2	1	0,4	0	0,0
85	1	0,2	0	0,0	1	0,8

Nas 196 amostras com HPV16, as linhagens encontradas foram: a linhagem A (66,3%), a linhagem B (0,5%), a linhagem C (5,1%) e a linhagem D (28,1%).

A linhagem A foi a mais encontrada tanto no grupo das mulheres com CCU (62,0%) como no grupo das mulheres com LIAG (76,3%). A linhagem D foi observada com frequência bem maior nas mulheres com CCU (32,9%) do que nas

mulheres com LIAG (16,9%). Foram testadas diferenças de proporção entre os grupos de CCU e LIAG para as linhagens A, B/C e D e foi observada diferença estatisticamente significativa na linhagem D ( $p=0,023$ ) (Tabela 4.6).

Tabela 4.6 - Distribuição das linhagens do HPV 16 segundo grau de invasão (CCU e LIAG) em mulheres atendidas no IMIP e HCP, Recife, PE. 2014-2016.

Linhagens do HPV 16	Total		CCU		LIAG		Valor de p*
	n=196	%	n=137	%	n=59	%	
A	130	66,3	85	62,0	45	76,3	0,059
B/C	11	5,6	7	5,1	4	6,8	0,641
D	55	28,1	45	32,9	10	16,9	0,023

\* teste de diferença de proporção

## 5. Discussão

O presente estudo é um braço de um estudo multicêntrico realizado em três estados de diferentes regiões do Brasil (Norte, Nordeste e Sudeste). Nesta pesquisa reunimos dados epidemiológicos, clínicos e moleculares de mulheres portadoras de lesão intraepitelial de alto grau (LIAG) e câncer do colo do útero (CCU) atendidas nos dois principais centros de oncologia do Estado de Pernambuco.

Esta pesquisa foi desenvolvida no momento da introdução do programa de vacinação para o HPV no Brasil, e tem como um dos objetivos principais estabelecer o ponto inicial do monitoramento do impacto da vacina contra tipos específicos do HPV sobre o câncer do colo do útero.

### 5.1. Características sociodemográficas da população

O perfil sociodemográfico da população deste estudo é de mulheres com idade inferior a 50 anos, pardas, com baixa escolaridade, sem atividade remunerada no momento da pesquisa e com renda média domiciliar *per capita* muito baixa. Essas características são semelhantes às encontradas em outras publicações de mulheres com CCU (MASCARELLO *et al.*, 2012; THULER; BERGMANN; CASADO, 2012; RIBEIRO *et al.*, 2015).

A mediana de idade das mulheres com CCU foi maior que a mediana de idade daquelas com LIAG. Isso se justifica pela própria evolução do processo de carcinogênese do CCU onde é esperado que as lesões intraepiteliais acometam mulheres mais jovens que aquelas com CCU (SCHIFMAN *et al.*, 2016; GRAVITT; WINER, 2017). A faixa etária predominante para o CCU foi acima dos 60 anos de idade. A incidência de diagnóstico na faixa etária acima dos 64 anos tem sido em torno de 10% no mundo e alguns autores já sugerem uma ampliação da faixa etária de *screening* em alguns países (YOST; HOEKSTRA, 2018). Em nosso caso, parece haver um problema anterior. Segundo as Diretrizes Brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero (2016), “Os exames periódicos devem seguir até os 64 anos de idade e, naquelas mulheres sem história prévia de doença neoplásica pré-invasiva, interrompidos quando essas mulheres tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos. Para mulheres com mais 64 anos de idade e que nunca se submeteram ao exame citopatológico, deve-se realizar dois exames com intervalo de um a três anos. Se ambos os exames forem negativos, essas mulheres podem ser dispensadas de exames adicionais.” É possível que

esses critérios não estejam sendo observados para esse grupo de mulheres mais idosas em nosso meio.

Outro fator que pode ter contribuído para a chegada de mulheres com CCU em idade mais avançada foi a não adesão ao programa de rastreamento por desconhecimento sobre o assunto e/ou porque não tiveram acesso ao exame preventivo na rede de saúde. Apesar do programa de rastreamento do CCU existir desde a década de 70, uma grande parte das mulheres do estado de Pernambuco ainda não consegue ter acesso aos programas básicos de prevenção. Isto foi claramente observado neste estudo onde mais da metade das mulheres nunca havia realizado um exame citopatológico do colo do útero ou o fez em intervalo superior a três anos.

O baixo nível de escolaridade observado nas mulheres com CCU deste estudo pode ter contribuído para um menor acesso às informações sobre saúde, que incluem as orientações sobre a realização periódica de exames preventivos. A relação entre a baixa escolaridade e o CCU tem sido demonstrada por diversos autores (MARTINS; THULER; VALENTE, 2005; ZEFERINO, 2008).

As mulheres com CCU tiveram menos atividade remunerada que as mulheres com LIAG, no entanto, a renda média domiciliar *per capita* para toda a amostra foi muito baixa, sendo inferior a meio salário mínimo tanto no grupo do CCU quanto no grupo da LIAG. A renda média declarada pelas mulheres do estudo foi inferior à metade da renda média feminina, apresentada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no ano de 2015 no Brasil e no estado de Pernambuco (IBGE 2015). Este achado pode ter ocorrido devido ao fato de o estudo ter sido realizado em uma amostra de pacientes atendidas na rede do SUS. Por outro lado, tem sido observada uma relação intrínseca entre baixa escolaridade e renda com maior vulnerabilidade ao CCU (RIBEIRO *et al.*, 2015).

## **5.2. Características gineco-obstétricas e hábitos de vida da população**

A maioria das mulheres desse estudo referiu ter iniciado a vida sexual com idade entre 14 e 17 anos. Esta faixa etária tem sido descrita como a de maior susceptibilidade para aquisição de infecção pelo HPV devido à imaturidade do epitélio cervical e alteração na zona de transformação (HWANG *et al.*, 2009). Isto facilitaria a persistência da infecção pelo HPV que associado a outros co-fatores, aumentariam o risco de desenvolvimento das LIAGs e do CCU (SCHIFFMAN *et al.*, 2016).

Em relação à paridade, um quarto das mulheres com CCU tiveram sete ou mais partos ao longo da vida. Este dado também foi observado em mulheres com CCU no estado do Pará onde 31,8% das mulheres tiveram sete ou mais partos. Entretanto, no Rio de Janeiro, esta população correspondeu a apenas 8,2% das mulheres com CCU (DE ALMEIDA *et al.*, 2017). Elevada paridade tem sido associada à maior chance de desenvolvimento de CCU devido a uma maior chance da infecção viral (ICESCC, 2006; JENSEN *et al.*, 2012). É possível que o maior número de partos observado no Nordeste, semelhante ao observado na região Norte, esteja associado a uma maior dificuldade de acesso desta população a saúde básica inclusive a programas de planejamento familiar.

A maior parte das mulheres deste estudo fazem uso atual ou já fizeram uso de tabaco, dados estes em acordo com a literatura sobre esta exposição e o CCU. Em relação ao uso de tabaco ao longo da vida, este é um fator de risco bem definido para o CCU (APPLEBY *et al.* 2006; COLLINS *et al.*, 2010). Esta exposição é um fator de risco precoce na história natural do HPV aumentando a chance desta infecção pela diminuição da imunidade local no colo do útero (ELDRIDGE *et al.*, 2017).

### **5.3. Características relacionadas ao conhecimento e acesso ao exame preventivo para o câncer do colo do útero**

Quase a totalidade das mulheres declarou conhecimento sobre existência do exame preventivo do CCU (citologia oncótica cervical ou Papanicolaou). No entanto, quase metade delas não tinha conhecimento sobre o objetivo do exame na prevenção do CCU. O não acesso ao conhecimento da doença e sobre os métodos de prevenção aumentam a probabilidade de ocorrência do CCU (CAPOTE NEGRIN, 2015). O desconhecimento em relação ao exame preventivo também foi encontrado em um estudo realizado em Moçambique, publicado em 2017, onde a maioria das mulheres pesquisadas desconhecia a importância do exame preventivo (CHICONELA; CHIDASSICUA, 2017).

Segundo as diretrizes brasileiras para o rastreamento do CCU, o rastreio com citologia oncótica é recomendado para mulheres entre 25 e 64 anos que já iniciaram atividade sexual. A rotina recomendada é a repetição do exame de Papanicolaou a cada três anos, após dois exames negativos consecutivos com um intervalo de um ano (INCA, 2016). No nosso estudo a maioria das mulheres com CCU nunca havia realizado o exame ou o fizeram em intervalos maiores que três anos. Isto se deve

provavelmente a falta de um rastreamento organizado, associado às baixas condições socioeconômicas e de escolaridade dessa população, fato este que está diretamente ligado ao surgimento do CCU (AMORIM *et al.*, 2006; DA SILVA *et al.*, 2006; MARTINS; VALENTE; THULER, 2009; ANDRADE *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2015; AZEVEDO *et al.*, 2016).

#### 5.4. Características clínicas do câncer do colo do útero

A maioria das mulheres com CCU foram diagnosticadas em estágios clínicos avançados (estágio III ou IV). Estudo brasileiro demonstrou que o estágio do diagnóstico está associado diretamente ao IDH. Estados com IDH mais elevados tem uma maior proporção de diagnóstico no estágio I do CCU. Pernambuco ocupa uma posição intermediária de IDH no país e neste estudo apresentou apenas 7% de diagnóstico neste estágio (VALE *et al.*, 2018). Nossos resultados não são diferentes, mostrando que precisamos melhorar nossas estratégias de prevenção. As condições socioeconômicas e a dificuldade de acesso aos exames preventivos têm sido apontadas em diversos estudos como principais fatores associados ao diagnóstico tardio do CCU (DUNYO; EFFAH, UDOFIA, 2018; GAURI *et al.*, 2018; PARK *et al.*, 2018; PRUITT *et al.*, 2018).

A tabela 5.1 correlaciona nossos dados de estadiamento com outros estudos realizados no Brasil evidenciando que as mulheres do estado de Pernambuco estão sendo diagnosticadas em um estágio clínico mais avançado.

Quadro 5.1 – Distribuição do estadiamento do câncer do colo do útero em estudos publicados no Brasil entre 2012 e 2018.

ESTADIAMENTO	PINTO, 2018	THULER <i>et al.</i> , 2012	CORRÊA, 2015	RIBEIRO <i>et al.</i> , 2015	PONTES, 2016
I	10,7%	22,6%	19,5%	23,5%	21,7%
II	22,9%	32,2%	36,3%	35,7%	45,3%
III	55,7%	38,5%	38,3%	31,6%	23,6%
IV	6,2%	6,7%	5,9%	8,4%	8,9%
NÃO DEFINIDO	4,5%	-	-	0,8%	0,4%

Em relação à frequência dos tipos histológicos nas mulheres com CCU, o carcinoma escamo-celular (CEC) foi o mais comum, seguido pelo adenocarcinoma (ADC). O CEC é o tipo histológico mais comum em todo o mundo, inclusive no Brasil

(TORNESELLO, 2011; THULER; BERGMANN; CASADO, 2012; CORRÊA, 2015). Um estudo multicêntrico realizado no Sudeste do Brasil mostrou que o CEC foi o mais frequente, predominando em 75% dos casos e o ADC ocupou a segunda posição com 14,7% (CORRÊA, 2015). Em outra pesquisa realizada na região nordeste do Brasil, o CEC também predominou em 94% dos casos e o ADC mostrou-se presente em apenas 5,4% (RIBEIRO *et al.*, 2015). Nossos dados não diferem da literatura em relação à frequência dos tipos histológicos.

Quadro 5.2 – Distribuição dos tipos histológicos do câncer do colo do útero em estudos publicados no Brasil entre 2012 e 2018.

TIPO HISTOLÓGICO	PINTO, 2018	THULER <i>et al.</i> , 2012	CORRÊA, 2015	RIBEIRO <i>et al.</i> , 2015	PONTES, 2016
CEC	96,6%	88,0%	75,7%	94,0%	87,5%
ADC	2,8%	10,6%	14,6%	5,4%	6,4%
OUTROS	0,6%	1,4%	9,7%	0,6%	6,1%

CEC: Carcinoma escamoso; ADC: Adenocarcinoma

### 5.5. Características moleculares do HPV

Neste estudo, o HPV foi detectado em 94,3% das amostras, sendo este percentual um pouco mais elevado do que o relatado pela literatura mundial cuja prevalência é de cerca de 90% (SMITH *et al.*, 2007; DE SANJOSÉ *et al.*, 2010; LI *et al.*, 2011) e semelhante a prevalência observada em estudos realizados nas diversas regiões do Brasil (RABELO SANTOS *et al.*, 2003; FERNANDES *et al.*, 2010; DE OLIVEIRA *et al.*, 2013; DE ALMEIDA *et al.*, 2017).

Os oito tipos de HPV mais encontrados na nossa população de estudo foram todos considerados carcinogênicos (BOUVARD *et al.*, 2009). A prevalência dos cinco tipos mais frequentes variou conforme o tipo da lesão (CCU ou LIAG). No CCU, os tipos de HPV mais frequentes foram o 16, 18, 45, 35 e 33, enquanto que na LIAG os mais frequentes foram o 16, 35, 58, 45 e 31 por ordem de frequência respectivamente. Estudos de prevalência dos diversos tipos de HPV nas diversas regiões do planeta mantêm-se necessários para estimar o potencial impacto das vacinas para prevenção do CCU.

O HPV16 foi o mais frequentemente encontrado tanto na LIAG quanto no CCU. Esses dados são semelhantes aos dados de prevalência relativos a população mundial para LIAG (CASTELLSAGUÉ *et al.* 2007; SMITH *et al.* 2007; BRUNI *et al.*,



2017) e para CCU (SMITH *et al.*, 2007; DE SANJOSÉ *et al.* 2010; LI *et al.* 2011; BRUNI *et al.*, 2017), bem como para a população brasileira (CASTELLSAGUÉ *et al.*, 2007; FERNANDES *et al.*, 2010; DE OLIVEIRA *et al.*, 2013; DE ALMEIDA *et al.*, 2017).

O HPV18 é o segundo tipo mais frequentemente encontrado no mundo (BRUNI *et al.*, 2017) e no Brasil (DE OLIVEIRA *et al.*, 2013; DE ALMEIDA *et al.*, 2017) no CCU. Na LIAG, o HPV18 não ocupa as cinco primeiras posições em frequência nos estudos em população com LIAG (CASTELLSAGUÉ *et al.*, 2016; BRUNI *et al.*, 2017). Nossos achados foram semelhantes aos encontrados na literatura. Em nossa população de estudo, o HPV18 foi o segundo mais frequente na população com CCU e o nono mais frequente na população com LIAG. Uma provável explicação para esta diferença de frequência do HPV18 entre o CCU e a LIAG é o fato de haver uma variação de carga viral entre os diferentes tipos de HPV, levando a diferenças na replicação viral e na capacidade de integração do vírus ao DNA celular (DOORBAR *et al.*, 2012). O HPV18 apresenta uma carga viral mais elevada no CCU quando comparada as lesões pré-câncer (WU *et al.*, 2017).

Em relação ao HPV35, este estudo demonstrou uma prevalência mais elevada tanto na LIAG quanto no CCU do que a encontrada na população brasileira. O HPV35 é um tipo mais relacionado à doença invasiva na África subsaariana (DE VUYT *et al.*, 2013). No entanto, no Brasil ele não aparece como tipo mais frequente nem na LIAG nem no CCU (CASTELLSAGUÉ *et al.*, 2007; FERNANDES *et al.*, 2010; DE OLIVEIRA *et al.*, 2013; DE ALMEIDA *et al.*, 2017). A análise desses dados gera 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. O acompanhamento do dado de maior prevalência do HPV35 em LIAG ou CCU tornar-se-á fundamental visto que não faz parte de nenhuma das vacinas comercialmente disponíveis contra o HPV.

Tipos de HPV de risco carcinogênico baixo ou desconhecido também têm sido descritos como responsáveis pelo CCU, porém, com frequência inferior a 2% nos estudos (DE SANJOSÉ *et al.* 2010; BRUNI *et al.*, 2017). Este estudo encontrou uma prevalência destes tipos de HPV de 2,8%, número semelhante ao descrito na literatura. Estes tipos de HPV estão mais frequentemente relacionados ao surgimento de verrugas genitais, entretanto, eles podem raramente estar relacionados ao CCU (SERRANO *et al.*, 2015; SERRANO *et al.*, 2018).

Considerando os dados de prevalência dos genótipos de HPV do nosso estudo, a utilização da vacina quadrivalente contra o HPV implantada no Programa Nacional de Imunização (PNI) no Brasil no ano de 2014, poderia reduzir a incidência de CCU em 70,2% no estado de Pernambuco caso a população já estivesse imunizada. Esta possível proteção se assemelha aos resultados obtidos em outros dois estados da região Norte e Sudeste do Brasil (DE ALMEIDA *et al.*, 2017).

Sobre as linhagens do HPV16, um estudo caso controle multicêntrico publicado por Cornet *et al.* em 2013 demonstrou uma distribuição variada das linhagens do HPV nas diferentes regiões do planeta. A linhagem EUR foi a mais prevalente na Europa, no Centro-Oeste da Ásia e nas Américas Central e do Sul enquanto que as linhagens Af1 e Af2 predominaram na África subsaariana e a linhagem As predominou no leste asiático. Neste estudo, a linhagem A (EUR) do HPV16 foi a mais prevalente na LIAG e no CCU. Nossos dados de prevalência são semelhantes aos de outros estudos das regiões Nordeste, Sudeste e Sul do Brasil onde também observamos uma maior prevalência da linhagem A (GURGEL *et al.*, 2015; VIDAL *et al.*, 2016; DE OLIVEIRA *et al.*, 2017).

A linhagem D do HPV16 foi observada com uma frequência maior nas mulheres com CCU do que nas mulheres com LIAG com diferença de proporção estatisticamente significativa entre os grupos. Estudos mais antigos tentaram demonstrar uma possível associação das linhagens não europeias (B/C/D) com maior risco de desenvolvimento de LIAG (SICHERO *et al.*, 2007; FREITAS *et al.*, 2014) e particularmente com o CCU (HILDESHEIM; WANG, 2002; JUNES-GILL *et al.*, 2008) quando comparado com as linhagens europeias (A). A principal limitação desses estudos era o pequeno número de participantes em cada um deles. Uma outra limitação era o agrupamento das linhagens B, C e D em não europeias, não permitindo diferenciação do potencial carcinogênico entre essas linhagens. Um estudo mais recente publicado por Mirabelo *et al.* em 2016 com mais de 3200 mulheres demonstrou uma maior associação da linhagem D do HPV16 com LIAG e CCU, particularmente as sublinhagens D2 e D3 (MIRABELO *et al.*, 2016). Apesar do nosso estudo ser transversal e não se propor a determinar uma associação causal entre a linhagem D e o processo de carcinogênese do CCU, a observação de uma maior proporção da linhagem D no CCU que na LIAG, reforçam os achados da literatura, colaborando para que novos estudos sejam realizados para investigação clínica e molecular desta associação.

## **5.6. Limitações do estudo**

Uma limitação deste estudo foi a dificuldade de coleta de material para análise do HPV nas mulheres com LIAG. Essa dificuldade ocorreu principalmente devido à recusa da paciente por já ter realizado biópsia prévia e devido ao tamanho do fragmento ser insuficiente para realização do histopatológico e do armazenamento para genotipagem do HPV. Nestas situações, o diagnóstico histopatológico era priorizado. Apesar de termos coletado material biológico em apenas 52% das mulheres com LIAG, foi realizada uma análise das características sócio-demográficas dessas mulheres e não se observou diferenças significativas entre os grupos com e sem coleta de material biológico. Diante disso, podemos considerar que estamos diante de populações semelhantes e que esta perda provavelmente não comprometeu os resultados.

A única característica diferente entre os grupos de LIAG com e sem coleta foi a realização prévia de biópsia. No grupo de LIAG sem coleta, 84% das mulheres já haviam realizado uma biópsia previamente e não concordaram em repetir o exame para a pesquisa.

Outra limitação do estudo foi não termos avaliado as múltiplas infecções. A metodologia utilizada para avaliação do HPV só permitia identificar um genótipo de HPV. Na leitura das amostras foi possível supor a existência de múltipla infecção em alguns casos. Entretanto, a análise específica desses genótipos não foi realizada devido a uma restrição orçamentária do projeto.

## 6. Conclusões

As mulheres deste estudo tinham menos de 50 anos, eram predominantemente pardas e de baixa renda. Na comparação entre o grupo de mulheres com LIAG e com CCU, observou-se que estas últimas tinham maior proporção de idade acima de 60 anos, baixa escolaridade, não tinham atividade remunerada, tinham maior paridade e maior exposição ao tabaco.

Em mais de 95% dos casos de CCU, o tipo histológico foi o CEC e o diagnóstico aconteceu, em maior frequência, em estágio avançado (estadio III).

Dos 28 genótipos do HPV identificados, os oito tipos mais frequentes no CCU foram 16, 18, 45, 35, 33, 31, 52 e 58 e, na LIAG, foram os tipos 16, 35/58, 45, 31, 52, 33/51, em ordem de frequência. Os tipos HPV16 e HPV18 responderam por 65,6% do total dos genótipos identificados, presentes em 70,2% dos casos de CCU e em 55,4% dos casos de LIAG.

A linhagem A do HPV16 foi a mais frequente tanto no LIAG quanto no CCU. A linhagem D foi encontrada com maior frequência nos casos de CCU quando comparada com a frequência nos casos de LIAG, sugerindo a possibilidade de haver uma associação da linhagem D com o CCU.

Esperamos que, em longo prazo, com maior adesão da população à vacinação contra os tipos de HPV na rede pública de saúde e ao programa nacional de rastreamento do câncer do colo do útero, bem como com o aprimoramento da linha de cuidado, possamos observar uma redução no número de casos de LIAG e CCU e, conseqüentemente, uma redução da mortalidade por este e outros tipos de câncer ligados ao HPV. As informações trazidas por esta pesquisa poderão servir, no futuro, para avaliar, em longo prazo, as mudanças na incidência do CCU introduzidas pelo programa de vacinação.

## 7. Referências bibliográficas

AJCC. AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. **Cancer staging manual. 7th ed.** Chicago, 2013.

ALMONTE, M.; *et al.*; **Risk factors for human papillomavirus exposure and co-factors for cervical cancer in Latin America and the Caribbean.** *Vaccine.* 2008. Aug 19; 26 Suppl 11:L16-36.

ALTSCHUL, S.F.; *et al.*; **Basic local alignment search tool.** *J Mol Biol.* 1990; 215(3): 403-10.

AMORIM, V.M.S.L.; *et al.*; **Fatores associados à não realização do exame de Papanicolaou: um estudo de base populacional no Município de Campinas, São Paulo, Brasil.** *Cad. Saúde Pública.* 2006. 22(11): 2329-2338.

ANDRADE, M.S.; *et al.*; **Fatores associados a não adesão ao Papanicolau entre mulheres atendidas pela Estratégia Saúde da Família em Feira de Santana, Bahia, 2010.** *Epidemiol. Serv. Saúde.* 2014. 23(1): 111-120.

APPLEBY, P.; *et al.*; International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer; **Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies.** *Int J Cancer.* 2006; Mar 15; 118(6): 1481-95.

APPLEBY, P.; *et al.*; International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer; **Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies.** *Lancet.* 2007; 370 (9599): 1609-21.

ARIAS-PULIDO, H.; *et al.*; **Human papillomavirus type 18 variant lineages in United States populations characterized by sequence analysis of LCR-E6, E2, and L1 regions.** *Virology.* 2005; Jul 20; 338(1): 22-34.

AUSTIN, R.M.; ZHAO, C.; **Type 1 and type 2 cervical carcinomas: some cervical cancers are more difficult to prevent with screening.** *Cytopathology*. 2012. Feb; 23(1): 6-12.

AZEVEDO, A.G.; *et al.*; **Fatores que influenciam a não realização do exame de Papanicolaou e o impacto de ações educativas.** *RBAC*. 2016; 48(3): 253-7.

BALDEZ DA SILVA, M.F.; *et al.*; **HPV31 and HPV33 incidence in cervical samples from women in Recife, Brazil.** *Genet Mol Res*. 2009; Dec 1; 8(4): 1437-43.

BALDEZ DA SILVA, M.F.; *et al.*; **Frequency of human papillomavirus types 16, 18, 31, and 33 and sites of cervical lesions in gynecological patients from Recife, Brazil.** *Genet Mol Res*. 2012; Mar 1; 11(1): 462-6.

BHATLA, N.; *et al.*; **New revised FIGO staging of cervical cancer (2018).** Abstract S020.2. Presented at the FIGO XXII World Congress of Gynecology and Obstetrics. Rio de Janeiro, Brazil, October 14-19, 2018. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143(Suppl.3)

BHATLA, N.; *et al.*; **Cancer of the cervix uteri.** *Int J Gynaecol Obstet*. 2018. Oct; 143, Suppl 2: 22-36.

BERNARD, H.U.; *et al.*; **Classification of papillomaviruses based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments.** *Virology*. 2010; 401: 70–79.

BERNARD, H.U.; **Taxonomy and phylogeny of papillomaviruses: an overview and recent developments.** *Infect Genet Evol*. 2013. Aug; 18: 357-61.

BERGVALL, M; MELENDY, T; ARCHAMBAULT, J.; **The E1 proteins.** *Virology*. 2013; Oct; 445(1-2): 35-56.

BETHESDA SYSTEM. **The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses.** National Cancer Institute Workshop. *JAMA*. 1989. Aug 18; 262(7): 931-4.

BOND, S.; **Large prospective study finds no association between oral contraceptive use and breast cancer but increased risk for cervical cancer.** J Midwifery Womens Health. 2014; Mar-Apr; 59(2): 218-9.

BOSCH, F.X. *et al.*; **Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases.** Vaccine. 2013 Dec 31; 31 Suppl 7:H1-31.

BOSCH, F.X., *et al.*; **HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer.** Nat Rev Clin Oncol. 2016 Feb; 13(2): 119-32.

BOUVARD, V.; *et al.* **A review of human carcinogens – Part B: biological agents.** Lancet Oncol. 2009; 10: 321-2.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Nº 2.439/GM, de 8 de dezembro de 2005.** Institui a Política Nacional de Atenção Oncológica: Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a ser implantada em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão. 2005. [Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Legislacao/portaria\\_2439.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Legislacao/portaria_2439.pdf)]. [Acesso em 20/12/2018].

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Nº 3.394, de 30 de dezembro de 2013.** Institui o Sistema de Informação de Câncer (SICAN) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). 2013. Disponível em: [[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt3394\\_30\\_12\\_2013.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt3394_30_12_2013.html)]. [Acesso em 20/12/2018].

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Nº 3.388, de 30 de dezembro de 2013.** Redefine a Qualificação Nacional em Citopatologia na prevenção do câncer do colo do útero (QualiCito), no âmbito da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas. 2013. [Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt3388\\_30\\_12\\_2013.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt3388_30_12_2013.html)]. [Acesso em 20/12/2018].

BRASIL. Ministério da Saúde. **Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada)**. 2013. [Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/14/Informe-T--nico-HPV-MENINGITE.pdf>]. [Acesso em: 20/12/2018].

BRAY, F.; *et al.*; **Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries**. CA Cancer J Clin. 2018; 0:1–31.

BRUNI, L.; *et al.*; **Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings**. J Infect Dis. 2010 Dec 15; 202(12): 1789-99.

BRUNI, L.; **ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre)**. Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 27 July 2017. [Disponível em: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>]. [Acessado em 10/10/2018].

BUCK, C.B.; DAY, P.M.; TRUS, B.L.; **The papillomavirus major capsid protein L1**. Virology. 2013; Oct; 445(1-2): 169-74.

BURK, R.D.; *et al.*; **Distribution of human papillomavirus types 16 and 18 variants in squamous cell carcinomas and adenocarcinomas of the cervix**. Cancer Res. 2003; Nov 1; 63(21): 7215-20.

BURK, R.D.; CHEN, Z.; VAN DOORSLAER, K.; **Human papillomaviruses: genetic basis of carcinogenicity**. Public Health Genomics. 2009; 12: 281-290.

BURK, R.D.; HARARI, A.; CHEN, Z.; **Human papillomavirus genome variants**. Virology. 2013; Oct; 445(1-2): 232-43.

BURRONI, E.; *et al.*; **Codon 72 polymorphism of p53 and HPV type 16 E6 variants as risk factors for patients with squamous epithelial lesion of the uterine cervix**. J Med Virol. 2013; Jan; 85(1); 83-90.



BUTT, A.Q., MIGGIN, S.M.; **Cancer and viruses: a double-edged sword.** Proteomics. 2012; Jul; 12(13):2127-38.

BZHALAVA, D.; EKLUND, C.; DILLNER, J.; **International standardization and classification of human papillomavirus types.** Virology. 2015. Feb; 476:341-344.

CALLEJA-MACIAS, I.E.; *et al.*; **Genomic diversity of human papillomavirus-16, 18, 31, and 35 isolates in a Mexican population and relationship to European, African, and Native American variants.** Virology. 2004; 319: 315 – 23.

CAPOTE NEGRIN L.G.; **Epidemiology of cervical cancer in Latin America.** Ecancermedicalscience. 2015; Oct 8; 9:577.

CASTELLSAGUÉ, X.; *et al.*; **HPV and Cervical Cancer in the World: 2007 Report.** Vaccine. 2007. Vol 25, Sup 3, p. C1-C230.

CASTELLSAGUÉ, X.; *et al.*; **Prospective seroepidemiologic study on the role of Human Papillomavirus and other infections in cervical carcinogenesis: evidence from the EPIC cohort.** Int J Cancer. 2014 Jul 15;135(2):440-52.

CASTELLSAGUÉ, X.; *et al.*; **Human papillomavirus detection in cervical neoplasia attributed to 12 high-risk human papillomavirus genotypes by region.** Papillomavirus Res. 2016. Dec; 2: 61-69.

CASTLE, P.E.; GIULIANO, A.R.; **Chapter 4: Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients--assessing their roles as human papillomavirus cofactors.** J Natl Cancer Inst Monogr. 2003;(31):29-34.

CASTRO, M.M.; *et al.*; **Prevalence of human papillomavirus (HPV) type 16 variants and rare HPV types in the central Amazon region.** Genet Mol Res. 2011; Feb 8; 10(1): 186-96.

CHAGAS, B.S.; *et al.*; **Association Study between Cervical Lesions and Single or Multiple Vaccine-Target and Non-Vaccine Target Human Papillomavirus (HPV) Types in Women from Northeastern Brazil.** PLoS One. 2015; Jul 15; 10(7): e0132570.

CHANG, Y.J.; *et al.*; **Intratypic variants of human papillomavirus type 16 and risk of cervical neoplasia in Taiwan.** J Med Virol. 2013; Sep; 85(9): 1567-76.

CHATURVERDI, A.K., *et al.*; **Human papillomavirus infection with multiple types: pattern of coinfection and risk of cervical disease.** J Infect Dis. 2011. Apr 1; 203(7): 910-20.

CHEMORADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER META-ANALYSIS COLLABORATION. **Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials.** J Clin Oncol, 2008; 26: 5802–5812.

CHEN, Z; *et al.*; **Diversifying selection in human papillomavirus type 16 lineages based on complete genome analyses.** J Virol. 2005; Jun; 79(11): 7014-23.

CHICONELA, F.V.; CHIDASSICUA, J.B.; **Conhecimentos e atitudes das mulheres em relação ao exame preventivo do câncer do colo uterino.** Rev. Eletr. Enf. [Internet]. 2017. [Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5216/ree.v19.41334>]. [Acesso em: 10/10/2018].

CIAPPONI, A.; *et al.*; **Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis.** PLoSOne. 2011; 6(10): e25493.

CLIFFORD, G.M.; *et al.*; **Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis.** Lancet. 2005. Sep 17-23; 366(9490): 991-8.

COLLINS, S.; **Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: a longitudinal study.** Eur J Cancer. 2010. Jan; 46(2): 405-11.

CORNET, I.; *et al.*; **Human papillomavirus type 16 genetic variants: phylogeny and classification based on E6 and LCR.** J Virol. 2012; 86: 6855–61.

CORNET, I.; *et al.*; **HPV16 genetic variation and the development of cervical cancer worldwide.** Br J Cancer. 2013; Jan 15; 108(1): 240-4.

CORRÊA, F.M.; **Variantes Intratipo dos HPV 16 e 18 na Determinação do Tempo para Desenvolvimento do Câncer do Colo do Útero.** Tese de Doutorado em Saúde da Criança e da Mulher – Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, 2015.

DA SILVA, D.W.; *et al.*; **Cobertura e fatores associados com a realização do exame Papanicolaou em município do Sul do Brasil.** Rev Bras Ginecol Obstet. 2006; 28(1): 24-31.

DA SILVA BARROS, N.K.; *et al.*; **Association of HPV infection and Chlamydia trachomatis seropositivity in cases of cervical neoplasia in Midwest Brazil.** J Med Virol. 2012 Jul; 84(7):1143-50.

DARRAGH, T.M. *et al.*; **The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-associated Lesions.** International Journal of Gynecological Pathology, New York, v. 32, n. 1, p. 76-115, 2013.

DATASUS - **SI-PNI - Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações. Estratégia de Vacinação contra HPV.** 2014. [Disponível em: [http://pni.datasus.gov.br/consulta\\_hpv\\_14\\_selecao.php](http://pni.datasus.gov.br/consulta_hpv_14_selecao.php)]. [Acesso em: 10/10/2018].

DATASUS - **SI-PNI - Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações. Estratégia de Vacinação contra HPV.** 2015. [Disponível em: [http://pni.datasus.gov.br/consulta\\_hpv\\_15\\_selecao.php](http://pni.datasus.gov.br/consulta_hpv_15_selecao.php)]. [Acesso em: 10/10/2018].

DE ALMEIDA, L.M.; *et al.*; **Human Papillomavirus Genotype Distribution among Cervical Cancer Patients prior to Brazilian National HPV Immunization Program.** J Environ Public Health. 2017; 2017: 1645074.

DE LIMA JÚNIOR, S.F; **Prevalência dos genótipos do papilomavírus humano: comparação entre três métodos de detecção em pacientes de Pernambuco, Brasil.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2011; vol.33; no.10; pag 315-320.

DE MARTEL, C.; *et al.*; **Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type.** Int J Cancer. 2017 Aug 15;141(4):664-670.

DE OLIVEIRA, C.M.; *et al.*; **Human papillomavirus genotypes distribution in 175 invasive cervical cancer cases from Brazil.** BMC Cancer. 2013. Jul 24; 13: 357.

DE OLIVEIRA C.M.; LEVI, J.E.; **The Biological Impact of Genomic Diversity in Cervical Cancer Development.** Acta Cytol. 2016; 60(6): 513-517.

DE OLIVEIRA, G.R.; *et al.*; **Human papillomavirus type distribution and HPV16 intratype diversity in southern Brazil in women with and without cervical lesions.** Mem Inst Oswaldo Cruz. 2017; Jul; 112(7): 492-498.

DE SANJOSÉ, S.; *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.

DE SANJOSÉ, S.; *et al.*; **Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study.** Lancet Oncol. 2010. Nov; 11(11): 1048-56.

DE SANJOSÉ, S.; BROTONS, M; PAVÓN, M.A.; **The natural history of human papillomavirus infection.** Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018. Feb;47: 2-13.

DE VILLIERS, E.M.; *et al.*; **Classification of papillomaviruses.** Virology. 2004; Jun 20; 324(1): 17-27.

DE VILLIERS, E.M. **Cross-roads in the classification of papillomaviruses.** Virology. 2013; Oct; 445(1-2): 2-10.

DE VUYST, H.; *et al.*; **The burden of human papillomavirus infections and related diseases in sub-saharan Africa.** Vaccine. 2013. Dec 29; 31 Suppl 5: F32-46.

DELLA TORRE, G.; *et al.*; **Viral particles in cervical condylomatous lesions.** Tumori. 1978; 64: 549-53.

DEVITA JR, V.T.; HELLMAN, T.S.; ROSENBERGS, S.A.;. **Cancer: principles & practice of oncology.** 10. ed. Philadelphia: Lippincott: Wolters Kluwer Health, 2015.

DIMAIO, D.; PETTI, L.M.; **The E5 proteins.** Virology. 2013; Oct; 445(1-2): 99-114.

DIZ, M.D.P.E.; MEDEIROS, R.B.; **Câncer de colo uterino – fatores de risco, prevenção, diagnóstico e tratamento.** Revista de Medicina, v. 88, n. 1, p. 7-15, 2009.

DOORBAR, J.; *et al.*; **The biology and life-cycle of human papillomaviruses.** Vaccine. 2012. Nov 20; 30 Suppl 5: F55-70.

DOORBAR, J.; **The E4 protein; structure, function and patterns of expression.** Virology. 2013. Oct; 445 (1-2): 80-98.

DOORBAR, J.; *et al.*; **Human papillomavirus molecular biology and disease association.** Rev Med Virol. 2015. Mar; 25 Suppl 1: 2-23.

DUNYO, P.; EFFAH, K.; UDOFIA, E.A.; **Factors associated with late presentation of cervical cancer cases at a district hospital: a retrospective study.** BMC Public Health. 2018. Oct 3; 18(1): 1156.

ELDRIDGE, R.C.; *et al.*; **Smoking and subsequent human papillomavirus infection: a mediation analysis.** Ann Epidemiol. 2017. Nov; 27(11): 724-730.

EPSTEIN, R.J.; **Primary prevention of human papillomavirus-dependent neoplasia: No condom, no sex.** Eur J Cancer. 2005; Nov; 41(17): 2595-600.

FAUQUET, C.M.; *et al.*; **Virus taxonomy. The Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, Family Papillomaviridae.** Elsevier. 2005; p. 17.

FERLAY, J.; *et al.*; **Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.** Int J Cancer. 2015; Mar 1; 136(5): E359-86.

FERNANDES, J.V.; *et al.*; **Prevalence of human papillomavirus in archival samples obtained from patients with cervical pre-malignant and malignant lesions from Northeast Brazil.** BMC Res Notes. 2010. Apr 8; 3(1): 96.

FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY. **Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium.** International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2009; 105(2): 103-104.

FREITAS, L.B.; *et al.*; **Human papillomavirus 16 non-European variants are preferentially associated with high-grade cervical lesions.** PLoSOne. 2014; Jul 1; 9(7).

FUESSEL HAWS, A.L.; *et al.*; **Nested PCR with the PGMY09/11 and GP5(+)/6(+) primer sets improves detection of HPV DNA in cervical samples.** Journal of virological methods. 2004; 122: 87–93.

GADDUCCI, A.; *et al.*; **Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature.** Gynecol Endocrinol. 2011 Aug; 27(8): 597-604.

GALLEGOS-BOLAÑOS, J., *et al.*; **High prevalence of co-infection between human papillomavirus (HPV) 51 and 52 in Mexican population.** BMC Cancer. 2017. Aug 8; 17(1): 531.

GAURI, A.; *et al.*; **Cervical cancer sociodemographic and diagnostic disparities in Florida: a population-based study (1981-2013) by stage at presentation.** *Ethn Health.* 2018. May 5: 1-9.

GOKHALE, P.S.; *et al.*; **HPV16 E6 variants: frequency, association with HPV types and in silico analysis of the identified novel variants.** *J Med Virol.* 2014; Jun;;86(6): 968-74.

GRAVITT, P.E.; *et al.*; **Improved amplification of genital human papillomaviruses.** *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38, 357–361.

GRAVITT, P.E.; **The known unknowns of HPV natural history.** *J Clin Invest.* 2011; 121(12): 4593-9.

GRAVITT, P.E.; WINER, R.L.; **Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency.** *Viruses.* 2017. Sep 21; 9(10).

GUO, H.; *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.

GURGEL, A.P.; *et al.*; **Prevalence of human papillomavirus variants and genetic diversity in the L1 gene and long control region of HPV16, HPV31, and HPV58 found in North-East Brazil.** *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 130828.

HARDEN, M.E.; MUNGER, K.; **Human papillomavirus molecular biology.** *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2017. Apr - Jun; 772: 3-12.

HARPER, D.M.; *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.

HARPER, D.M., DEMARS, L.R.; **HPV vaccines - A review of the first decade.** *Gynecol Oncol.* 2017 Jul; 146(1): 196-204.

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.

HILDESHEIM, A.; WANG, S.S.; **Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review.** *Virus Res.* 2002; Nov; 89(2): 229-40.

HO, L.; *et al.*; **The genetic drift of human papillomavirus type 16 is a means of reconstructing prehistoric viral spread and the movement of ancient human populations.** *J Virol.* 1993; Nov; 67(11): 6413-23.

HWANG, L. Y.; *et al.*; **Factors that influence the rate of epithelial maturation in the cervix of healthy young women.** *J Adolesc Health.* 2009; 44(2): 103-110.

IARC - *International Agency of Research on Cancer.* Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. **Human papillomaviruses: monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.** 2007; 90: 1-636.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Síntese de Indicadores.** 2015. [Disponível em: [https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2015/default\\_sintese.shtm](https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2015/default_sintese.shtm)]. [Acesso em 10/10/2018].

ICESCC - *International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer.* **Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies.** *Int J Cancer.* 2006; 119(5): 1108-24.

ICESCC - *International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer.* **Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18(4): 1060-9.



INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. 2ª. edição revista, ampliada e atualizada – Rio de Janeiro: INCA, 2016.

INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Atlas on line de Mortalidade**. Rio de Janeiro: INCA; 2016. [Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo06/consultar.xhtml#panelResultado>]. [Acesso em 03/12/2018].

INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2017.

JACKSON, R.; *et al.*; **Functional variants of human papillomavirus type 16 demonstrate host genome integration and transcriptional alterations corresponding to their unique cancer epidemiology**. BMC Genomics. 2016; Nov 2; 17(1): 851.

JENSEN K.E.; *et al.*; **Risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse in relation to smoking among women with persistent human papillomavirus infection**. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Nov; 21(11): 1949-55.

JENSEN K.E.; *et al.*; **Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: a 13-year follow-up**. Br J Cancer. 2013. Jan 15; 108(1): 234-9.

JENSEN, K.E.; *et al.*; ***Chlamydia trachomatis* and risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse in women with persistent human papillomavirus infection: a cohort study**. Sex Transm Infect. 2014 Nov;90(7):550-5.

JOURA, E.A.; *et al.*; **A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women**. N Engl J Med. 2015; 372: 711-23.

JUNES-GILL, K.; *et al.*; **Human papillomavirus type 16 variants in cervical cancer from an admixture population in Brazil.** J Med Virol. 2008; Sep; 80(9): 1639-45.

KUKIMOTO, I.; MURAMATSU, M.; **Genetic variations of human papillomavirus type 16: implications for cervical carcinogenesis.** Jpn J Infect Dis. 2015; 68(3): 169-75.

LA VECCHIA, C.; BOCCIA, S.; **Oral contraceptives, human papillomavirus and cervical cancer.** Eur J Cancer Prev. 2014; Mar; 23(2): 110-2.

LAGO, T.G.; **Políticas nacionais de rastreamento do câncer de colo uterino no Brasil: análise do período 1998-2002.** (Tese de doutorado). Campinas: Unicamp, 2004.

LAVERTY, C.R.; *et al.*; **Noncondylomatous wart virus infection of the postmenopausal cervix.** Pathology. 1978; 10: 373-378.

LI, N.; *et al.*; **Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication.** Int J Cancer. 2011. Feb 15; 128(4): 927-35.

LIU, L.; *et al.*; **Association between TNF-alfa polymorphisms and cervical cancer risk: a meta-analysis.** Mol Biol Rep, 2012 Mar; 39(3): 2683-8.

LIU, Z.C.; *et al.*; **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.

LONGATTO-FILHO, A.; *et al.*; **Hormonal contraceptives and the length of their use are not independent risk factors for high-risk HPV infections or high-grade CIN.** Gynecol Obstet Invest. 2011; 71(2): 93-103.

LORENZATO, F.; *et al.*; **The use of human papillomavirus typing in detection of cervical neoplasia in Recife (Brazil).** Int J Gynecol Cancer. 2000; Mar; 10(2): 143-150.

LUHN, P.; *et al.*; **The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer.** Gynecol Oncol. 2013; 128(2): 265-70.

LUU, H.N.; *et al.*; **Comparison of the accuracy of Hybrid Capture II and polymerase chain reaction in detecting clinically important cervical dysplasia: a systematic review and meta-analysis.** Cancer Medicine, Malden, 2 (3), 367-390, 2013.

MANAVI, K.; **A review on infection with *Chlamydia trachomatis*.** Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2006; Dec; 20(6): 941-51.

MARTH, C.; *et al.*; **Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** Ann Oncol, 2017; 28(Suppl 4): iv72–iv83.

MARTINS, L.F.L; THULER, L.C.S; VALENTE, J.G.; **Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura.** Rev Bras Ginecol Obstet. 2005; 27(8): 485-92.

MARTINS, L.F.L; VALENTE, J.G.; THULER, L.C.S; **Factors related to inadequate cervical cancer screening in two Brazilian state capitals.** Rev Saúde Pública. 2009; 43(2): 318-25.

MASCARELLO, K.C.; *et al.*; **Perfil sociodemográfico e clínico de mulheres com câncer do colo do útero associado ao estadiamento inicial.** Revista Brasileira de Cancerologia. 2012; 58(3): 417-426.

MCBRIDE, A.A.; **The papillomavirus E2 proteins.** Virology. 2013. Oct; 445(1-2): 57-79.

MINISTÉRIO DA SAÚDE: **Informe técnico sobre a vacina papilomavírus humano (HPV) na atenção básica.** Coordenação geral do programa nacional de imunizações. 2014. [Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/26/Informe-Tecnico-Introducao-vacina-HPV-18-2-2014.pdf>]. [Acesso em 10/10/2018].

MIRABELLO, L.; *et al.*; **HPV16 Sublineage Associations With Histology-Specific Cancer Risk Using HPV Whole-Genome Sequences in 3200 Women.** J Natl Cancer Inst. 2016; Apr 29; 108(9).

MIRABELLO, L.; *et al.*; **HPV16 E7 Genetic Conservation Is Critical to Carcinogenesis.** Cell. 2017; Sep 7; 170(6): 1164-1174.

MIRABELLO, L.; *et al.*; **The Intersection of HPV Epidemiology, Genomics and Mechanistic Studies of HPV-Mediated Carcinogenesis.** Viruses. 2018; Feb 13; 10(2).

MOSCICKI, A.B.; *et al.*; **Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers.** Vaccine. 2012; Nov 20; 30 Suppl 5: F24-33.

MUÑOZ, N.; *et al.*; *International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group.* **Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study.** Lancet. 2002. Mar 30; 359(9312): 1093-101.

MUÑOZ, N.; *et al.*; *International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group.* **Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer.** N Engl J Med. 2003; 348: 518-27.

MUÑOZ, N.; *et al.*; **Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer.** Vaccine. 2006. Aug 31; 24 Suppl 3: S3/1-10.

MÜNGER, K.; *et al.*; **Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis.** J Virol. 2004; Nov; 78(21): 11451-60.

ORTIZ-ORTIZ, J.; *et al.*; **Association of human papillomavirus 16 E6 variants with cervical carcinoma and precursor lesions in women from Southern Mexico.** Virol J. 2015; Feb22; 12: 29.

OSIS, M.J.M.D.; **Paism: um marco na abordagem da saúde reprodutiva no Brasil.** Cadernos de Saúde Pública, v.14, supl.1, 1998.

PARK, B.R.; *et al.*; **Influence of Socioeconomic Status, Comorbidity, and Disability on Late-stage Cancer Diagnosis.** *Osong Public Health Res Perspect.* 2017. Aug; 8(4): 264-270.

PEIRSON, L.; *et al.*; **Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis.** *Syst Rev.* 2013; 2:35.

PONTES, V.B.; **Estudo dos genótipos do HPV e fatores associados ao diagnóstico do câncer do colo do útero em estágio inicial em mulheres atendidas na unidade de saúde de referência oncológica do estado do Pará.** Tese de Doutorado em Oncologia – DINTER – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) / Universidade Federal do Pará (UFPA), Rio de Janeiro, 2016.

PLUMMER, M.; *et al.*; **Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis.** *Lancet Glob Health.* 2016; Sep; 4(9):e609-16.

PRUITT, S.L.; *et al.*; **Cervical Cancer Burden and Opportunities for Prevention in a Safety-net Healthcare System.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018. Sep 5.

RABELO-SANTOS, S.H.; *et al.*; **Human papillomavirus prevalence among women with cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer from Goiânia, Brazil.** *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2003. Mar; 98(2): 181-4.

RACE BETTERMENT CONFERENCE. **Proceedings of the third Race Betterment Conference: under the auspices of the Race Betterment Foundation.** Michigan, Jan 2-6, 1928.

REAGAN, J.W., PATTEN, S.F.; **Dysplasia: a basic reaction to injury in the uterine cervix.** *Ann N Y Acad Sci.* 1962; Sep 29; 97: 662-82.

RIBEIRO, J.F.; *et al.*; **Perfil sociodemográfico e clínico de mulheres com câncer do colo do útero em uma cidade do nordeste.** *Revista Eletrônica Gestão & Saúde.* Ano 2015; Vol.06, Nº 02; p.1367-81.

- RICHART, R.M.; **Cervical intraepithelial neoplasia**. *Pathol Annu.* 1973; 8: 301-28.
- ROMAN, A.; MUNGER, K.; **The papillomavirus E7 proteins**. *Virology.* 2013; Oct; 445(1-2): 138-68.
- RONCO, G. *et al.*; **Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial**. *The Lancet. Oncology, London,* 11 (3), 249-257, 2010.
- ROSITCH, A.F.; *et al.*; **Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: a literature review and meta-analysis**. *Int J Cancer.* 2013; 133(6): 1271-85.
- ROURA, E.; *et al.*; **Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort**. *Int J Cancer.* 2014. Jul 15; 135(2): 453-66.
- ROUSSEAU, M.C., *et al.*; **Predictors of cervical coinfection with multiple human papillomavirus types**. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003 Oct; 12(10): 1029-37.
- SANTOS, E.U.; *et al.*; **CCR2 and CCR5 genes polymorphisms in women with cervical lesions from Pernambuco, Northeast Region of Brazil: a case-control study**. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2016; Mar; 111(3): 174-80.
- SCHIFFMAN, M.; KJAER, S.K.; **Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia**. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; (31): 14-9.
- SCHIFFMAN, M.; *et al.*; **A population-based prospective study of carcinogenic human papillomavirus variant lineages, viral persistence, and cervical neoplasia**. *Cancer Res.* 2010; Apr 15; 70(8): 3159-69.
- SCHIFFMAN, M.; WENTZENSEN, N.; **Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer**. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22(4): 553-60.

SCHIFFMAN, M.; *et al.*; **Carcinogenic human papillomavirus infection.** Nat Rev Dis Primers. 2016. Dec 1;2: 1-20.

SENAPATI, R., *et al.*; **HPV genotypes co-infections associated with cervical carcinoma: Special focus on phylogenetically related and non-vaccine targeted genotypes.** PLoS One. 2017. Nov 21; 12(11): e0187844.

SEOUD, M.; TJALMA, W.A.; RONSSE, V.; **Cervical adenocarcinoma: moving towards better prevention.** Vaccine 2011; 29(49): 9148-58.

SERRANO, B.; *et al.*; **Epidemiology and burden of HPV-related disease.** Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018. Feb;47: 14-26.

SICHERO, L.; *et al.*; **High grade cervical lesions are caused preferentially by non-European variants of HPVs 16 and 18.** Int J Cancer. 2007; Apr 15; 120(8): 1763-8.

SILVA, M.A.S.; *et al.*; **Fatores relacionados a não adesão à realização do exame de Papanicolau.** Rev Rene. 2015. jul-ago; 16(4): 532-9.

SMITH, J.S.; *et al.*; ***Chlamydia trachomatis* and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study.** Int J Cancer. 2004. Sep 1; 111(3):431-9.

SMITH, J.S.; *et al.*; **Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update.** Int J Cancer. 2007. Aug 1; 121(3): 621-32.

TAMURA, K.; *et al.*; **MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0.** Molecular Biology and Evolution. 2013; 30: 2725-2729.

TAVARES, M.C.; *et al.*; ***Chlamydia trachomatis* infection and Human Papillomavirus in women with cervical neoplasia in Pernambuco-Brazil.** Mol Biol Rep. 2014. Feb;41(2):865-74.

THOMAS, K.K., *et al.*; **Concurrent and sequential acquisition of different genital human papillomavirus types.** J Infect Dis. 2000 Oct; 182(4): 1097-102. Epub 2000 Sep 5.

THULER, L.C.S; BERGMANN, A.; CASADO, L.; **Perfil das Pacientes com Câncer do Colo do Útero no Brasil, 2000-2009: Estudo de Base Secundária.** Revista Brasileira de Cancerologia 2012; 58(3): 351-357.

TORNESELLO, M.L.; *et al.*; **Human papillomavirus (HPV) genotypes and HPV16 variants and risk of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix.** Gynecol Oncol. 2011 Apr;121(1):32-42.

TROTTIER, H., *et al.*; **Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006. Jul; 15(7): 1274-80.

UNITED KINGDOM NATIONAL SCREENING COMMITTEE. **NHS population screening explained.** 2013. [Disponível em: [www.screening.nhs.uk/screening](http://www.screening.nhs.uk/screening)]. [Acesso em: 20/12/2018].

VAISY, A.; LOTFINEJAD, S.; ZHIAN, F.; **Risk of cancer with combined oral contraceptive use among Iranian women.** Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15(14): 5517-22.

VALE, D.B.; *et al.*; **Level of human development is associated with cervical cancer stage at diagnosis.** J Obstet Gynaecol. 2018. Sep 19:1-5.

VANDE POL, S.B.; KLINGELHUTZ, A.J.; **Papillomavirus E6 oncoproteins.** Virology. 2013. Oct; 445(1-2): 115-37.

VIDAL, J.P.; *et al.*; **Genetic diversity of HPV16 and HPV18 in Brazilian patients with invasive cervical cancer.** J Med Virol. 2015; Dec 22.



VILLA, L.L.; *et al.*; **Molecular variants of human papillomavirus types 16 and 18 preferentially associated with cervical neoplasia.** J Gen Virol. 2000; 81(Pt 12): 2959-68.

VILLA, L.L.; *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.

WALBOOMERS, J.M.; *et al.*; **Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide.** J Pathol. 1999; 189(1): 12-9.

WANG, J.W.; RODEN, R.B.; **L2, the minor capsid protein of papillomavirus.** Virology. 2013. Oct; 445(1-2): 175-86.

WANG, Q.; *et al.*; **Association between cytokine gene polymorphisms and cervical cancer in a Chinese population.** Eur J Obstet Gyne-col Reprod Biol. 2011; 158(2): 330-2.

WAXMAN, A.G., *et al.*; **Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix.** Obstetrics and Gynecology, New York, v. 120, n. 6, p. 1465-1471, 2012.

WENTZENSEN, N., *et al.*; **No Evidence for Synergy Between Human Papillomavirus Genotypes for the Risk of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in a Large Population-Based Study.** J Infect Dis. 2014 Mar 15; 209(6): 855–864.

WHO. World Health Association: **Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginner's Manual. Chapter 2: An Introduction to Cervical Intraepithelial Neoplasia.** IARC screening group. 2003. [Disponível em: <http://screening.iarc.fr/colpochap.php?chap=2>]. [Acesso em 29/12/2018].

WHO. World Health Association: **Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginner's Manual. Chapter 3: An Introduction to Invasive Cancer of the Uterine Cervix.** IARC screening group. 2003. [Disponível em: <http://http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=1&chap=3>]. [Acesso em 29/12/2018].

WHO. World Health Organization. **Early Detection. Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programs.** Module 3. Geneva: WHO; 2007.

WHO guidance note: **Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women.** 2013. [Disponível em: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9789241505147/en>]. [Acessado em 10/10/2018].

WINER, R.L.; *et al.*; **Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner.** J Infect Dis. 2008; 197(2): 279-82.

WU, Z.; *et al.*; **Association between human papillomavirus (HPV) 16, HPV18, and other HR-HPV viral load and the histological classification of cervical lesions: Results from a large-scale cross-sectional study.** J Med Virol. 2017. Mar; 89(3): 535-541.

YAMADA, T., *et al.*; **Human papillomavirus type 16 sequence variation in cervical cancers: a worldwide perspective.** J Virol. 1997; Mar; 71(3): 2463-72.

YOST, S.; HOEKSTRA, A.; **Cervical cancer in women over 65: An analysis of screening.** Gynecol Oncol Rep. 2018; May 22; 25: 48-51.

XI, L.F., *et al.*; **Risk for high-grade cervical intraepithelial neoplasia associated with variants of human papillomavirus types 16 and 18.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007; Jan; 16(1): 4-10.

ZEFERINO, L.C.; **O desafio de reduzir a mortalidade por câncer do colo do útero.** Rev Bras Ginecol Obstet. 2008; 30(5): 213-5.

ZUR HAUSEN, H.; **Condylomata acuminata and human genital cancer**. Cancer Res. 1976; 36: 794.

ZUR HAUSEN, H.; **Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account**. Virology. 2009 Feb 20; 384(2):260-5.

## 8. Anexos

### 8.1. Aprovação no Comitê de Ética do IMIP

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 Finto

**Área Temática:**

**Versão:** 7

**CAAE:** 24687713.8.0000.5201

**Instituição Proponente:** Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIPIPE

**Patrocinador Principal:** FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ  
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIPIPE  
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: Boa Vista

CEP: 50.070-050

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4762

E-mail: comitedeetica@imip.org.br

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



**Continuação do Parecer 088.613**

**Integral Professor**

**Fernando Figueira - IMIPIPE 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: Bos Vistas**

**CEP: 50.070-520**

**UF: PE Município: RECIFE**

**Telefone: (81)2122-4756**

**Fax: (81)2122-4782**

**E-mail: comitedetica@imip.org.br**

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



Continuação do Parecer: 088.513

RECIFE, 17 de Março de 2015

---

**Assinado por:  
Jose Eulalio Cabral Filho  
(Coordenador)**

Endereço: Rua dos Coelhos, 300  
Bairro: Boa Vista CEP: 50.070-550  
UF: PE Município: RECIFE  
Telefone: (81)2122-4756 Fax: (81)2122-4762 E-mail: [comitedetica@imip.org.br](mailto:comitedetica@imip.org.br)

Página 02 de 03

## 8.2. Aprovação no Comitê de Ética do HCP

SOCIEDADE PERNAMBUCANA  
DE COMBATE AO CÂNCER-  
SPCC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** 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

**Pesquisador:** Rodrigo Alves Pinto

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 40349014.0.0000.5205

**Instituição Proponente:** SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE COMBATE AO CÂNCER -SPCC

**Patrocinador Principal:** FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.022.330

**Data da Relatoria:** 14/04/2015

#### Apresentação do Projeto:

O câncer do colo do útero é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil apresentando uma incidência duas vezes maior nos países menos desenvolvidos que nos desenvolvidos. A infecção pelo HPV é um dos fatores associados ao surgimento dessa neoplasia sendo os subtipos 16 e 18 desse vírus mais frequentemente encontrado em associação a este câncer. Atualmente, 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 tipos de HPV e a limitada eficácia das vacinas atualmente disponíveis em fornecer imunidade contra outros tipos além dos presentes nas mesmas, levantam uma série de questões sobre sua efetividade a longo prazo. Para tanto, conhecer a prevalência dos tipos de HPV na nossa população é uma estratégia importante e serve de subsídios para políticas públicas futuras de saúde. Este estudo objetiva 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.

Trata-se de um estudo epidemiológico observacional transversal de base hospitalar onde será aplicado um questionário para a coleta de dados epidemiológicos e esse conjunto de informações será usado para descrever características sócio-demográficas da população do estudo, acesso aos

Endereço: Av. Cruz Cabugá, 1597

Bairro: Santa Amara

CEP: 50.040-000

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3217-8197

Fax: (81)3217-8197

E-mail: cep@hcpq.org.br

**SOCIEDADE PERNAMBUCANA  
DE COMBATE AO CÂNCER-  
SPCC**



Continuação do Parecer: 1.003.390

**Recomendações:**

As recomendações solicitadas foram atendidas

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

As recomendações solicitadas foram atendidas

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

RECIFE, 14 de Abril de 2015

---

Assinado por:  
**ISABEL CRISTINA LEAL**  
(Coordenador)

Endereço: Av. Cruz Cabugá, 1597

Bairro: Santo Amaro

CEP: 50.040-000

UF: PE Município: RECIFE

Telefone: (81)3217-8187

Fax: (81)3217-8187

E-mail: cep@hcpq.org.br



### 8.3. Termo de consentimento livre e esclarecido



#### 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** no telefone **(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 IMIP e 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](mailto: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 HCP e tem alguma consideração ou dúvida sobre essa pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em



## 8.4. Questionário



*Estudo dos genótipos de HPV presentes em tumores do colo do útero em mulheres atendidas na rede*

### QUESTIONÁRIO INDIVIDUAL

#### IDENTIFICAÇÃO

**Unidade de Saúde: Instituto de Medicina Integral Professor  
Fernando Figueira (IMIP)**

Unidade de Saúde/Nº do prontuário  
.....|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Nome da entrevistada:

\_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_

Município: \_\_\_\_\_|\_|\_| UF: \_\_\_\_\_  
|\_|\_|

CEP: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| - |\_|\_|\_|\_|

Tel. Residencial: \_\_\_\_\_ Tel. Celular: \_\_\_\_\_

Tel. Comercial: \_\_\_\_\_ Tel. de contato: \_\_\_\_\_

CPF: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| - |\_|\_|\_|

Nome \_\_\_\_\_ da  
mãe: \_\_\_\_\_

#### TIPO DE ENTREVISTA

1. |\_|\_| Realizada Totalmente

2. |\_|\_| Realizada Parcialmente

3. |\_|\_| Não

Realizada

Recusa-----1|\_|\_|

Outro-----2|\_|\_|

Outro, qual?

---

especifique

Data da realização da entrevista: |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|

EQUIPE

ENTREVISTADORA: \_\_\_\_\_|\_|\_|  
\_|

SUPERVISOR

\_\_\_\_\_|\_|\_|

DIGITADOR

\_\_\_\_\_|\_|\_|

As informações prestadas nesta pesquisa terão caráter confidencial e serão utilizadas exclusivamente para fins estatísticos

QUADRO 1 - ESSA PESQUISA TEM COMO OBJETIVO TRAÇAR O PERFIL DAS MULHERES ATENDIDAS PARA TRATAMENTO NA REDE DE SAÚDE DE RECIFE/PE.

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

Município \_\_\_\_\_ |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| 9999|\_\_|  
NS/NR

UF \_\_\_\_\_ |\_\_|\_\_| 99|\_\_| NS/NR

2. Quantos anos a Senhora tem?

|\_\_|\_\_|idade ou data do nascimento|\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| 9|\_\_| 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** 99|\_\_| NS/NR

4. Qual a série (ou período) e qual o grau de escolaridade que senhora concluiu?

Série ou Período	Grau de Escolaridade
(00) (07)	(00) Nenhum
(01) (08)	(01) Alfabetização de adultos
(02) (09)	(02) Antigo primário/elementar <b>(Até 1971)</b>
(03) (10)	(03) Antigo ginásio <b>(Até 1974)</b>
(04) (11)	(04) 1º grau/ensino fundamental
(05) (12)	(05) Antigo clássico/normal/científico/2º grau/ensino médio
(06) (99) NS/NR	(06) Superior (3º grau) - incompleto
	(07) Superior (3º grau) - completo
	(08) Educação infantil
	(99) NS/NR

|\_\_|\_\_| Série **OU** |\_\_|\_\_| Período                      |\_\_|\_\_| Grau

5. Qual a sua religião?

**ENTREVISTADORA: NÃO LEIA AS ALTERNATIVAS**

- 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  
9|\_\_| Outra, qual? \_\_\_\_\_ |\_\_|  
especifique

6. Qual é a sua cor ou raça?

**ENTREVISTADORA: NÃO LEIA AS ALTERNATIVAS**

- 1|\_\_| Branca/pele clara/clara  
2|\_\_| Parda/morena/mulata/mestiça  
3|\_\_| Negra/preta/africana/escura  
4|\_\_| Indígena  
5|\_\_| Amarela/oriental/asiática  
6|\_\_| Outra, qual? \_\_\_\_\_ |\_\_|  
especifique

7. Quantos cômodos existem na sua casa?

|\_\_|\_\_| cômodos

8. Quantos cômodos da casa são usados permanentemente para dormir?

|\_\_|\_\_| cômodos

9. Quantas pessoas moram na sua casa?

|\_\_|\_\_| pessoas

10. Atualmente a senhora tem um trabalho ou atividade remunerada?

1 |\_\_| Sim      2|\_\_| Não (*PASSE 12*)

11. Qual é a sua principal ocupação? Por exemplo: empregada doméstica, recepcionista, professora, auxiliar de pesquisa, contadora etc.

\_\_\_\_\_ |\_\_|\_\_|\_\_|



12. Agora, por favor, responda-me, qual é a sua renda mensal, contando com salário, pensão, aluguel, bico etc.?

R\$ |\_\_||\_\_|. |\_\_|\_\_|\_\_, |\_\_|\_\_|

99999,99 |\_\_| NS/NR

00000,00 |\_\_| Não tem renda

13. Contando com salário, pensão, aluguel, bico etc., qual é a renda total de sua família, por mês?

R\$ |\_\_||\_\_|. |\_\_|\_\_|\_\_, |\_\_|\_\_|

99999,99 |\_\_| NS/NR (PASSE QUADRO 2)

00000,00 |\_\_| Não tem renda (PASSE QUADRO 2)

14. No total, quantas pessoas dependem economicamente desta renda familiar?

|\_\_|\_\_| pessoas

**ENTREVISTADORA: LEIA O QUADRO 2.**

**QUADRO 2 - AS PERGUNTAS QUE FAREI AGORA SÃO SOBRE EXAME PREVENTIVO PARA O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO.**

15. Antes da doença atual, a senhora tinha conhecimento sobre o exame preventivo?

1|\_\_| Sim                      2|\_\_| Não (PASSE 17)

16. A Senhora poderia me dizer quais os problemas que o exame preventivo é capaz de identificar?

**ENTREVISTADORA: NÃO LEIA AS ALTERNATIVAS. NÃO DEIXE ALTERNATIVAS EM**

1 Câncer do colo do útero	1 __  sim	2 __  não
2 Inflamações	1 __  sim	2 __  não
3 Infecções	1 __  sim	2 __  não
4 Doenças sexualmente transmissíveis (DSTs)	1 __  sim	2 __  não
5 Outros:	1 __  sim	2 __  não

\_\_\_\_\_ |\_\_|\_\_|  
especifique

17. Antes da doença atual, a senhora fazia exames preventivos para o câncer do colo do útero?

1|\_\_| Sim                      2|\_\_| Não (PASSE QUADRO 3)

18. Com que idade a senhora começou a fazer exames preventivos para o câncer do colo do útero?

|\_\_|\_\_|\_\_| anos                    999 |\_\_| NS/NR

19. De quanto em quanto tempo a senhora costumava fazer o exame preventivo?

- 1|\_\_| Mais de uma vez por ano
- 2|\_\_| Todo ano
- 3|\_\_| De 2 em 2 anos
- 4|\_\_| De 3 em 3 anos
- 5|\_\_| Com intervalo de mais de 3 anos
- 6|\_\_| Sem regularidade
- 9|\_\_| NS/NR

20. A senhora foi orientada por algum profissional de saúde sobre a necessidade de repetir o exame preventivo periodicamente?

1|\_\_| Sim                            2|\_\_| Não                            9|\_\_| NS/NR

**ENTREVISTADORA: LEIA O QUADRO 3**

**QUADRO 3 - PARA RESPONDER AS PRÓXIMAS PERGUNTAS, GOSTARIA QUE A SENHORA PENSASSE SOBRE O SEU PROBLEMA DE SAÚDE ATUAL.**

21. Como foi descoberto o seu problema de saúde atual?

- 1|\_\_| Apareceu algum problema (corrimento, sangramento ou dor)
- 2|\_\_| Durante o exame de rotina um profissional de saúde fez o exame ginecológico e encontrou um problema
- 3|\_\_| Outro. Qual? \_\_\_\_\_ |\_\_|\_\_|  
(especifique)
- 9|\_\_| NS/NR

22. Quando foi a primeira vez que a Senhora procurou um profissional de saúde para cuidar desse problema?

|\_\_|\_\_|/|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|  
mês                    ano  
99 |\_\_| NS/NR                    9999 |\_\_| NS/NR

23. Esta consulta foi realizada na rede SUS?

1|\_\_| Sim (**PASSE 25**)    2|\_\_| Não    9|\_\_| NS/NR

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

1|\_\_| Sim    2|\_\_| Não    9|\_\_| NS/NR

25. A senhora pagou algum valor por essa consulta?

1|\_\_| Sim    2|\_\_| Não    9|\_\_| 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 \_\_\_\_\_

9|\_\_| 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**)    9|\_\_| 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 ( <b>PASSE 57</b> )	I__I 1 ( <b>SIGA 30</b> )	I__I 2 ( <b>PASSE 57</b> )
Exame 2	I__I 9 ( <b>PASSE 57</b> )	I__I 1 ( <b>PASSE 39</b> )	I__I 2 ( <b>PASSE 57</b> )
Exame 3	I__I 9 ( <b>PASSE 57</b> )	I__I 1 ( <b>PASSE 48</b> )	I__I 2 ( <b>PASSE 57</b> )

**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 1:** \_\_\_\_\_ |\_\_|\_\_|

**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 9|\_\_| NS/NR

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

1|\_\_| Sim 2|\_\_| Não 9|\_\_| NS/NR

**33. A Senhora pagou algum valor por esse exame?**

1|\_\_| Sim 2|\_\_| Não 9|\_\_| NS/NR

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

Unidade \_\_\_\_\_

|\_\_|\_\_|\_\_|

Local ou ponto de referência \_\_\_\_\_

9|\_\_| 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**)

9|\_\_| NS/NR (**PASSE 37**)

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

1|\_\_|\_\_| dias

2|\_\_|\_\_| semanas

3|\_\_|\_\_| meses

4|\_\_|\_\_| anos

99|\_\_| 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

99|\_\_| NS/NR

**ENTREVISTADORA: SIGA 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

99 |\_\_| 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

9|\_\_| NS/NR



ENTREVISTADORA: SIGA 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

99 |\_\_| NS/NR

49. Este exame foi realizado na rede SUS?

1|\_\_| Sim (*PASSE 51*)

2|\_\_| Não

9|\_\_| NS/NR

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

1|\_\_| Sim

2|\_\_| Não

9|\_\_| NS/NR

51. A senhora pagou algum valor por esse exame?

1|\_\_| Sim

2|\_\_| Não

9|\_\_| 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*)

9|\_\_| NS/NR (*PASSE 55*)

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

- 1|\_\_|\_\_| dias
- 2|\_\_|\_\_| semanas
- 3|\_\_|\_\_| meses
- 4|\_\_|\_\_| anos
- 99|\_\_| 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
- 99|\_\_| 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.**

**SE O NÚMERO DE BIÓPSIAS FOR IGUAL A 00 (ZERO) . (PASSE 68)**

58. Quantas biópsias do colo do útero a senhora já fez?

- |\_\_|\_\_| Biópsias
- 99 |\_\_| NS/NR

59 Quando a senhora recebeu o pedido para fazer a biópsia que diagnosticou o problema?

|\_\_|\_\_|/|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|  
mês ano

- 99 |\_\_| NS/NR
- 9999 |\_\_| NS/NR

60. A senhora teve dificuldade para marcar essa biópsia?

- 1|\_\_| Não, consegui marcar logo a biópsia
- 2|\_\_| Sim, tive muita dificuldade para marcar a biópsia



9|\_\_| Outra, Qual? \_\_\_\_\_ especifique

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

|\_\_|\_\_|/|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

mês ano

99 |\_\_| NS/NR 9999 |\_\_| NS/NR

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

1|\_\_|\_\_| dias

2|\_\_|\_\_| semanas

3|\_\_|\_\_| meses

4|\_\_|\_\_| anos

99 |\_\_| NS/NR

**63. Essa biópsia foi realizada pelo SUS?**

1|\_\_| Sim (*PASSE 65*) 2|\_\_| Não 9|\_\_| NS/NR

**64. Essa biópsia foi coberto por algum plano de saúde?**

1|\_\_| Sim 2|\_\_| Não 9|\_\_| NS/NR

**65. A Senhora pagou algum valor por essa biópsia?**

1|\_\_| Sim 2|\_\_| Não 9|\_\_| NS/NR

**66. 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 \_\_\_\_\_

9|\_\_| NS/NR

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

1|\_\_| Sim                    2|\_\_| Não (**PASSE QUADRO 4**)                    9|\_\_| NS/NR (**PASSE QUADRO 4**)

68. Quando foi que a senhora recebeu o encaminhamento para continuar o tratamento?

|\_\_|\_\_|/|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|  
mês                    ano

99 |\_\_| NS/NR                    9999 |\_\_| NS/NR

69. 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 69 FOR O Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) PASSE 71

70. A senhora procurou essa unidade de saúde para fazer o tratamento?

1 |\_\_| Sim e consegui marcar a consulta (**SIGA 71**)

2 |\_\_| Sim, mas não consegui marcar a consulta (**PASSE 72**)

3 |\_\_| Não, eu não procurei essa unidade (**PASSE 72**)

4 |\_\_| Não porque eu procurei outra unidade de saúde.

Qual? \_\_\_\_\_ |\_\_| (**PASSE 72**)

Especifique

71. 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

99 |\_\_| NS/NR

ENTREVISTADORA: SE *QUESTO 69* FOR O Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) 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. Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira

72. Por que motivo a senhora procurou o Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP)?

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.

99 |\_\_| Outra \_\_\_\_\_|\_\_|\_\_|

73. 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

99 |\_\_| NS/NR

ENTREVISTADORA: LEIA O *QUADRO 5*

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

74. Com que idade a senhora ficou menstruada pela primeira vez?

|\_\_|\_\_| anos

99 |\_\_| NS/NR

75. A senhora tem ou já teve atividade sexual?

1|\_\_| Sim

2|\_\_| Não (*PASSE 89*)

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

|\_\_|\_\_| anos

99 |\_\_| NS/NR

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

|\_\_|\_\_|\_\_| parceiros 999 |\_\_| NS/NR

**78. A senhora usa ou já usou algum método para evitar a gravidez?**

1 |\_\_| Sim

2 |\_\_| Não. Por quê? \_\_\_\_\_ |\_\_|\_\_| (**PASSE**

**80)**

**especifique**

**79. Qual (is) o(s) método(s) que a senhora usa ou já usou para evitar a gravidez?**

**ENTREVISTADORA: LEIA AS ALTERNATIVAS.**

**79.1 Método**

**79.2 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 TROMPAS 1 |\_\_| Sim 2 |\_\_| Não

|\_\_|\_\_|\_\_|  
Idade que ligou

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.**

**80. A senhora já ficou grávida alguma vez, incluindo gravidez tubária,  
possíveis abortos ou gravidez atual?**

1 |\_\_| Sim

2 |\_\_| Não (**PASSE 89)**

81. Quantas vezes a senhora ficou grávida, incluindo gravidez tubária, possíveis abortos ou gravidez atual?

|\_\_|\_\_| vezes                      99 |\_\_| NS/NR

82. Quantos partos a senhora teve?

|\_\_|\_\_| partos              00|\_\_| nenhum (*PASSE 87*)      99|\_\_| NS/NR (*PASSE 87*)

83. A senhora tem ou teve filhos nascidos vivos?

1|\_\_| Sim                      2|\_\_| Não (*PASSE 87*)

84. Quantos filhos nascidos vivos a senhora teve?

|\_\_|\_\_| filhos nascidos vivos

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

|\_\_|\_\_|anos      ou      |\_\_|\_\_|Idade do filho mais velho

99 |\_\_| NS/NR              99 |\_\_| NS/NR

**ENTREVISTADORA: SE 84 = 1 (HUM) FILHO NASCIDO VIVO PASSE 87.**

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

|\_\_|\_\_|anos      ou      |\_\_|\_\_|Idade do filho mais novo

99 |\_\_| NS/NR              99 |\_\_| NS/NR

87. A senhora já abortou ou perdeu bebê?

1|\_\_| Sim                      2|\_\_| Não (*PASSE 89*)

88. Quantos abortos, provocados ou espontâneos, a senhora teve?

|\_\_|\_\_| abortos                      99|\_\_| NS/NR

**ENTREVISTADORA: AS PERGUNTAS A SEGUIR DEVEM SER RESPONDIDAS PELAS MULHERES QUE TEM 35 ANOS OU MAIS. CASO A ENTREVISTADA TENHA 34 ANOS OU MENOS, SIGA PARA O QUADRO 7.**

**AGORA FAREI ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE MENOPAUSA**

89. A senhora sabe o que é menopausa?

1 |\_\_| Sim (*SIGA 90*)      2 |\_\_| Não (*LEIA QUADRO 6, E SIGA 90*)

**QUADRO 6 - A MENOPAUSA OCORRE QUANDO OS PERÍODOS DE MENSTRUÇÃO 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 MENSTRUÇÃO, IRRITABILIDADE, INSÔNIA, QUEDA DE CABELO, FALTA DE LUBRIFICAÇÃO VAGINAL, DORES NOS OSSOS E OUTROS.**

90. 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*)

9|\_\_| NS/NR (*PASSE QUADRO 7*)

91. Com que idade a senhora entrou na menopausa?

|\_\_|\_\_| anos

99 |\_\_| NS/NR

92. A senhora usa ou já usou medicação hormonal para a menopausa?

1|\_\_| Sim

2|\_\_| Não (*PASSE QUADRO 7*)

93. 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.**



98. Que idade a senhora tinha quando começou a fumar diariamente?

|\_\_|\_\_| anos

99 |\_\_| NS/NR

ENTREVISTADORA, AGORA SIGA AS SEGUINTESS ORIENTAÇÕES:

- SE RESPONDEU DIARIAMENTE NA PERGUNTA 94 ⇒ (SIGA 99 E LEIA QUADRO 8)
- SE RESPONDEU MENOS QUE DIARIAMENTE NA PERGUNTA 94 E SIM NA PERGUNTA 95 ⇒ (PASSE 100 E LEIA O QUADRO 9)
- SE RESPONDEU NÃO FUMA NA PERGUNTA 94 E DIARIAMENTE NA PERGUNTA 96 ⇒ (PASSE 103)

## FUMANTE DIÁRIO

99. 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.

Entrevistadora: Leia as alternativas.	Por dia	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**

100. 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 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" 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>	Por semana	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: _____				

**ATENÇÃO:**

**ENTREVISTADORA, SIGA AS SEGUINTE ORIENTAÇÕES:**

- SE RESPONDEU MENOS QUE DIARIAMENTE NA PERGUNTA 94 E SIM NA PERGUNTA 95 ⇒ (SIGA 101)

- SE RESPONDEU MENOS QUE DIARIAMENTE NA PERGUNTA 94 E NÃO NA PERGUNTA 95 ⇒ (AGRADEÇA E FINALIZE A ENTREVISTA)

101. Que idade a senhora tinha quando parou de fumar diariamente?

|\_\_|\_|\_| anos

99 |\_\_| NS/NR

102. 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>	Por dia	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**

**EX-FUMANTE DIÁRIO**

103. Há quanto tempo a senhora parou de fumar diariamente?

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

104. 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>	Por dia	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**

**EX-FUMANTE OCASIONAL**

105. Há quanto tempo a senhora parou de fumar?

1|\_\_|\_\_| dias

2|\_\_|\_\_| semanas

3|\_\_|\_\_| meses

4|\_\_|\_\_| anos

99|\_\_| NS/NR

106. 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 REPONDA SOBRE PRODUTOS DE TABACO QUE NÃO FAZEM FUMAÇA, COMO RAPE 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.**

<i>Entrevistadora: Leia as alternativas.</i>	Por semana	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: _____				

**Agradeça e finalize a entrevista**

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

