

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

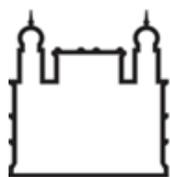
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA APLICADA À SAÚDE
DA CRIANÇA E DA MULHER

ASSOCIAÇÃO ENTRE A DIVERSIDADE GENÉTICA DO HPV 16 E O
PROGNÓSTICO NO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

PATRÍCIA PATURY BORBA

Rio de Janeiro

Junho de 2023



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA APLICADA À SAÚDE
DA CRIANÇA E DA MULHER

ASSOCIAÇÃO ENTRE A DIVERSIDADE GENÉTICA DO HPV 16 E O
PROGNÓSTICO NO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Patrícia Patury Borba

Tese apresentada à Pós-graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Orientadores: Dr. Fábio Russomano (IFF/Fiocruz) e

Dr. Luís Felipe Leite Martins (INCA)

Rio de Janeiro

Junho de 2023

Ficha catalográfica

CIP - Catalogação na Publicação

Patury, Patrícia Borba .

Associação entre a diversidade genética do HPV 16 e o prognóstico no câncer do colo do útero / Patrícia Borba Patury. - Rio de Janeiro, 2023.
129 f.; il.

Tese (Doutorado Acadêmico em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2023.

Orientador: Fábio Russomano.

Co-orientador: Luís Felipe Leite Martins .

Bibliografia: f. 72-93

1. HPV 16. 2. Linhagens do HPV 16 . 3. Neoplasia do colo do útero. 4. Prognóstico. 5. Sobrevida. I. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu avô materno, Edil Patury Monteiro, que nasceu no interior do nordeste, aos 12 anos mudou-se para o Rio de Janeiro na escassez e sem saber ler, nem escrever. Enraizou e expandiu, tornou-se general das forças armadas brasileiras, engenheiro metalúrgico, professor do IME e da UFF. Contribuiu na construção da Companhia Siderúrgica Nacional de Volta Redonda, viveu pela liberdade e expandiu felicidade.

Sempre acreditou em mim, me inspirou e incentivou. Me alertou sobre a importância da educação na plenitude da existência. Mesmo não estando mais entre nós na dimensão física, sei que de algum lugar, ele sorri com esta minha vitória.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à todas as mulheres que chegaram até o INCA - HC II em um momento tão delicado de suas vidas. Confiaram e foram tratadas. Agradeço amorosamente às mulheres que participaram deste estudo possibilitando a construção deste projeto.

Ao meu companheiro e parceiro de vida, Christian Leblanc que na sua intelectualidade sempre vem respeitando e compreendendo o meu propósito divino no planeta. Gratidão por cuidar de mim nos momentos prazerosos e difíceis, pela paciência e pela união na construção da nossa história.

À minha mãe, Vera Patury por ter sido meu portal nesta existência, pelo amor e afeto incondicionais. Ao meu irmão Marcelo Patury pela amizade e parceria. Ao meu irmão Edilson Patury Borba que faleceu aos 21 anos, convivemos por 18 anos num breve cenário repleto de encontros, magia, amor e muita irmandade, agradeço demais por tudo o que ele me ensinou e me trouxe em vida, e pelo aprendizado que a sua ausência física me trouxe: reconhecer, honrar e validar o sofrimento; respeitar e transformar a dor através do amor, do sagrado em vida.

Ao meu pai, Hélio Gomes Borba que pela sua ausência me trouxe a possibilidade do autoconhecimento, resiliência e temperança.

A todos os meus ancestrais que com suas histórias, permitiram a minha existência nesta jornada terrena.

Ao meu orientador prof. Dr. Fábio Russomano por ter acreditado em mim desde o início da organização da pesquisa do doutorado, por respeitar o meu estilo, pelas horas de dedicação e pelo olhar refinado e especializado que sempre contribuíram muito na escrita acadêmica deste projeto.

Ao meu coorientador prof. Dr. Luís Felipe Leite Martins pelo compromisso constante em me ajudar na escrita e na análise especializada dos dados. Agradeço a gentileza e compreensão em todos os momentos. Pela disponibilidade em estar presente, sempre que precisei, pelo reconhecimento dos meus talentos e desafios, me apoiando e incentivando.

À prof. Dra. Liz Maria de Almeida pela coragem em ter iniciado um projeto interdisciplinar no Instituto Nacional de Câncer.

À equipe do Departamento de Genética, principalmente ao prof. Dr. Miguel Ângelo M. Moreira pela gentileza e presteza. Por ter possibilitado o acontecimento deste projeto, através do apoio e da análise viral dos espécimes tumorais.

Às profs. Dras. Flávia de Miranda Corrêa e Joana Fróes Bragança Bastos pela disponibilidade, sugestões e contribuições na banca de qualificação realizada em 30 de novembro de 2021.

À toda equipe da Ginecologia Oncológica e principalmente ao meu chefe, Dr. José Ricardo Conte e à secretária Vivian de Souza Peçanha pelo apoio ao longo do projeto.

Ao Dr. Prof. Luiz Mathias (*in memoriam*) por ter sido um exemplo na especialidade: Ginecologia Oncológica. Por ter sido meu mestre nas dúvidas clínicas. Por ter trazido muito reconhecimento à nossa especialidade, que até os dias atuais, ainda não é reconhecida.

Às equipes médicas que contribuíram no cuidado das mulheres com câncer do colo do útero nos diversos setores do INCA - HC II, especialmente na Oncologia Clínica e Radioterapia.

À todas as equipes do INCA–HC II (administrativa, recepcionistas, higienização hospitalar, maqueiros, direção, enfermagem, fisioterapia, nutrição e psicologia) que possibilitaram a construção desde estudo participando da assistência às mulheres com câncer do colo do útero.

Aos colegas da Oncologia Clínica, Dr. Pedro Henrique Souza e Dr. Eduardo Paulino pela presteza, parceria e ajuda na revisão bibliográfica.

À Dra. Rachele Grazziotin do Departamento de Radioterapia do INCA pela constante ajuda especializada ao longo do projeto.

À Neile Carvalho pelo imenso apoio no preenchimento das fichas clínicas através da busca dos dados nos prontuários.

Aos colegas da turma de doutorado, em especial à querida Malu e Jucimária com quem troquei experiências, angústias e incentivos.

À Raquel Boechat, fisioterapeuta oncológica do INCA–HC II, pelo incentivo nos inúmeros momentos de desafios, por acreditar na força das parcerias e por me ajudar a seguir em frente com o projeto do doutorado.

Ao Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF – FIOCRUZ), pela adaptação da estrutura durante a

pandemia para oferecer aos alunos condições para a realização de suas tarefas, pelo compromisso conosco e seriedade na função educativa.

A todos que são sonhadores, acreditam e fazem acontecer. Contribuíram para que eu pudesse seguir e concluir esta etapa de vida. De alguma forma me apoiaram e incentivaram ao longo da complexa jornada do doutorado.

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – FLUXOGRAMA DE INCLUSÃO DAS MULHERES E TIPOS DE HPV ENCONTRADOS (INCA, 2011-2014).....	40
FIGURA 2 - CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL EM 5 ANOS DAS PACIENTES COM CÂNCER COLO DO ÚTERO DESDE O INÍCIO DO TRATAMENTO	51
FIGURA 3 - CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL EM 5 ANOS DAS PACIENTES COM CÂNCER DO COLO DO ÚTERO DESDE O INÍCIO DO TRATAMENTO SEGUNDO AS LINHAGENS DO HPV 16	52
FIGURA 4 - DAG DAS LINHAGENS DO HPV 16 EM RELAÇÃO AO PIOR PROGNÓSTICO..	54
FIGURA 5 - CURVA DE SOBREVIDA ESPECÍFICA EM 5 ANOS DAS PACIENTES COM CÂNCER COLO DO ÚTERO DESDE O INÍCIO DO TRATAMENTO.....	56
FIGURA 6 - CURVA DE SOBREVIDA ESPECÍFICA EM 5 ANOS DAS PACIENTES COM CÂNCER DO COLO DO ÚTERO DESDE O INÍCIO DO TRATAMENTO SEGUNDO AS LINHAGENS DO HPV 16	57
FIGURA 7 - CURVA DE SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA EM 5 ANOS DAS PACIENTES COM CÂNCER COLO DO ÚTERO DESDE O TÉRMINO DO TRATAMENTO (N = 279)	59
FIGURA 8 - CURVA DE SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA EM 5 ANOS DAS PACIENTES COM CÂNCER DO COLO DO ÚTERO DESDE O TÉRMINO DO TRATAMENTO SEGUNDO AS LINHAGENS DO HPV 16	60

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - CRITÉRIOS DE SEDLIS PARA DEFINIÇÃO DE RISCO INTERMEDIÁRIO PARA TRATAMENTO ADJUVANTE	29
QUADRO 2 - VARIÁVEIS DE EXPOSIÇÃO E DE DESFECHO NO ESTUDO	41

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO (N = 334).....	48
TABELA 2 - RISCO DE MORTE GLOBAL DAS PACIENTES COM CÂNCER DO COLO DO ÚTERO (N = 334).....	53
TABELA 3 - RAZÕES DE PREVALÊNCIA ENTRE LINHAGENS DO HPV 16 E VARIÁVEIS EXPLICATIVAS DE PIOR PROGNÓSTICO	55
TABELA 4 - RISCO DE MORTE POR CÂNCER DO COLO DO ÚTERO DAS PACIENTES COM CÂNCER DO COLO DO ÚTERO (N = 334)	58
TABELA 5 - RISCO DE RECIDIVA POR CÂNCER DO COLO DO ÚTERO DAS PACIENTES COM CÂNCER DO COLO DO ÚTERO (N = 229)	61

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
CCU	Câncer do colo do útero
CEP-INCA	Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
HPV	Papilomavírus humano
IFF/Fiocruz	Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, da Fundação Oswaldo Cruz
INCA–HC II	Hospital do Câncer II do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
INCA	Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva
LVSI	<i>Lymph-vascular space invasion</i> (invasão linfovascular)
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> (reação em cadeia polimerase)
Pet Scan	Tomografia por emissão de pósitrons
RNM	Ressonância nuclear magnética
TC	Tomografia computadorizada
TNM	Classification of Malignant Tumours
UICC	União Internacional de Controle do Câncer

SUMÁRIO

RESUMO	XII
SUMMARY	XIII
APRESENTAÇÃO	XIV
1. INTRODUÇÃO	16
2. JUSTIFICATIVA.....	19
3. OBJETIVO	20
3.1. Objetivo Geral.....	20
3.2. Objetivos Específicos.....	20
4. REFERENCIAL TEÓRICO.....	21
4.1. HPV e sua associação com câncer do colo do útero	21
4.2. Carcinogênese do colo do útero pelo HPV	22
4.3. HPV e seu valor prognóstico no câncer do colo do útero	24
4.4. Diversidade Genética do HPV	25
4.5. O câncer do colo do útero: estadiamento e tratamento	27
4.6. Tipos histopatológicos e graus de diferenciação câncer do colo do útero	30
4.7. Fatores prognósticos do câncer do colo do útero.....	31
5. HIPÓTESE	34
6. MÉTODO.....	35
6.1. Desenho e População de Estudo	35
6.1.1. Critérios de Inclusão	36
6.2. Instrumento de Coleta de Dados Demográficos.....	36
6.3. Instrumento de Coleta de Dados Clínicos.....	36
6.4. Coleta e Armazenamento das Amostras.....	37
6.5. Isolamento, amplificação e sequenciamento do DNA viral....	37
6.6. Identificação das linhagens dos HPV 16 e 18	38
6.7. Desenvolvimento do Trabalho de Campo	40
6.7.1. Armazenamento e Controle de Qualidades dos Dados	40
6.8. Variáveis do estudo	41
6.9. Análise dos Dados	43
7. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	46
8. RESULTADOS.....	47
8.1. População de Estudo.....	47

8.2. Sobrevida Global e Específica.....	50
8.3. Sobrevida Livre de Doença.....	58
9. DISCUSSÃO	62
9.1. Idade como fator prognóstico	62
9.2. Tipo histopatológico como fator prognóstico	63
9.3. Estadiamento e sua relação com outras variáveis no prognóstico	65
9.4. Completude de tratamento e prognóstico	66
9.5. Linhagens do HPV 16 e o prognóstico	67
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
11. REFERÊNCIAS.....	72
ANEXO I - ESTADIAMENTO CLÍNICO DA FIGO 2009 PARA CÂNCER DO COLO DO ÚTERO.....	94
ANEXO II - ESTADIAMENTO CLÍNICO DA FIGO 2018 PARA CÂNCER DO COLO DO ÚTERO.....	95
ANEXO III - QUESTIONÁRIO EPIDEMIOLÓGICO PRÉ-TESTADO PARA COLETA DOS DADOS SOBRE AS CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES.	96
QUESTIONÁRIO INDIVIDUAL	96
ANEXO IV - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE	109
ANEXO V - PARECER DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELA COMISSÃO DE ÉTICA	115
APÊNDICE - FORMULÁRIO DA PESQUISA	120

RESUMO

Introdução: O câncer do colo do útero (CCU) acontece em decorrência da infecção crônica e persistente por tipos oncogênicos do papilomavírus humano (HPV) na genitália feminina. Sua incidência ainda é alta em países em desenvolvimento como o Brasil, onde o diagnóstico muitas vezes é realizado em estádios avançados. O HPV 16 é o tipo mundialmente mais comum no CCU. O estudo da associação das diferentes linhagens do HPV 16 à sobrevida global e livre de doença do CCU pode contribuir na compreensão do comportamento das diferentes linhagens do HPV 16 em relação ao prognóstico. **Objetivo:** Avaliar o prognóstico de mulheres com câncer do colo do útero tratadas em uma Instituição brasileira, em relação às linhagens do HPV16. **Métodos:** Os dados desta análise são provenientes de uma coorte prospectiva de 334 mulheres com CCU tratadas no INCA (Rio de Janeiro) recrutadas entre julho de 2011 e março de 2014. A identificação das linhagens do HPV 16 foi realizada em amostra do tecido tumoral. A diversidade genética do HPV 16 foi representada por 218 casos da linhagem A, 10 da linhagem B, 10 da linhagem C e 96 da linhagem D. Além das linhagens do HPV 16, a idade, tipo histopatológico, estadiamento e completude de tratamento foram avaliados em relação ao prognóstico do CCU. **Resultados:** A idade mediana foi de 48 anos. O tipo histopatológico mais frequente foi o carcinoma epidermoide (82,3%), seguido do adenocarcinoma. O estadiamento com doença localmente avançada foi o mais comum nesta amostra, sendo representado por percentuais semelhantes nos estádios II e III (36,2% e 37,7%), seguido do estágio inicial I (19,2%) e pelo estadiamento IV, com doença à distância (6,9%). Apenas 187 mulheres completaram o tratamento. As variáveis idade, tipo histológico, estadiamento e completude de tratamento estiveram associadas com maior risco de morte, o que não ocorreu com a variável linhagem do HPV 16. Em relação à idade, a cada acréscimo de um ano de vida, houve aumento de aproximadamente 1% no risco de morte. Outros tipos histopatológicos (carcinoma pouco diferenciado, adenoescamoso, neuroendócrino e sarcoma) mostraram um maior risco de óbito em relação ao adenocarcinoma. O carcinoma epidermoide também representou maior risco de morte do que no adenocarcinoma, embora sem significância estatística. As mulheres diagnosticadas com estadiamento avançado tiveram maior risco de morte, e as que não completaram o tratamento aumentaram em mais de duas vezes o risco de morrer. **Conclusão:** Esse estudo não encontrou associação entre as linhagens A, B, C e D do HPV 16 e o prognóstico do CCU.

Palavras Chaves: neoplasia do colo do útero, HPV 16, linhagens do HPV 16, prognóstico, sobrevida.

SUMMARY

Introduction: Cervical cancer (CC) occurs as a result of chronic and persistent infection by the oncogenic type of human papillomavirus (HPV) in the female genitalia. Its incidence is still high in developing countries like Brazil, where the diagnosis is often performed in advanced stages. HPV 16 is the most common type in CC worldwide. Studying the association of different HPV 16 lineage with overall and disease-free survival in CC may contribute to understanding the behavior of different HPV 16 lineage in relation to prognosis. **Objective:** To evaluate the prognosis of women with cervical cancer treated at a Brazilian institution, in relation to HPV16 lineage A, B, C and D. **Methods:** The data from this analysis are from a prospective cohort of 334 women with CC treated at INCA (Rio de Janeiro) recruited between July 2011 and March 2014. Identification of HPV 16 lineage was performed on a sample of tumor tissue. The genetic diversity of HPV 16 was represented by 218 cases of the A lineage, 10 of the B lineage, 10 of the C lineage and 96 of the D lineage. In addition to the HPV 16 lineages; age, histopathological type, staging and completeness of treatment were evaluated in association with the prognosis of CC. **Results:** The median age was 48 years. The most frequent histopathological type was squamous cell carcinoma (82.3%), followed by adenocarcinoma. Staging with locally advanced disease was the most common in this sample, being represented by similar percentages in stages II and III (36.2% and 37.7%), followed by initial stage I (19.2%) and by stage IV, with distant disease (6.9%). Only 187 women completed the treatment. The variables age, histological type, staging and completion of treatment were associated with a higher risk of death, which did not occur with the variable HPV 16 lineage. Regarding age, with each increase of one year, there was an increase of approximately 1% in the risk of death. Other histopathological types (poorly differentiated, adenosquamous, neuroendocrine and sarcoma) showed a higher risk of death compared to adenocarcinoma. Squamous cell carcinoma also represented a higher risk of death than adenocarcinoma, although without statistical significance. Women diagnosed with advanced staging had a higher risk of death, and those who did not complete treatment increased their risk of dying by more than twice. **Conclusion:** This study found no association between HPV 16 lineage A, B, C and D and CC prognosis.

Key Words: cervical cancer, HPV 16, HPV 16 lineages, prognosis, survival.

APRESENTAÇÃO

Cuidar de mulheres, como cirurgiã oncológica desde 2002, e pertencer ao cenário real da saúde pública brasileira foi minha grande motivação para este trabalho.

Participar da história de vida de inúmeros familiares e mulheres com câncer ginecológico, desde o momento do diagnóstico aos cuidados paliativos e óbito ou ao sucesso do resultado no tratamento, sempre gerou em mim a reflexão do porquê dos diferentes desfechos em casos com fatores prognósticos tão semelhantes.

Os hospitais públicos brasileiros ainda têm alto índice de internações por câncer do colo do útero, o que não acontece com menor frequência na clínica privada. A detecção e tratamento das lesões precursoras podem evitar a progressão para o câncer. Apesar de ser uma doença evitável, a mortalidade por esta doença ainda é alta nos países em desenvolvimento.

O câncer do colo do útero (CCU) está relacionado à presença persistente do HPV de alto risco, sendo o HPV 16 o mais frequente mundialmente. Este estudo buscou investigar a associação entre a diversidade genética do HPV 16 e o prognóstico no câncer do colo do útero. Os dados utilizados nesta análise são provenientes de uma coorte prospectiva de mulheres tratadas em uma unidade de saúde pública do Brasil.

A tese está organizada em dez seções (introdução, justificativa, objetivos, referencial teórico, hipótese, método, resultados, discussão, considerações finais e referências bibliográficas). Nos Anexos I e II são descritos o estadiamento do câncer do colo do útero e, nos Anexos III e IV, o questionário utilizado para a coleta dos dados demográficos e o termo de consentimento livre

e esclarecido utilizados no projeto original, do qual recrutamos mulheres para essa pesquisa. No Apêndice é apresentado o instrumento de coleta de dados para o presente estudo.

1. INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero (CCU) é um dos maiores problemas de saúde evitáveis do mundo. A mortalidade por esta doença vem diminuindo em países com sistemas avançados de saúde, onde o rastreamento é organizado, possibilitando a detecção e o tratamento de lesões precursoras e do câncer inicial, assintomático.^{1,2} Além da prevenção secundária através do rastreamento, a vacina contra o papillomavirus humano (HPV) representa uma forma de prevenção primária altamente efetiva, mas esta e outras medidas preventivas não foram implementadas de forma similar entre os países e dentro deles.³

Nos países com sistema de rastreamento oportunístico ou sem programa público de rastreamento, o diagnóstico muitas vezes é realizado quando as mulheres já apresentam sintomas causados pela doença em estádios avançados.⁴

A idade média mundial no momento do diagnóstico do CCU é de 53 anos. A partir dos 30 anos de idade, a taxa de incidência começa a aumentar. Nos países com melhores práticas de rastreamento, um pico máximo de incidência acontece por volta dos 40 anos. Nos locais em desenvolvimento, as taxas continuam subindo até a quinta e sexta década.^{5,6}

Para o ano de 2020, a estimativa mundial foi de 604.127 novos casos de CCU, o que representa 6,5% de todos os cânceres. Ocupa o quarto lugar das neoplasias malignas entre as mulheres, e foi responsável por 341.831 mil óbitos em 2020, quando não é considerado o câncer de pele que não seja melanoma.³

Já nos países em desenvolvimento, onde a educação e o acesso à saúde são precários, o CCU é o segundo tipo de câncer mais comum. Os casos diagnosticados nestas regiões representam 87% dos cânceres cervicais

mundiais. Nos países mais desenvolvidos o CCU ocupa a décima primeira posição nesse ranqueamento.^{2,8}

No Brasil o CCU é o terceiro câncer mais comum entre as mulheres, excluindo o câncer de pele não melanoma, e é precedido em termos de frequência apenas pelo câncer de mama e colorretal. O número de casos novos do CCU esperados no Brasil, para cada ano do triênio 2023-2025, é de 17.010, com um risco estimado de 13,25 casos a cada 100 mil mulheres.⁶ Em relação às regiões brasileiras o CCU é o segundo mais incidente nas Regiões Norte (21,20/100 mil), Nordeste (17,62/100 mil), Centro-Oeste (15,92/100 mil). Já na Região Sul (17,48/100 mil), ocupa a quarta posição e, na Região Sudeste (12,01/100 mil), a quinta posição. Em relação à mortalidade causada pelo CCU no Brasil, em 2021, eram estimados 6.627 óbitos.^{6,7}

O CCU é resultado da infecção crônica e persistente por tipos oncogênicos do papilomavirus humano (HPV) na genitália feminina. A maioria das infecções por HPV são assintomáticas e transitórias. A pequena parcela de mulheres que apresenta uma infecção persistente poderá desenvolver uma lesão com caráter precursor do CCU.⁹

A progressão de lesão precursora para CCU pode levar anos ou décadas, mas há relatos que em cerca de 10% das mulheres esta evolução pode acontecer em menos de um ano.¹⁰

Existem mais de 200 genótipos (ou tipos) de HPV, e 12 estão relacionados à carcinogênese anogenital (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59). O tipo do HPV é o principal fator para o diferente comportamento biológico nas células do colo do útero. Dos tipos considerados oncogênicos, os HPV 16 e 18 são encontrados mundialmente em 70% de todos os CCU e são altamente

prevalentes, não apenas no CCU, mas também nas suas lesões precursoras e em mulheres saudáveis.^{11,12}

A diversidade genética de cada tipo de HPV tem sido relacionada à persistência da infecção. Estudos mostram que as diferentes linhagens podem ter patogenicidade diferente, com algumas linhagens associadas ao maior risco de desenvolvimento do CCU do que outras.¹³

Além da associação com o desenvolvimento do CCU, alguns estudos buscaram correlacionar os genótipos virais com o prognóstico do CCU.¹⁴⁻¹⁶ Como o HPV 16 é o mais comumente associado ao CCU e essa doença tem prognósticos diversos, é possível que a diversidade genética deste tipo viral seja um de seus determinantes.

2. JUSTIFICATIVA

A diferente evolução do câncer do colo do útero em mulheres com semelhantes fatores prognósticos ainda não foi totalmente esclarecida. Alguns estudos, em diferentes continentes, investigando a possibilidade de o prognóstico estar relacionado ao tipo viral envolvido ou suas linhagens, mostraram resultados discrepantes.¹⁶⁻²⁰

Especificamente relacionado ao impacto da presença do HPV 16 na sobrevida global e livre de doença no câncer do colo do útero também há importantes discrepâncias nos estudos publicados.^{13,15, 21-26}

Este estudo procura avaliar se a diversidade genética das diferentes linhagens do HPV 16 tem influência no prognóstico das mulheres tratadas por câncer do colo do útero numa amostra de mulheres recebidas e tratadas no INCA entre julho de 2011 e março de 2014.

Caso seja comprovado que alguma linhagem do HPV 16 implique em pior prognóstico, novas abordagens em termos de tratamento ou seguimento poderão ser sugeridas.

Além do possível aprimoramento de abordagens, o melhor conhecimento sobre o prognóstico do CCU poderá trazer informações úteis para as mulheres, possibilitando-lhes considerar mais essa informação nas decisões pessoais relacionadas ao seu tratamento e seguimento.

3. OBJETIVO

3.1. Objetivo Geral

Avaliar o prognóstico de mulheres com câncer do colo do útero tratadas no Hospital do Câncer II do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva em relação às linhagens do HPV 16.

3.2. Objetivos Específicos

1. Estimar, em função das linhagens do HPV 16, a sobrevida global, específica e livre de doença em cinco anos e ao longo do tempo em mulheres tratadas por câncer do colo do útero entre 2011 e 2014.
2. Avaliar a influência de diferentes linhagens do HPV 16, controlada pelos demais fatores prognósticos conhecidos, na sobrevida global, específica e livre de doença em cinco anos nas mulheres tratadas por câncer do colo do útero.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1. HPV e sua associação com câncer do colo do útero

Cada tipo de HPV é uma espécie genética distinta e poderia ser considerada uma infecção sexualmente transmissível diferente. Como todos os tipos carcinogênicos do HPV são transmitidos pela via sexual, é comum que a infecção aconteça por múltiplos tipos de HPV simultaneamente. O tipo viral prevalente nas células do colo do útero é o principal agente causador do processo carcinogênico.²⁷

Noventa e cinco a 100% das mulheres que desenvolvem o CCU têm infecções persistentes pelo HPV. Menos de 1% dos casos de CCU têm ausência de algum tipo de HPV²⁸⁻³⁰ e são mais frequentemente diagnosticados em estádios avançados.³¹⁻³³

As evidências da associação do HPV ao CCU foram divulgadas pela primeira vez por Harold zur Hausen no final da década de 70.^{34,35} Ao longo da década de 80, a associação entre o HPV e o CCU mostrou-se mais forte do que a conhecida entre o fumo e câncer de pulmão.³⁶ Em 1995, o HPV foi reconhecido como uma importante causa do câncer cervical.³⁷ Desde a descoberta desta associação, estudos têm confirmado e estudado o processo da carcinogênese viral.

4.2. Carcinogênese do colo do útero pelo HPV

O processo de formação do câncer é chamado de carcinogênese ou oncogênese e geralmente acontece de uma forma lenta, podendo levar vários anos para que uma célula neoplásica prolifere e dê origem a uma tumoração.³⁸

Vários eventos moleculares complexos, envolvendo inúmeros fatores e estágios, acontecem no colo do útero desde a transformação de uma célula saudável até o câncer. O pivô para o início de todas as alterações celulares é o HPV de tipo considerado oncogênico.³⁹

Cada tipo de HPV tem uma distinta sequência de ácido desoxirribonucleico (DNA), definida ao longo de milhões de anos através da evolução viral. As diferenças no DNA determinam o genótipo de HPV e o seu potencial para causar câncer.⁴⁰ O HPV 16 é o tipo viral mais frequentemente encontrado nas lesões precursoras e no próprio CCU, estando associado com aproximadamente metade dos casos dessa doença no mundo.^{28,37,41}

A infecção pelo HPV oncogênico não é suficiente para transformar as células epiteliais do colo do útero da mulher infectada. É necessário que aconteçam alterações genéticas e epigenéticas para o desenvolvimento do processo da carcinogênese.^{42,43}

O primeiro momento do processo da carcinogênese acontece quando as partículas virais são levadas, por meio de micro traumas, à camada basal do epitélio cervical e lá infectam suas células.⁴⁴ Durante o estabelecimento da infecção acontecem inúmeras replicações do genoma viral, que acontece simultaneamente com a replicação celular.⁴⁵

O vírus depende totalmente das enzimas da célula hospedeira, pois o HPV não tem uma maquinaria replicativa própria. Durante o ciclo de vida viral, duas oncoproteínas, E6 e E7, desempenham atividades fundamentais nos mecanismos de regulação celular e apoptose. A apoptose é o mecanismo de morte programada pelo qual as células infectadas pelo HPV são eliminadas.⁴⁴

Por razões ainda não totalmente compreendidas, o controle da replicação celular entra em colapso quando o DNA do HPV se torna integrado ao DNA da célula hospedeira. Os efeitos prolongados das oncoproteínas do HPV durante uma infecção persistente, além de afetarem as próprias células infectadas, afetam também todo o microambiente do local, levando à progressão tumoral.^{9,46,47}

A expressão celular das oncoproteínas E6 e E7 também se mostrou ativa muitos anos após os eventos primários de imortalização celular e que deram origem ao tumor. Essa expressão também parece indispensável para manter a transformação no fenótipo tumoral, bem como a proliferação contínua de células isoladas desses tumores.^{48,49}

Além do descontrole dos mecanismos de replicação e morte celular, o HPV tem uma importante influência no sistema imunológico das células da mulher infectada.⁹ Ele, aparentemente, passa despercebido pelo sistema imunológico e, assim, deixa de promover a ativação das células *natural killer*, que são componentes do sistema imunológico humano capazes de matar células cancerígenas e infectadas pelo HPV. A continuidade desse processo leva à formação de lesões precursoras que, se não detectadas e tratadas, podem evoluir até a forma invasiva da doença.^{50,51}

4.3. HPV e seu valor prognóstico no câncer do colo do útero

Embora haja muitas evidências sobre o comportamento do HPV no desenvolvimento das lesões precursoras e do CCU, o valor prognóstico da detecção do DNA do HPV nos tumores não é bem compreendido e estudos com esse objetivo mostraram resultados conflitantes. Alguns autores afirmam que esse pode ser um marcador útil para o prognóstico antes do início do tratamento, já que a presença do HPV oncogênico traz uma característica mais agressiva para a progressão das lesões precursoras para o CCU.^{18,52} No entanto outros afirmam que o genótipo do HPV não apresenta valor prognóstico no CCU.^{53,54}

Alguns autores consideram que o HPV 16 pode estar relacionado às características de pior prognóstico no CCU, como a presença de invasão linfovascular, disseminação parametrial e linfonodal.^{21-23,41} Xu et al,²⁶ mostraram em 2021 que a presença do HPV 16 em mulheres chinesas diagnosticadas em estágio inicial e que foram tratadas cirurgicamente foi um fator independente para progressão da doença.

Em contraste, outro estudo mostrou a presença do HPV 16 associada a melhor sobrevida no CCU.²⁵ Outro trabalho não mostrou diferença na sobrevida global por CCU, comparativamente entre mulheres portadoras do HPV 16 ou HPV 18.¹⁵ Os resultados de metanálise recentemente publicada mostraram que a presença do HPV 16 não impactou na sobrevida global e nem na sobrevida livre de doença.¹³ Por outro lado, outra metanálise mostrou evidências indicando que o HPV 18 é um preditor de pior prognóstico na sobrevida global no CCU em comparação com o HPV 16.¹⁶

Os resultados discrepantes relacionados ao valor prognóstico da presença de HPV 16 podem estar relacionados à diversidade genética das linhagens desse tipo viral presentes nas amostras desses estudos. Como a população de origem desses estudos é proveniente de diferentes continentes, é provável que cada amostra tenha diferentes frequências de linhagens do HPV 16, explicando os diferentes resultados.

4.4. Diversidade Genética do HPV

O conhecimento sobre os tipos oncogênicos HPV 16 e 18 foi aprofundado com a definição de suas diversidades genéticas. Quatro linhagens principais foram identificadas no HPV 16 e três linhagens no HPV 18. Cada linhagem foi denominada inicialmente de acordo com a região geográfica onde foram identificadas com maior frequência e relacionadas à etnia da região.^{19,55}

Em 2013 a nomenclatura foi modificada e estabelecidas novas denominações para as linhagens do HPV 16 e 18. Para o HPV 16 as linhagens genéticas são atualmente denominadas da seguinte forma: A, anteriormente chamada de linhagem europeia e asiática; B, anteriormente chamada de africana 1; C, anteriormente chamada de africana 2; e D, englobando a anteriormente denominada linhagem norte-americana e asiática-americana. Para o HPV 18 são consideradas atualmente três linhagens: A, abrangendo a linhagem denominada anteriormente de europeia e asiática-americana; e B e C, ambas incluindo a linhagem inicialmente chamada de africana.⁵⁶⁻⁵⁹

Cada linhagem do HPV 16 (A, B, C e D) é classificada em sublinhagens: A1-A3 (europeia e asiática), A4 (asiática); B1-B4 (africana 1); C1-C4 (africana 2); D1-D3 (norte-americana e asiática-americana).^{19,55}

As linhagens europeias do HPV 16 são as mais comuns mundialmente, sendo a sublinhagem A1 detectada em todos os continentes. Outras sublinhagens têm uma distribuição específica no mapa geográfico global. Por exemplo, A3 e A4 ocorrem com mais frequência na Ásia Oriental e B1-B4 e C1-C4 são mais frequentes no continente Africano. Os autores que estudaram essa distribuição mencionam que não tinham todas as informações demográficas, mas as viagens e migrações podem explicar a distribuição geográfica das diferentes linhagens do HPV 16.^{60,61}

As linhagens do HPV 16 diferem no seu potencial oncogênico: as sublinhagens A3, A4 e D1-D3 estão associadas com maior risco de desenvolvimento do CCU.^{19,62}

Todavia, outros autores mostraram que as linhagens B, C e D do HPV 16 desempenham um papel mais importante na progressão de lesões precursoras do colo do útero para a forma invasiva de CCU em comparação com a linhagem A.^{19,63,64} Outras pesquisas sugeriram que, particularmente, a linhagem D tem maior relação com a persistência da infecção viral e a progressão para CCU^{61,65,66} enquanto outros mostraram que as linhagens não europeias (A4, B, C e D) apresentam o risco três vezes maior de associação com o CCU do que as linhagens europeias (sublinhagens A1, A2 e A3).^{17,67,68}

Já Clifford¹⁹ e Hang⁶² mostraram que as sublinhagens A3, A4 e D1-D3 estão associadas a um maior risco relacionado ao CCU em comparação com as sublinhagens A1, A2 e linhagens B e C.

Alguns autores brasileiros também estudaram a diversidade genética do HPV 16 em relação à sua frequência em lesões precursoras e no CCU. A maioria dos estudos obteve amostras virais do material citológico coletado de mulheres em rastreamento. Esses estudos concluíram que as linhagens não-europeias apresentaram maior correlação com a presença de lesões precursoras.⁶⁹⁻⁷³

Junes-Gill et al.⁷⁴ estudaram a presença das linhagens do HPV 16 envolvidas nas lesões precursoras e no CCU em espécimes obtidos em biopsias, identificando a linhagem asiática-americana como a mais frequente nas amostras estudadas, seguida da linhagem europeia.

Em comum, esses estudos nos mostram que a linhagem não europeia esteve relacionada às lesões precursoras e ao CCU com maior frequência, mesmo quando não foi a mais prevalente.

4.5. O câncer do colo do útero: estadiamento e tratamento

O fator prognóstico mais importante após o diagnóstico do CCU é o seu estadiamento.⁴ Esse envolve o tamanho e o volume tumoral, considerando principalmente a profundidade da invasão do tumor no estroma cervical, e a invasão da neoplasia nas estruturas adjacentes, como paramétrio e a vagina. O tamanho tumoral de 4 cm é um ponto de corte na definição do tratamento cirúrgico ou radioterápico com quimioterapia concomitante. Pacientes com tumores menores do que 4 cm têm um prognóstico favorável em relação às mulheres com lesões mais volumosas.^{4,75-77}

Existem dois sistemas de estadiamento: o da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) e a Classification of Malignant Tumours (TNM),

que é usado pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) e pela União Internacional de Controle do Câncer (UICC). Nos tumores ginecológicos, incluindo o CCU, o estadiamento mais comumente utilizado é o da FIGO.^{4,78-80}

O estadiamento da FIGO vinha sendo mantido inalterado desde 2009, quando em 2018 algumas mudanças foram realizadas (Anexos I e II).

Em síntese, no sistema atual de estadiamento, a medida da extensão horizontal da doença foi retirada da classificação das lesões microscópicas (Ia1 e Ia2), sendo mantido somente a medida da infiltração do tumor no estroma cervical.^{78,80}

Ainda, as lesões limitadas ao colo do útero (Ib), que até 2009 eram divididas entre menores (Ib1) e maiores de 4 cm (Ib2), a partir de 2018 os tumores menores do que 4 cm foram separados em dois grupos: o menor de 2 cm (Ib1), e o entre 2 cm e 4 cm (Ib2). Os tumores com tamanho igual ou acima de 4 cm, limitado ao colo do útero receberam a denominação do estadiamento Ib3.^{78,80}

O tratamento do CCU é baseado no estadiamento realizado no momento do diagnóstico. A cirurgia é indicada nos estádios iniciais (Ia1, Ia2, Ib1, Ib2 e IIa1) e o tratamento com preservação de fertilidade pode ser indicado em casos individualizados. Já os tumores acima de 4 cm apresentam melhor resposta com o tratamento por meio da radioterapia concomitante à quimioterapia, seguida de braquiterapia.^{4,80-82}

Nos casos com indicação cirúrgica, a decisão da necessidade do tratamento adjuvante é baseada nos fatores de risco alto e intermediário para recorrência.^{4,83-86}

A paciente tem alto risco para recorrência quando há margem da vagina exígua ou positiva para doença na peça da histerectomia, metástase linfonodal ou acometimento parametrial. Quando a paciente apresenta um ou mais desses fatores, há indicação de radioterapia adjuvante concomitante à quimioterapia para reduzir a probabilidade de progressão ou recidiva da doença.^{4,87-90}

Quando nenhum desses critérios de alto risco é observado, o critério de Sedlis de risco intermediário é utilizado para a definição da indicação do tratamento adjuvante (Quadro 1). O risco intermediário se traduz pela presença dos seguintes fatores associados, que são provenientes da análise anatomopatológica das peças cirúrgicas: (a) invasão linfovascular (LVSI) + invasão estromal profunda de 1/3 + qualquer tamanho do tumor. (b) LVSI + invasão estromal média de 1/3 + tumor \geq 2 cm. (c) LVSI superficial + invasão estromal de 1/3 + tumor \geq 5m. (d) nenhuma LVSI + invasão estromal média ou profunda de 1/3 + tamanho tumoral \geq 4 cm.^{63,87,91}

Quadro 1 - Critérios de Sedlis para definição de risco intermediário para tratamento adjuvante

Invasão linfovascular	Invasão estromal	Tamanho tumoral
Positiva	Profunda 1/3	Qualquer
Positiva	Média 1/3	>2 cm
Positiva	Superficial 1/3	>5 cm
Negativa	Profunda ou média 1/3	>4 cm

A presença dos fatores prognósticos estabelecidos pelo critério de Sedlis de risco intermediário aumenta a probabilidade de recorrência em três anos de

2% (quando ausentes) para 31%. O uso da radioterapia adjuvante foi associado à diminuição significativa da recorrência nesses casos de risco intermediário de pior prognóstico.^{88,91}

A recidiva tumoral, quando localizada, pode ser tratada através da cirurgia ou da radioterapia nos casos em que as mulheres não receberam tratamento radioterápico prévio. A quimioterapia paliativa pode ser indicada quando há metástase à distância, trazendo a possibilidade do alívio dos sintomas e da melhora na qualidade de vida.^{92,93}

4.6. Tipos histopatológicos e graus de diferenciação câncer do colo do útero

O CCU pode se apresentar por mais de um tipo histológico e esse também é um reconhecido fator prognóstico, embora não independente de outros fatores.⁹⁴ O tipo histopatológico mais comum no CCU é o carcinoma epidermoide, correspondendo de 70% a 80% dos casos, seguido do adenocarcinoma que é encontrado em aproximadamente 20 a 25% dos CCU.⁴

O adenocarcinoma é representado por diferentes tipos, sendo o mais comum o mucinoso. Os outros tipos de adenocarcinoma são o seroso, de células claras, endometriode e viloglandular, entre outros.⁹⁵⁻⁹⁹

Os diversos tipos histopatológicos existentes no CCU se apresentam em diferentes graus de diferenciação celular. Esses graus não alteram a decisão do tratamento, embora possam influenciar no prognóstico. Os de Grau 1 (bem diferenciado) são raros no colo do útero e as mitoses não são numerosas, apresentando melhor prognóstico. Os de Grau 2 (moderadamente diferenciado)

representam a maioria dos CCU e têm um padrão infiltrativo com numerosas mitoses. Já os de Grau 3 (pouco diferenciado) apresentam pequenas células sem a diferenciação neuroendócrina e devem ser diferenciados dos sarcomas.^{4,100}

Existem alguns tipos de tumores epiteliais no CCU que têm um comportamento histopatológico mais agressivo e podem ser diagnosticados em estádios mais avançados, como o carcinoma adenoescamoso que apresenta o componente escamoso e glandular. Esse tipo tumoral está associado a presença de invasão linfovascular com consequente aumento da possibilidade de metástase linfonodal e pior prognóstico. O tumor neuroendócrino do CCU também está associado a um comportamento mais agressivo.^{101,102}

Os variados tipos histopatológicos do CCU não determinam uma classificação específica no estadiamento, ou seja, o estadiamento será definido de acordo com a extensão da doença no organismo e não pelo tipo histopatológico.

4.7. Fatores prognósticos do câncer do colo do útero

O avanço das terapias adjuvantes impulsionou a investigação dos fatores prognósticos do CCU, já que a decisão da indicação do tratamento adjuvante se baseia nos critérios de alto risco para recidiva e, consequentemente, na possibilidade de um pior prognóstico.⁴

A idade, estadiamento, acometimento linfonodal, invasão do espaço linfovascular, profundidade da invasão estromal, tipo histopatológico e a presença de anemia são os fatores prognósticos clássicos relacionados ao CCU.

^{4,103} Xu et al²⁶ estudaram a presença do HPV de alto risco na análise pré-operatória nas mulheres em estágio inicial, juntamente com outros fatores prognósticos e mostraram que a ausência do HPV 16 está relacionada a um pior prognóstico na sobrevivência livre de doença.

Estudos retrospectivos mostraram que as mulheres acima de 70 anos com CCU tiveram menor sobrevida global independentemente do estágio e tipo histopatológico.^{104,105} Como o rastreamento é geralmente realizado até os 64 anos, algumas mulheres com mais de 65 anos são diagnosticadas somente no estágio avançado da doença, quando os sintomas são perceptíveis. O aumento da idade está relacionado ao pior prognóstico pela diminuição da possibilidade em receber o tratamento, principalmente acima dos 80 anos, e pela diminuição da sobrevida relacionada ao diagnóstico em fase avançada da doença.¹⁰⁶

A metástase linfonodal, assim como o número de linfonodos acometidos, representa um importante fator prognóstico no CCU e um fator de risco independente na sobrevida.¹⁰⁷⁻¹¹¹

A invasão do espaço linfovascular é uma informação obtida por meio da análise histopatológica do tecido tumoral. Está diretamente relacionada à possibilidade de metástase linfonodal, pois o processo de disseminação da neoplasia acontece inicialmente pela formação de focos tumorais nos vasos sanguíneos e linfáticos. Nesse processo, as células tumorais do colo do útero proliferam e invadem o interstício, penetrando no sistema vascular ocasionando um trombo tumoral. Quanto mais profunda a invasão do tumor no estroma cervical, maior a chance de a invasão linfovascular acontecer. A invasão linfovascular é a base do processo da metástase tumoral, permitindo a extensão e disseminação da neoplasia para outros tecidos e órgãos do corpo.¹¹²⁻¹¹⁴

Nos casos em que o volume tumoral impossibilita o tratamento cirúrgico, o estadiamento juntamente com o tipo histopatológico são os principais indicadores prognósticos. Já nos casos iniciais o prognóstico é definido após a cirurgia, de acordo com a análise histopatológica, que fornece as informações para a definição dos fatores de baixo, alto e risco intermediário para recorrência.^{4,83-86}

Alguns estudos mostram similaridade e outros têm diferentes resultados em relação ao percentual de sobrevida em cada tipo histológico. O estudo retrospectivo de Galic¹¹⁵ avaliou uma amostra de 19.000 casos de carcinoma epidermoide e 4.100 casos de adenocarcinoma. O resultado demonstrou pior sobrevida nos casos de adenocarcinoma. A maioria dos autores menciona que o adenocarcinoma tem maior propensão à metástase linfonodal, ovariana e à distância, o que implica em pior estadiamento e prognóstico.¹¹⁵⁻¹¹⁸

A presença de anemia à época do diagnóstico também está associada ao pior prognóstico no CCU, pois está diretamente relacionada ao volume tumoral, que geralmente acarreta importante sangramento vaginal. Além de poder ser uma consequência do volume tumoral, as baixas taxas de hemoglobina estão relacionadas a hipoxia tumoral, podendo causar uma pior resposta ao tratamento radioterápico. O nível de hemoglobina normal antes e durante o tratamento favorece o prognóstico.^{103,119-121}

5. HIPÓTESE

As linhagens B, C e D do HPV 16 estão relacionadas a pior prognóstico de mulheres tratadas para o CCU.

6. MÉTODO

6.1. Desenho e População de Estudo

Foram elegíveis para esse estudo as mulheres incluídas em uma coorte prospectiva destinada a estimar a prevalência dos tipos de HPV e suas respectivas diversidades genéticas, matriculadas no Departamento de Ginecologia Oncológica do Hospital do Câncer II do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA – HCII) no período entre julho de 2011 a março de 2014 com o diagnóstico do câncer do colo do útero (CCU).¹²²

Novecentas e sessenta e oito mulheres com diagnóstico histopatológico de CCU foram matriculadas neste período. O diagnóstico histopatológico inicial foi realizado fora do INCA, por meio da biópsia do colo do útero. Este resultado foi revisado e confirmado por patologistas do INCA. Todas as mulheres tinham idade a partir dos 18 anos e não haviam sido submetidas a tratamento oncológico prévio para a doença.

A identificação dos tipos de HPV e de suas respectivas linhagens foi realizada em nova amostra do tecido tumoral, obtida na primeira consulta de cada mulher no INCA. Das 968 mulheres, 594 (61,4%) mulheres foram submetidas a uma nova biópsia. Nos demais casos uma nova amostra não foi obtida por dificuldade técnica, condições clínicas precárias das pacientes ou recusa ao procedimento.

6.1.1. Critérios de Inclusão

Foram incluídas mulheres que foram submetidas a uma nova biópsia, cujas amostras puderam ser analisadas e mostraram a presença do HPV 16 com determinação de suas linhagens.

6.2. Instrumento de Coleta de Dados Demográficos

Utilizou-se um questionário para coleta dos dados sociodemográficos, educacionais e socioeconômicos das mulheres incluídas na coorte inicial. O instrumento incluiu, ainda, perguntas sobre o conhecimento e práticas da paciente sobre prevenção do CCU, avaliação do acesso ao diagnóstico e tratamento, além de informações ginecológicas e sobre tabagismo (Anexo III). O questionário foi aplicado por enfermeiras treinadas e passaram por um controle de qualidade. Os dados dessas mulheres e de mais 734 matriculadas em Belém, Pará, foram descritos em 2017 pelo Departamento de Epidemiologia e Genética do INCA em parceria com o Departamento de Saúde da Mulher da Universidade Federal do Pará.¹²²

6.3. Instrumento de Coleta de Dados Clínicos

As informações clínicas relacionadas ao tratamento e seguimento foram coletadas dos prontuários, utilizando um formulário que foi elaborado e pré-testado (Apêndice). Esse instrumento também foi aplicado por uma profissional

treinada e os formulários preenchidos também passaram por um controle de qualidade (crítica visual e análise de consistência)¹.

6.4. Coleta e Armazenamento das Amostras.

As novas amostras histológicas obtidas foram encaminhadas à fresco para o Departamento de Genética do INCA, onde foram armazenadas em RNA-Later à temperatura -80°C, visando a preservação do DNA e RNA viral.

6.5. Isolamento, amplificação e sequenciamento do DNA viral.

As técnicas utilizadas para isolamento, amplificação e sequenciamento do DNA viral foram descritas em outra publicação do grupo do INCA.⁶⁴ De forma sumária, o DNA viral foi isolado totalmente através da técnica do QIAamp DNA mini kit (Qiagen, Hilden, Germany) e, de acordo com as instruções do fabricante, eluído em 200 µl de tampão AE² e armazenado à temperatura abaixo de -80°C.

O DNA viral foi detectado pela reação em cadeia polimerase (*Polymerase Chain Reaction* – PCR) com o conjunto de primers PGMY09/11.¹²³ Quando o DNA não foi detectado por esta técnica, foi utilizada uma segunda técnica complementar: GP5p/GP6p.¹²⁴ Esses primers amplificam um segmento do gene L1 permitindo identificar o tipo do HPV.

¹ Crítica visual: verificação do preenchimento do instrumento de coleta (Anexo IV). A análise foi feita por duas pessoas treinadas para avaliar se o preenchimento foi correto ou não. Nos casos duvidosos, a busca dos dados no prontuário foi refeita evitando o preenchimento incorreto. Análise de Consistência: avaliação da qualidade e coerência das informações inseridas no banco de dados.

² O tampão AE é um tampão composto por Tris 10mM e EDTA 0,5 mM. É o tampão final utilizado para o isolamento do DNA viral com kit da empresa Qiagen. É com esse tampão que o DNA é eluído da coluna de afinidade utilizada no kit.

Os produtos de PCR amplificados foram purificados através da utilização do kit GFX PCR and DNA Band Purification (GE Healthcare), marcados usando o Big Dye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA) e analisados usando um ABI Prism 3130XL Genetic Analyzer (Applied Biosystems). Todas as sequências foram editadas e analisadas usando o *software* 4Peaks (Nucleobytes, Amster Dam, Holanda). Os genótipos de HPV foram identificados usando o BLASTn (Basic Local Alignment Search Tool, <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>).

6.6. Identificação das linhagens dos HPV 16 e 18

A caracterização das linhagens do HPV 16 e 18 foi realizada através da análise detalhada das regiões genômicas E6 e LCR. A análise filogenética e a caracterização de haplótipos diferenciou, ainda, as linhagens do HPV 16 e 18 através do resultado das distintas sequências virais.

A diversidade genética do HPV 16 e 18 nessa amostra foi descrita em 2016⁶⁴, mostrando que, das 594 novas amostras obtidas, quatro não foram tecnicamente viáveis para a avaliação genética. Das 590 amostras estudadas, o HPV 16 foi o genótipo viral mais frequente (66,5%), seguido do HPV 18 (15%). Os HPV 45, 35, 58, 52, 73, 31, 33, 59, 39, 26, 51, 56, 68 e 83 também foram identificados, representando 18,5% da amostra (Figura 1).

Nesse mesmo estudo, O HPV 16 foi detectado em 392 casos. Destes, 373 apresentaram somente o HPV 16 e 19 casos tiveram a presença do HPV 16 juntamente a outros tipos de HPV (Figura 1).

Das 392 amostras de HPV 16, 334 se mostraram adequadas para a identificação das respectivas linhagens. A diversidade genética do HPV 16 foi representada por 218 casos da linhagem A, 10 da linhagem B, 10 da linhagem C e 96 da linhagem D (Figura 1).

Os 334 casos de HPV 16 e suas respectivas linhagens foram o objeto do presente estudo.

Figura 1 – Fluxograma de inclusão das mulheres e tipos de HPV encontrados (Inca, 2011-2014)



6.7. Desenvolvimento do Trabalho de Campo

A criação, organização e realização deste estudo envolveu três departamentos dentro do mesmo Instituto: Epidemiologia, Genética e Ginecologia Oncológica.

6.7.1. Armazenamento e Controle de Qualidades dos Dados

Os dados epidemiológicos e clínicos coletados foram armazenados em bancos elaborados no Epi-Info versão 3.1. Além do sistema de crítica do Epi-

Info, foi realizado o processo de “Dupla digitação”³ para controle de qualidade para digitação.

Os dados relacionados aos tipos virais, suas linhagens e sublinhagens foram também armazenados em bancos elaborados no Epi-Info versão 3.1.

6.8. Variáveis do estudo

As variáveis utilizadas nesse estudo seguem apresentadas no Quadro 2.

Quadro 2 - Variáveis de exposição e de desfecho no estudo

Variável	Valores considerados
Estadiamento*	I, II, III, IV
Idade	18 anos até o maior valor
Tipo histopatológico	Carcinoma epidermoide Adenocarcinoma Outros
Completo de tratamento	Completo [†] Incompleto
Linhagens do HPV 16	A B ou C D
Óbito [‡]	Sim ou não
Óbito pela doença [§]	Sim ou não
Recidiva	Sim ou não
Tempo de sobrevida	Valores resultantes da diferença entre a data da revisão da biopsia no Inca e a data de morte ou última consulta (nas sobreviventes)
Tempo de recidiva ou livre de doença	Valores resultantes da diferença entre a data término do tratamento e a data da recidiva ou última consulta (nas sem recidiva)

*Os casos de estágio I que tiveram presença de linfonodo positivo para malignidade foram recategorizados, de acordo com o novo estadiamento, para estágio III. Não foram utilizadas as subdivisões de cada estágio para evitar a divisão da amostra em muitas categorias.

[†]O tratamento foi considerado completo na dependência da indicação terapêutica. Assim, nos casos com indicação de radioterapia ou braquiterapia, foi considerado completo quando foi realizada na dose completa planejada; em relação à quimioterapia, o tratamento, quando indicado, foi considerado completo quando a mulher foi submetida aos cinco ciclos previstos.

[‡]Foi considerado óbito quando houve, sendo considerada a data do óbito registrada no prontuário.

³ Dupla digitação: pelo menos duas pessoas fizeram a digitação em banco de dados e utilizou-se uma função para fazer a checagem da digitação.

§Foi considerado óbito pela doença, quando houve o registro do óbito pelo câncer do colo do útero.

||Foi considerada recidiva quando houve registro de recorrência da doença após um período sem evidência de doença.

Apesar da anemia, invasão do espaço linfovascular, metástase linfonodal e grau de diferenciação celular estarem relacionados ao prognóstico do CCU, optamos por retirá-los da análise. A anemia deixou de ser analisada por ser uma variável intermediária e não de exposição, já que esteve presente nos casos de sangramento vaginal causados pelo volume tumoral e consequente estadiamento avançado. A invasão linfovascular e o grau de diferenciação celular deixaram de ser consideradas na análise porque, como a maioria dos casos foi diagnosticada em estágio avançado, o material proveniente das biopsias tumorais foi frequentemente exíguo para definição destas informações. A presença de metástase linfonodal foi verificada em todos os casos cirúrgicos, porém nos casos de doença localmente avançada não dispúnhamos rotineiramente de exames de imagem como tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética (RNM) ou Pet Scan (tomografia por emissão de pósitrons) para realização do estadiamento complementar por imagem antes do tratamento.

A necessidade de tratamento adjuvante nos casos iniciais foi definida quando a cirurgia foi realizada e o laudo histopatológico evidenciou risco intermediário ou alto de recidiva tumoral. A completude foi estabelecida nestes casos quando o tratamento complementar foi efetuado com doses completas de quimioterapia e radioterapia pélvica.

A completude de tratamento nos casos avançados (estádio II, III e IV) foi estabelecida quando a radioterapia e a braquiterapia apresentaram doses de tratamento completas sincronicamente com as doses de quimioterapia.

Considerou-se tratamento completo quando a dose média de radioterapia externa na pelve foi de 45 a 50 Gy, tanto nos casos de doença localmente avançada com tratamento exclusivo com radioterapia, braquiterapia e quimioterapia concomitante, quanto nos casos com indicação de radioterapia externa na pelve após o tratamento cirúrgico.¹²⁵

Nos casos com indicação de braquiterapia foram considerados tratamentos completos quando foi realizada dose até 10 Gy.^{41,125,126}

A dose de quimioterapia foi considerada completa quando foram realizados em cinco ciclos de doses semanais de cisplatina 40 mg/m², durante a radioterapia pélvica externa exclusiva e quando a quimioterapia foi administrada como adjuvância, após o tratamento cirúrgico.^{127,128}

Em relação às linhagens do HPV16, optamos por analisar em conjunto as linhagens B e C, menos frequentes, em uma única categoria.

6.9. Análise dos Dados

Para análise, os conjuntos de dados demográficos e clínicos foram combinados com os dados genéticos do HPV e consolidados em uma única planilha a partir de uma chave primária (prontuário INCA).

Foi realizada uma análise exploratória e, verificadas inconsistências, foram resolvidas com nova consulta aos prontuários e questionários armazenados em papel.

Foi construído o diagrama causal (DAGS - *Directed Acyclic Graph*) visando identificar o conjunto mínimo de fatores de confusão que deveriam ser ajustados.^{129,130}

Para medir o grau de associação entre a variável linhagens do HPV 16 e as outras variáveis, foram estimadas razões de prevalências brutas e ajustadas e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) por meio do modelo de regressão de Poisson com variância, que fornece diretamente as razões de prevalência.^{131,132} Para a variável tipo histológico, por apresentar três categorias, foi utilizado o modelo de regressão logística multinomial. Para todos os modelos foram considerados significativos valores de p menores que 5%.

Para as análises de sobrevida, curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas de forma univariada e estratificada pelas variáveis de confundimento. Para análise multivariada foi utilizado modelo semiparamétrico de riscos proporcionais (modelo de Cox) que fornece a razão de riscos (HR – *hazard ratio*) ajustada. As associações foram consideradas significativas quando o valor de $p < 0,05$.

Para o cálculo da sobrevida global, foram identificados os casos de óbito por qualquer causa. Já para a sobrevida específica, foram considerados os óbitos classificados pela 10ª Revisão da CID como C53 (neoplasia maligna do colo do útero). O tempo de sobrevivência global e específica, em meses, foi definido como o intervalo entre a data da revisão no INCA da biopsia do tumor do colo do útero à data do óbito ou final do acompanhamento. O tempo de recidiva ou livre de doença foi definido em meses, entre a data do término do tratamento à data da recidiva ou à data da última consulta sem doença. As mulheres que apresentaram progressão de doença ao longo ou ao término do tratamento não foram incluídas na análise de sobrevida livre de doença. Ao final do seguimento, todas as mulheres que não tiveram registro do evento de interesse contribuíram com o seu tempo na composição do grupo de risco.

O *software* estatístico utilizado para a análise de dados foi o STATA 15.0¹³³ e a para a construção dos DAGS foi usada a ferramenta gráfica DAGitty.^{134,135}

7. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Esse estudo teve o objetivo de avaliar a associação entre a diversidade genética do HPV 16 e o prognóstico no câncer do colo do útero. O delineamento proposto não expôs as mulheres do estudo a qualquer risco adicional e manteve o anonimato de cada uma delas na análise final. As mulheres só foram incluídas no estudo original após a leitura e assinatura do termo de livre consentimento esclarecido (Anexo IV).

O Comitê de Ética Institucional aprovou todos os procedimentos e todos as pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido HCII: CAAE: 53398416.0.0000.5274, 25/02/2011.

8. RESULTADOS

8.1. População de Estudo

A população de estudo foi representada por 334 casos que apresentaram possibilidade técnica de identificação das linhagens do HPV 16, dentre as 392 amostras que tiveram presente este tipo viral (Figura 1). A idade mediana foi de 48 anos de idade (Q1 = 38 anos e Q3 = 57 anos). O grau de escolaridade foi avaliado por anos de estudo, sendo mais frequente a faixa de 4 a 7 anos (32,3%). A maioria das mulheres estavam casadas ou vivendo uma relação estável no momento do diagnóstico (55,1%). Cinquenta três por cento se autodenominaram da cor parda. Na avaliação sobre o comportamento sexual, 39,5% relatam terem vivenciado a primeira relação sexual entre os 16 a 18 anos, a maioria teve entre 3 e 5 parceiros sexuais, gestaram entre 3 e 4 filhos e tiveram entre 1 e 2 partos (Tabela 1).

Na avaliação do uso do tabaco no momento da matrícula no INCA observamos um percentual semelhante entre as ex-fumantes e aquelas que nunca fumaram. As tabagistas foram minoria (21,3%) (Tabela 1).

A identificação da diversidade genética do HPV 16 evidenciou 3% dos casos da linhagem B e 3% da linhagem C. A maioria foi representada pela linhagem A (65,3%) e 28,7% apresentavam a linhagem D (Tabela 1).

O tipo histopatológico mais frequente foi o carcinoma epidermoide (82,3%), seguido do adenocarcinoma (12,9%) (Tabela 1).

O estadiamento com doença localmente avançada foi o mais comum nesta amostra, sendo representado por percentuais semelhantes nos estádios II e III (36,2% e 37,7%), seguido do estágio inicial I (19,2%) e pelo estadiamento IV, com doença à distância (6,9%) (Tabela 1).

Apenas 187 mulheres completaram o tratamento. Em relação ao resultado do tratamento, uma minoria apresentou persistência da doença (31,4%) e a maioria teve remissão da doença e não recidivou (65%) durante o período do seguimento estudado. Cento e noventa e duas mulheres faleceram e, destas, 174 morreram da doença oncológica (Tabela 1).

Tabela 1 - Descrição da população de estudo (n = 334)

Características	n	%
Sociodemográficas		
Faixa etária (em anos)		
Até 39	96	28,7
40 a 49	93	27,8
50 a 64	106	31,7
65 e mais	39	11,7
Anos estudo		
Nenhum	19	5,7
1 a 3	70	21,0
4 a 7	108	32,3
8 a 10	82	24,6
11 anos e mais	55	16,5
Situação conjugal		
Solteira	28	8,4
Casada	184	55,1
Divorciada	71	21,3
Viúva	51	15,3
Cor da pele		
Branca	108	32,3
Parda	178	53,3
Negra	46	13,8
Amarela	2	0,6
Comportamento sexual/gestações e partos		
Idade da primeira relação sexual¹		
8 a 15	98	30,2
16 a 18	128	39,5
19 e mais	98	30,2
Sem informação		
Número de parceiros¹		
Até 2	113	36,0

Tabela 1 - Continuação - Descrição da população de estudo (n = 334)

De 3 a 5	146	46,5
Acima de 5	55	17,5
Sem informação	20	
Número de gravidezes		
Nenhuma	14	4,2
1 a 2	92	27,5
3 a 4	115	34,4
5 a 6	57	17,1
7 e mais	56	16,8
Características	n	%
Número de partos		
Nenhum	4	1,3
1 a 2	133	41,6
3 a 4	105	32,8
5 a 6	54	16,9
7 e mais	24	7,5
Tabagismo		
Fumante atual	71	21,3
Ex-fumante	131	39,2
Nunca fumou	132	39,5
Genotipagem do HPV 16 (linhagens detectadas)		
A	218	65,3
B	10	3,0
C	10	3,0
D	96	28,7
Relacionadas ao tumor e ao tratamento		
Tipo Histológico		
Carcinoma epidermoide	275	82,3
Adenocarcinoma	43	12,9
Outros ²	16	4,8
Estadiamento		
I	64	19,2
II	121	36,2
III	126	37,7
IV	23	6,9
Completude do tratamento		
Sim	187	56,0
Não	147	44,0
Desfecho		
Persistência		
Sim	105	31,4
Não	229	68,6

Tabela 1 - Continuação - Descrição da população de estudo (n = 334)

Sem informação		
Recidiva (das 229 que não persistiram com doença)		
Sim	80	34,9
Não	149	65,1
Óbito		
Sim	192	57,5
Não	142	42,5
Óbito pela doença		
Sim	174	52,1
Não	18	5,4

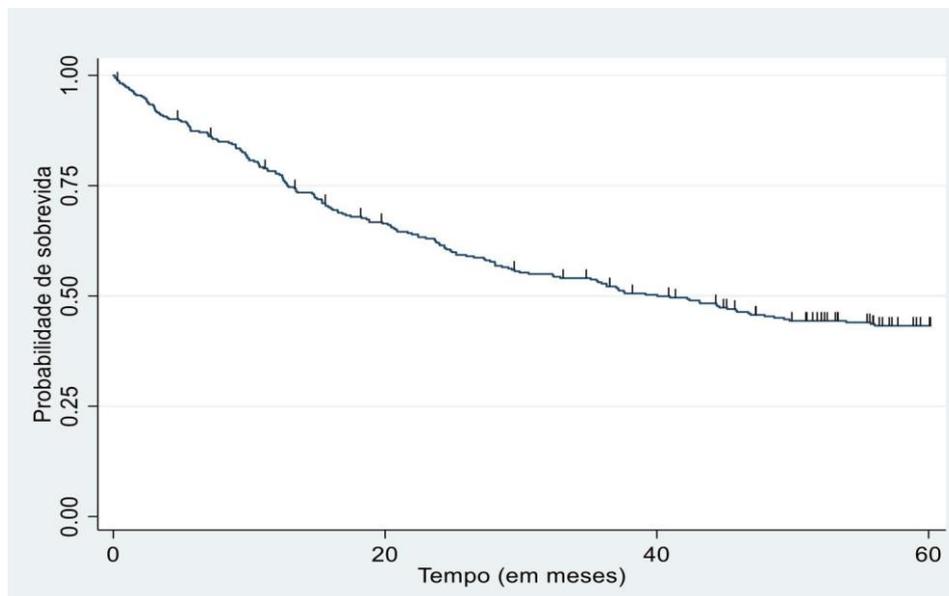
(¹) Faltando informação

(²) 6 casos Carcinoma G3, 5 casos Adenoescamoso, 4 casos Neuroendócrino e 1 caso Sarcoma.

8.2. Sobrevida Global e Específica

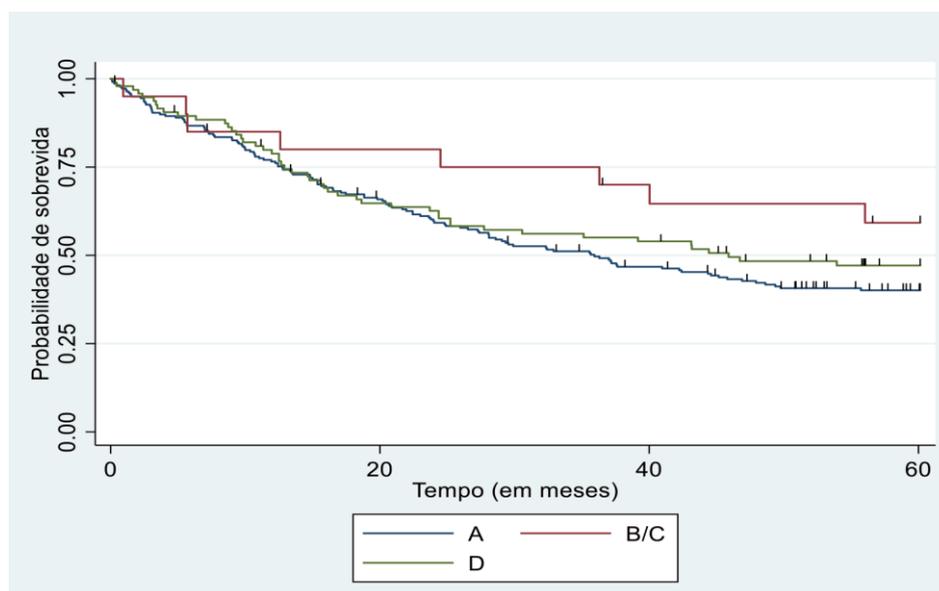
A Figura 2 apresenta a curva de Kaplan-Meyer para a sobrevida global das mulheres incluídas no estudo. O tempo de seguimento dessas mulheres teve grande variabilidade, em termos de quartis os valores foram os seguintes: 1Q = 12,6 meses; 2Q = 36,3 meses e 3Q = 66 meses). A mediana de sobrevida global foi de 40,3 meses (IC_{95%}: 29,9 – 49,8).

Figura 2 - Curva de sobrevida global em 5 anos das pacientes com câncer colo do útero desde o início do tratamento



As curvas de Kaplan-Meier segundo as linhagens do HPV 16 são demonstradas na Figura 3. A mediana de sobrevida global foi de 35,9 meses entre as pacientes com a linhagem A, enquanto 45,9 meses entre aquelas com a linhagem D. Para o grupo B/C não houve mediana estimada, devido ao comportamento da curva de sobrevida influenciada pelo tamanho da amostra. Pelo teste de log-rank não houve diferença estatisticamente significativa entre as curvas de sobrevida ($p = 0,21$).

Figura 3 - Curva de sobrevida global em 5 anos das pacientes com câncer do colo do útero desde o início do tratamento segundo as linhagens do HPV 16*



*As linhagens B e C foram agrupadas devido à sua baixa frequência na amostra.

A Tabela 2 mostra riscos de morte segundo as variáveis estudadas. Foi observado que as variáveis idade, tipo histológico, completude de tratamento e estadiamento estiveram associadas com maior risco de morte, o que não ocorreu com a variável linhagem do HPV 16.

Em relação à idade, a cada acréscimo de um ano de vida, houve aumento de aproximadamente 1% no risco de morte (Tabela 2).

Outros tipos histopatológicos (carcinoma pouco diferenciado, adenoescamoso, neuroendócrino e sarcoma) mostraram um maior risco de óbito em relação ao adenocarcinoma (HR: 2,47) (IC 95% 1,17 - 5,19). As mulheres com carcinoma epidermoide também apresentaram maior risco de óbito do que no adenocarcinoma, embora sem significância estatística (Tabela 2).

As mulheres diagnosticadas com estadiamento avançado tiveram maior risco de morte e as que não completaram o tratamento aumentaram em mais de duas vezes o risco de morrer (HR: 2,69 (2,00 - 3,61) (Tabela 2).

Tabela 2 - Risco de morte global das pacientes com câncer do colo do útero (n = 334)

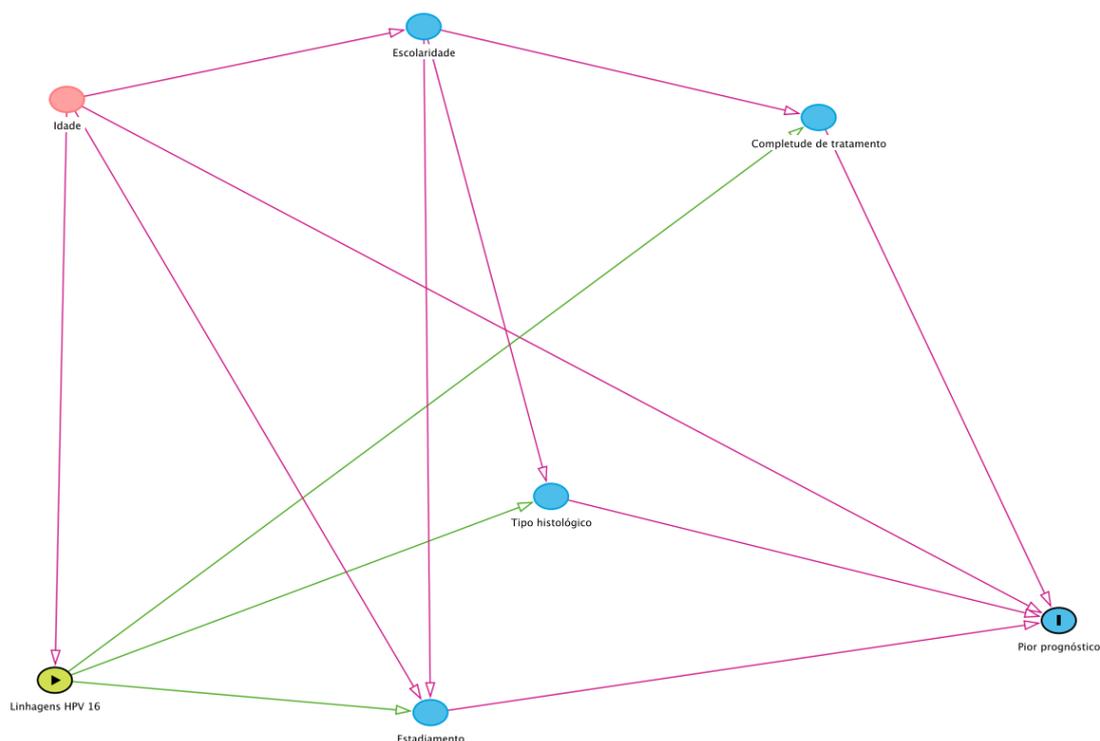
Característica	HR bruto (IC 95%)	Valor de p
Linhagem do HPV 16		
A	1,18 (0,85 - 1,64)	0,32
B/C	0,67 (0,32 - 1,41)	0,29
D	1	-
Idade (em anos)	1,01 (1,00 - 1,02)	0,02
Tipo Histológico		
Carcinoma epidermoide	1,51 (0,94 - 2,43)	0,09
Adenocarcinoma	1	-
Outros	2,47 (1,17 - 5,19)	0,02
Estadiamento		
I ou II	1	-
III ou IV	2,69 (2,00 - 3,61)	< 0,001
Completo do tratamento		
Sim	1	-
Não	4,06 (3,00 - 5,48)	< 0,001

HR: *hazard ratio*

Como mencionado no Método, um Gráfico Acíclico Direcionado (*Directed Acyclic Graph - DAG*) foi construído para identificar o conjunto mínimo de fatores de confusão que deveriam ser ajustados para verificação da contribuição da variável linhagens do HPV 16 para o pior prognóstico (Figura 4). Observamos que as variáveis estadiamento, tipo histológico e completude de tratamento sugerem uma relação de variáveis intermediárias em relação às linhagens do

HPV 16, o que não foi observado para a variável idade. Sendo assim, consideramos inapropriado realizar o ajuste usando essas variáveis.

Figura 4 - DAG das linhagens do HPV 16 em relação ao pior prognóstico



Considerando a possibilidade de que as diferentes linhagens do HPV 16 pudessem estar associadas com as variáveis que podem levar a um pior prognóstico, foram efetuadas análises para estimar razões de prevalência entre as linhagens do HPV 16 e outras variáveis explicativas do pior prognóstico (Tabela 3). Observa-se que a associação entre as linhagens do HPV 16, estadiamento e completude de tratamento, obtiveram significância limítrofe ao nível de 5%. Acreditamos que a significância estatística pudesse ser obtida com um maior tamanho de amostra em cada linhagem do HPV 16.

Tabela 3 - Razões de prevalência entre linhagens do HPV 16 e variáveis explicativas de pior prognóstico

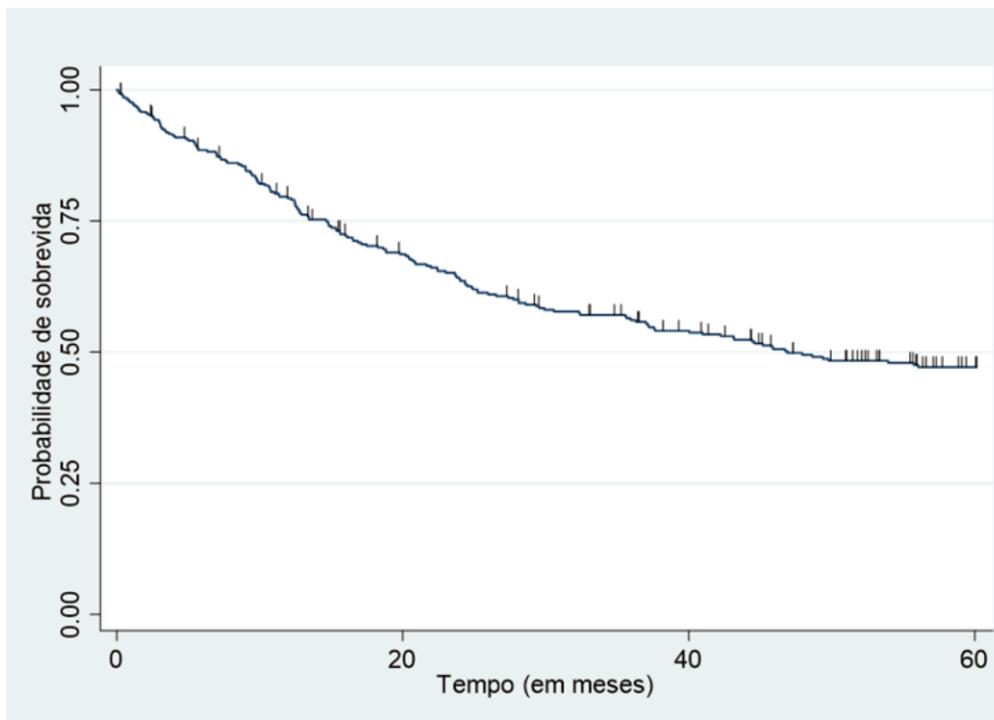
Característica	Estadiamento avançado ¹		Tipo histológico ²		Não Completude de Tratamento	
	Razão de prevalência* (IC 95%)	Valor de p	Razão de prevalência (IC 95%)	Valor de p	Razão de prevalência (IC 95%)	Valor de p
Linhagem do HPV 16						
A	1,30 (0,97 - 1,74)	0,07	0,70 (0,35 - 1,38)	0,30	1,31 (0,98 - 1,75)	0,07
B/C	0,82 (0,40 - 1,67)	0,54	1,86 (0,52 - 6,73)	0,34	0,80 (0,39 - 1,64)	0,54
D	1				1	-

¹ - Estadiamento III e IV

² - Tipo histológico (Carcinoma epidermoide, Adenocarcinoma, outros); utilizando o modelo de regressão logística múltipla

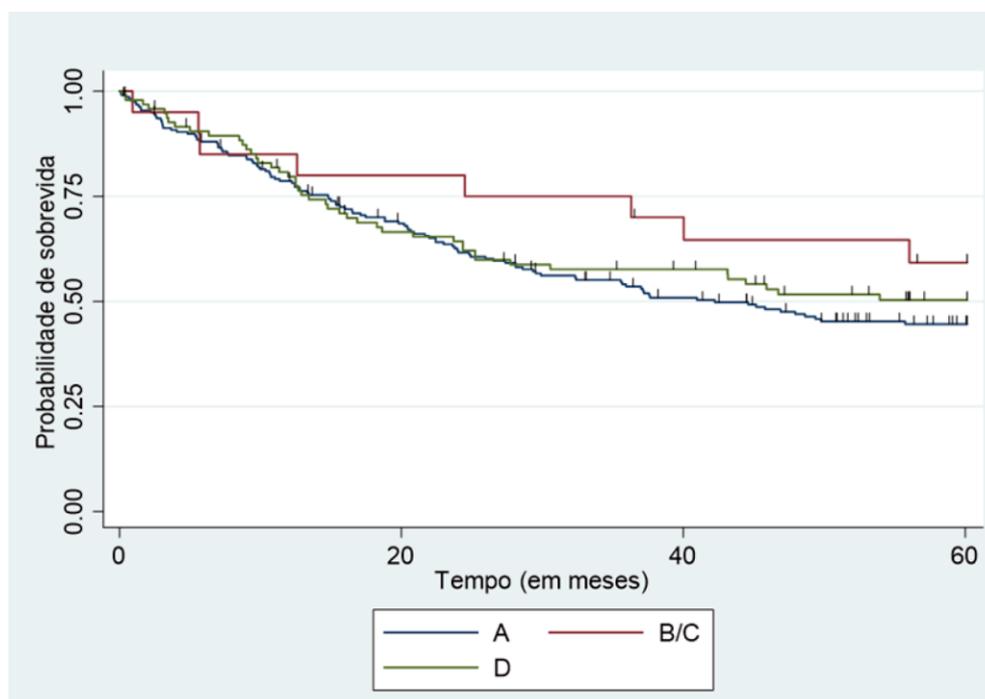
A Figura 5 mostra o gráfico de sobrevida específica relacionada ao câncer de colo do útero, também pelo método de Kaplan-Meyer. Nessas estimativas, a sobrevida mediana foi de 46,9 meses.

Figura 5 - Curva de sobrevida específica em 5 anos das pacientes com câncer colo do útero desde o início do tratamento



As curvas de sobrevida específica segundo as linhagens do HPV 16 são demonstradas na Figura 6. Pelo teste de log-rank não houve diferença estatisticamente significativa entre as curvas de sobrevida específica da linhagem A *versus* D. A curva relacionada às linhagens B/C se destacou devido pequeno número de casos, embora também sem se diferenciar das demais de forma estatisticamente significativa ($p = 0,39$).

Figura 6 - Curva de sobrevida específica em 5 anos das pacientes com câncer do colo do útero desde o início do tratamento segundo as linhagens do HPV 16*



*As linhagens B e C foram agrupadas devido à sua baixa frequência na amostra.

Em relação ao risco de morte por câncer de colo do útero, expresso pelas razões de riscos, a relação das variáveis estudadas à morte foi muito semelhante ao observado na análise de sobrevida global, devido ao fato de que a maioria das mortes aconteceram pelo câncer do colo do útero (Tabela 4).

Tabela 4 - Risco de morte por câncer do colo do útero das pacientes com câncer do colo do útero (n = 334)

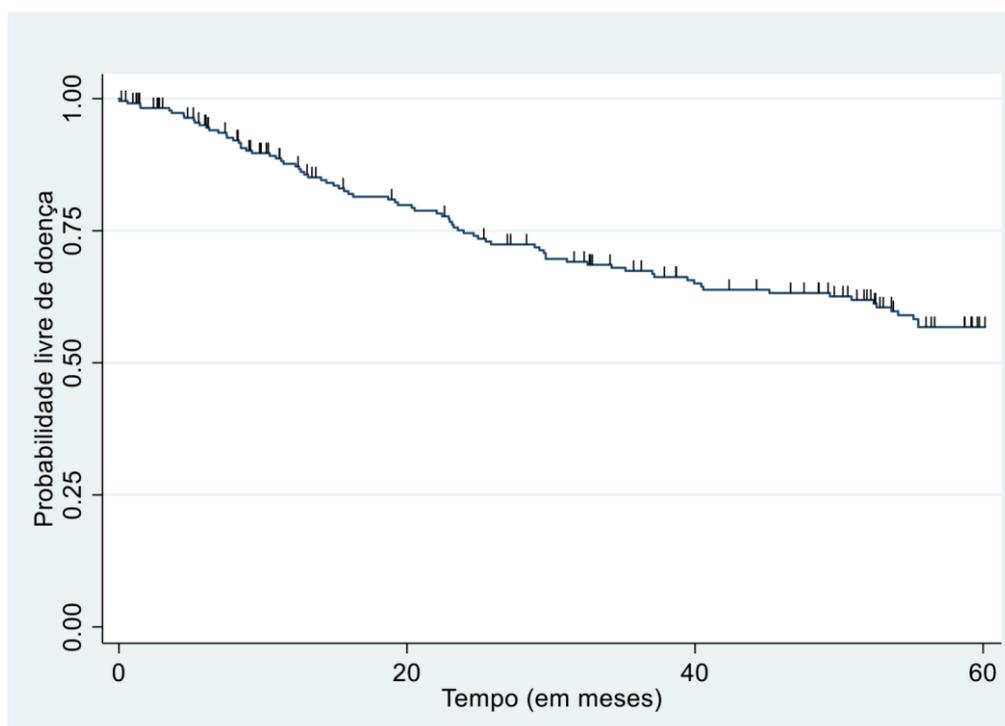
Característica	HR* bruto (IC 95%)	Valor de p
Linhagem do HPV 16		
A	1,14 (0,80 - 1,61)	0,45
B/C	0,73 (0,34 - 1,54)	0,41
D	1	-
Idade (em anos)	1,01 (1,00 - 1,02)	0,02
Tipo Histológico		
Carcinoma epidermoide	1,34 (0,83 - 2,16)	0,24
Adenocarcinoma	1	-
Outros	2,23 (1,03 - 4,80)	0,04
Estadiamento		
I ou II	1	
III ou IV	2,72 (1,99 - 3,71)	<0,001
Compleitude do tratamento		
Sim	1	-
Não	4,0 (2,93 - 5,53)	<0,001

*HR: *hazard ratio*

8.3. Sobrevida Livre de Doença

A Figura 7 apresenta a curva de Kaplan-Meyer para a sobrevida livre de doença. O terceiro quartil de sobrevida livre de doença foi de 23,9 meses, isso significa que até 75% das mulheres tiveram tempo livre de doença abaixo de 23,9 meses. Cabe ressaltar que entraram nessa análise o grupo de pacientes que não tiveram persistência do câncer do colo do útero pós-tratamento (229).

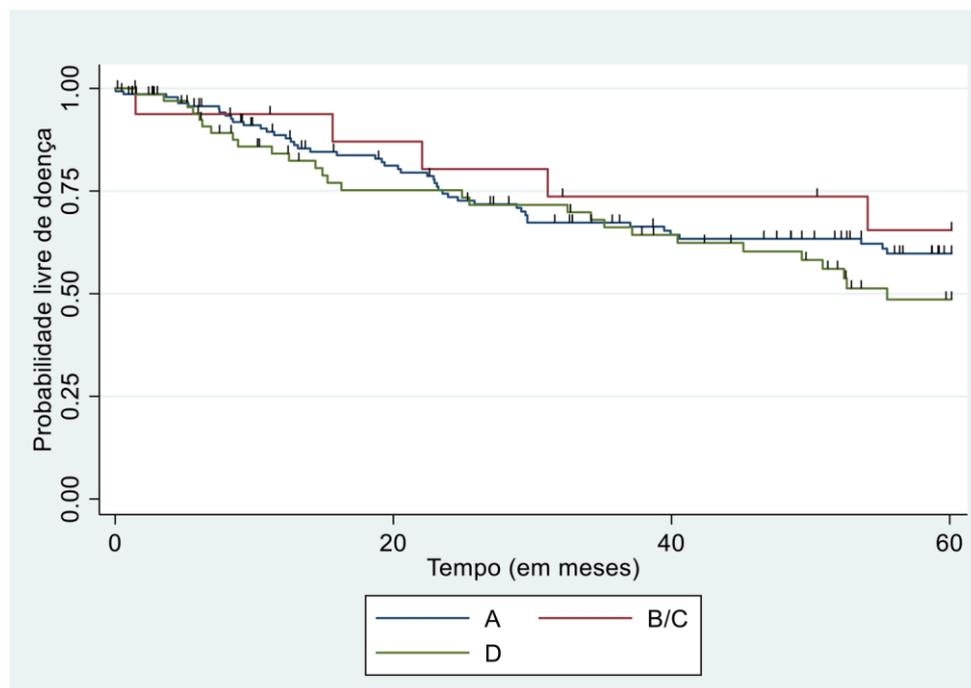
Figura 7 - Curva de sobrevida livre de doença em 5 anos das pacientes com câncer colo do útero desde o término do tratamento (n = 229*)



*Pacientes que não tiveram persistência do câncer do colo do útero pós-tratamento.

As curvas de Kaplan-Meier segundo as linhagens do HPV 16 são demonstradas na Figura 8. O terceiro quartil de sobrevida livre de doença foi de 23,5 meses entre as pacientes com a linhagem A, enquanto 31,1 para o grupo B/C e 24,9 meses entre aquelas com a linhagem D. Para o grupo B/C não houve mediana estimada, devido ao comportamento da curva de sobrevida influenciada número de mulheres com essa linhagem. Pelo teste de log-rank também não houve diferença estatisticamente significativa entre as curvas de sobrevida ($p = 0,43$).

Figura 8 - Curva de sobrevida livre de doença em 5 anos das pacientes com câncer do colo do útero desde o término do tratamento segundo as linhagens do HPV 16*



*As linhagens B e C foram agrupadas devido à sua baixa frequência na amostra

Em relação ao risco de recidiva por câncer de colo do útero, expresso pelas razões de riscos, o estadiamento foi a única variável significativamente associada a esse desfecho: mulheres com estadiamento avançado tiveram um HR de 1,83 (IC95% 1,17 - 2,87) em relação àquelas com estadiamento precoce (Tabela 5).

Tabela 5 - Risco de recidiva por câncer do colo do útero das pacientes com câncer do colo do útero (n = 229*)

Característica	HR[†] bruto (IC 95%)	Valor de p
Linhagem do HPV 16		
A	0,77 (0,48 - 1,23)	0,28
B/C	0,35 (0,13 - 1,00)	0,30
D	1	-
Idade (em anos)	1,00 (0,99 - 1,02)	0,59
Tipo Histológico		
Carcinoma epidermoide	0,70 (0,41 - 1,18)	0,18
Adenocarcinoma	1	-
Outros	0,24 (0,03 - 1,83)	0,17
Estadiamento		
I ou II	1	
III ou IV	1,83 (1,17 - 2,87)	0,008
Compleitude do tratamento		
Sim	1	-
Não	1,14 (0,68 - 1,92)	0,61

*Pacientes que não tiveram persistência do câncer do colo do útero pós-tratamento,

†HR = *hazard ratio*

9. DISCUSSÃO

O Objetivo desse estudo foi avaliar a influência das linhagens do HPV 16 no prognóstico das mulheres tratadas por CCU. A idade, tipo histopatológico, estadiamento da doença e completude de tratamento apresentaram associação com o maior risco de morte. As diferentes linhagens do HPV 16 não mostraram associação com o pior prognóstico.

9.1. Idade como fator prognóstico

Nessa tese, a idade mediana das mulheres com CCU foi de 48 anos, e a cada ano aumentado na idade, houve aumento de aproximadamente 1% no risco de morte. Esse achado está em acordo com alguns estudos que vem mostrando idade como um fator prognóstico independente para o CCU.

A idade média do diagnóstico do CCU está bem estabelecida, em torno de 49 anos, variando de 35 a 44 anos.^{4,104} Todavia, há um número crescente de mulheres mais idosas sendo diagnosticadas com CCU e há estudos apontando que a idade avançada pode ser um fator de mau prognóstico.^{135,137,138}

Quinn¹⁰⁴ em um estudo retrospectivo que analisou dados de 46.350 mulheres americanas com CCU diagnosticadas entre 1973 e 2015, mostrou maior risco de morte no grupo das mulheres com 70 anos ou mais, independente do estadiamento avançado no momento do diagnóstico. O grupo de mulheres mais maduras, independente do estadiamento, teve tendência a receber tratamentos menos agressivos e algumas não conseguiram receber tratamento algum por não terem sido consideradas saudáveis pela presença de comorbidades. Outros autores também mostraram que as mulheres idosas com

CCU são particularmente um grupo de pior prognóstico, independente de outros fatores de risco de morte como comorbidades, tipo histopatológico e estadiamento.^{137,139}

Barben et al.¹⁰⁵ também ressaltaram que o CCU vem sendo diagnosticado com mais frequência nas mulheres idosas, porém poucos estudos tiveram foco neste perfil de mulheres. O estudo de Barben traz uma amostra retrospectiva de 292 mulheres francesas abaixo e acima de 70 anos. As mais idosas tiveram um número maior de comorbidades e foram diagnosticadas em estadiamento avançado. A taxa de sobrevida global em 5 anos foi de 74,1% nas jovens e 36,4% nas com 70 anos ou mais, independente do estadiamento, tipo histopatológico e comorbidades.

9.2. Tipo histopatológico como fator prognóstico

Em relação ao tipo histopatológico, nessa tese, o carcinoma epidermoide foi o mais comum, representando 82,3% dos casos (dado apresentado na Tabela 1), estando de acordo com os relatos da literatura.⁴ Os tipos histopatológicos que classificamos como outros (carcinoma pouco diferenciado, adenoescamoso, neuroendócrino e sarcoma) mostraram um maior risco de óbito em relação ao adenocarcinoma (dado apresentado na Tabela 2). Esses tumores têm uma evolução clínica mais agressiva, sendo geralmente diagnosticados em estádios mais avançados.^{101,102}

Apesar de não termos observado valor estatisticamente significativo, o carcinoma epidermoide se mostrou com maior risco para morte, do que o adencocarcinoma. Uma possível explicação para esse achado pode ser o fato

de que a maioria dos casos de adenocarcinoma terem sido encontrados nas mulheres em estágio I: dos 43 casos de adenocarcinoma encontrados na nossa tese, 39,5% estavam em estágio inicial. Já dos 275 casos com carcinoma epidermoide, somente 16,4% foram diagnosticados no estágio I. No grupo representado pelo tipo histopatológico agrupados como outros, dos 16 casos, somente 2 casos (12,5%) estavam no estágio I. Ou seja, estadiamento pode ter sido um confundidor da relação entre tipo histológico e pior prognóstico, reduzindo a magnitude dessa associação. O estudo retrospectivo de Galic,¹¹⁵ com maior tamanho amostral, avaliou uma amostra de 18.979 casos de carcinoma epidermoide, 4.103 casos de adenocarcinoma e 1.480 casos de adenoescamoso. O resultado demonstrou pior sobrevida nos casos de adenocarcinoma. Outros autores também mencionam que o adenocarcinoma tem maior propensão à metástase linfonodal, ovariana e à distância, o que implica em pior estadiamento e prognóstico.¹¹⁵⁻¹¹⁸

Mabuchi et al.¹⁴⁰ também encontraram pior prognóstico em mulheres com adenocarcinoma. A metástase linfonodal pélvica foi o único fator independente relacionado à pior sobrevida global. A metástase linfonodal esteve relacionada ao risco de morte em 12,9% no tipo histopatológico adenocarcinoma e 3,51% no carcinoma epidermoide. Em relação à sobrevida livre de doença, esses autores mostraram que, apesar da recorrência local e à distância ter sido mais frequente nas mulheres com adenocarcinoma, não houve diferença estatística quando comparadas com as mulheres com carcinoma epidermoide. Porém, sete mulheres das 36 com adenocarcinoma que recorreram (19,4%) apresentaram disseminação da doença pelo peritônio, configurando um padrão com

característica distinta do que foi observado nas mulheres com carcinoma epidermoide.

9.3. Estadiamento e sua relação com outras variáveis no prognóstico

No resultado da tese, em relação ao risco de recidiva por câncer por CCU (sobrevida livre de doença), expressos pelas razões de riscos (dados apresentados na tabela 5), o estadiamento foi a única variável significativa: as mulheres com estadiamento avançado tiveram maior risco de recidiva em relação àquelas com estadiamento inicial.

Nessa tese encontramos a maioria das pacientes com estágio avançado (II e III), e sua associação com maior risco de morte e de recorrência da doença em relação as mulheres com estadiamento inicial (dados apresentados nas Tabelas 2, 4 e 5). O estadiamento tem sido considerado o mais importante fator prognóstico após o diagnóstico do CCU.⁴

Na revisão sistemática de Kang,¹⁴¹ que incluiu 140 artigos com 47.965 mulheres com CCU, os resultados mostraram que além do estadiamento, outras variáveis interferem no prognóstico, como: idade, tipo celular, presença ou não de anemia, avaliada pelo nível de hemoglobina, graus de diferenciação celular, leucocitose, invasão do espaço linfovascular, relação neutrófilo-linfócito e plaqueta-linfócito, trombocitose. Nessa tese, o risco de morte foi em mulheres mais maduras, estadiamento mais avançado, tratamento incompleto e tipo histopatológico que denominamos como outros (carcinoma pouco diferenciado, adenoescamoso, neuroendócrino e sarcoma). As linhagens do HPV 16 não tiveram associação com o prognóstico.

Em nosso estudo observamos as seguintes proporções das diferentes linhagens do HPV 16 de acordo com o estadiamento: das 218 mulheres com a linhagem A, 50,9% estavam no estágio I ou II no momento do diagnóstico e 49,1% no III ou IV; dos 10 casos das linhagens B e dos outros 10 casos da linhagem C, 70% foram representados pelo estágio I ou II, e 30% pelo III ou IV; a linhagem D teve 62,5% de casos de estadiamento I ou II e 37,5% nos estádios III ou IV. Zuna et al.¹⁴² avaliaram a relação das diferentes linhagens do HPV 16 com o estadiamento e a sobrevida das mulheres com CCU. O estudo apresentou 155 mulheres, onde as linhagens do HPV 16 foram divididas em europeia e não-europeia. A linhagem europeia representou 85,2% da amostra, e a não-europeia representou 14,8%. As variáveis estudadas foram: estadiamento, tipo histopatológico, idade e raça. O estudo mostrou que a linhagem europeia estava associada a menor sobrevida ($p < 0,01$). A melhor sobrevida para os casos com a linhagem não-europeia foi parcialmente mediada pelo estadiamento inicial no momento do diagnóstico, sugerindo uma associação desta linhagem com um comportamento tumoral menos agressivo comparativamente com a linhagem europeia.

9.4. Completude de tratamento e prognóstico

A tese mostrou aumento de quatro vezes no risco de morte quando o tratamento foi incompleto. Das 334 mulheres incluídas no estudo, 147 (44%) não completaram o tratamento. Destas 115 (78,2%) morreram e 23 (15,6%) recidivaram. A maioria das mulheres que não conseguiram completar o tratamento encontravam-se em estágio avançado e com comorbidades

associadas à doença, como anemia e insuficiência renal por compressão ureteral tumoral, que impossibilitaram concluir o plano terapêutico inicial. Das 187 que completaram o tratamento, 26 (14%) apresentaram persistência de doença e 161 (86%) tiveram remissão tumoral. Destas 161, 60 (37%) recidivaram e 101 (63%) permaneceram livres de doença até o momento da avaliação dos dados nos prontuários.

Poucos estudos avaliaram a completude do tratamento, talvez por incluírem na análise de sobrevida somente as mulheres com tratamento completo. Os autores que estudaram a realização do tratamento completo relacionaram a completude e outras variáveis à idade e verificaram que as mulheres com 70 anos ou mais diagnosticadas com CCU tiveram maior taxa de tratamento menos agressivo ou não conseguiram receber tratamento algum.¹⁰⁴

Na tese observamos que na linhagem A, 53,7% das mulheres completaram o tratamento e 46,3% não conseguiram completá-lo. Nas linhagens B/C, 80% concluíram o tratamento. Na linhagem D 56,3% completaram e 43,7% não completaram o tratamento. Isso pode ter sido influenciado pela distribuição do estadiamento entre elas.

9.5. Linhagens do HPV 16 e o prognóstico

Apesar de ter sido o objetivo principal dessa tese, não observamos associação entre o risco de recidiva ou de morte em relação às diferentes linhagens do HPV 16. Isso pode ser devido ao fato de que existem outras variáveis que intermediam essa relação (idade, estadiamento, tipo

histopatológico e completude de tratamento). Por essa razão verificamos se havia associação entre as linhagens do HPV 16 e essas variáveis (Tabela 3).

Apesar de não termos confirmado nossa hipótese, como mencionado na Fundamentação Teórica, outros autores a sugeriram. Tornesello et al.¹⁴⁴ sugeriram um comportamento mais agressivo relacionado à linhagem AA (asiática-americana) do HPV 16. Esses pesquisadores realizaram um estudo que analisou os genótipos do HPV e as linhagens do HPV 16 (o genótipo mais frequentemente encontrado) nos adenocarcinomas e carcinomas epidermóides em mulheres italianas. Trinta e nove casos de adenocarcinoma e 132 de carcinoma epidermoide foram revisados. As linhagens do HPV 16 foram separadas em seis diferentes grupos: europeu (E), asiático (As), asiático-americano (AA), africano 1 (Af 1), africano 2 (Af 2) e norte-americano (NA). A linhagem do HPV 16 mais encontrada foi a asiática-americana, observada em 33% dos adenocarcinomas e em 20% dos carcinomas epidermóides. O estudo sugeriu que a linhagem asiática-americana (não europeia) do HPV 16 é a mais comum no adenocarcinoma e no carcinoma epidermoide do colo do útero, ressaltando a possibilidade do comportamento mais agressivo da linhagem AA do HPV 16, aumentando o risco de progressão para o CCU, em relação às outras linhagens desse tipo de HPV.

Outros autores também observaram maior associação da linhagem asiática-americana do HPV 16 ao adenocarcinoma, quando comparado ao carcinoma epidermoide. Estes estudos sugeriram a possibilidade destas linhagens do HPV 16 estarem associadas a um comportamento tumoral mais agressivo, por ter relação com o adenocarcinoma, o tipo histopatológico com pior prognóstico.^{59,65,143}

Nessa tese a linhagem mais frequente foi a A (asiática-europeia), diferente da linhagem encontrada com maior frequência no estudo de Tornesello¹⁴⁴ (asiática-americana), que no nosso estudo foi denominada de linhagem D. Em relação aos tipos histopatológicos, na nossa tese, dos 275 casos de carcinoma epidermoide, em 65% foram encontradas as linhagens A do HPV 16, em 7% a linhagem B e C e em 28% a linhagem D. Nos 43 casos de adenocarcinoma, 60,5% tinham a linhagem A do HPV 16, 2,3% a linhagem B e C, e 37,2% a linhagem D. Nos casos representados pelos tipos histopatológicos classificados como outros, dos 16 casos encontrados, a linhagem A estava presente em 81,3% dos casos, as linhagens B e C em nenhum caso e 18,7% tinham a linhagem D.

Apesar do nosso estudo não ter observado significância estatística em relação ao prognóstico e as linhagens do HPV 16, há uma tendência mundial para o desenvolvimento de estudos para a avaliação dos diferentes processos moleculares que acontecem nas células infectadas pelo HPV 16. A característica das alterações celulares parece causar mudanças no comportamento biológico da doença e causar impacto na evolução clínica das mulheres com CCU e, conseqüentemente, no prognóstico. Esses fenômenos podem fornecer novos métodos e estratégias para prevenção, diagnóstico com a doença no estágio inicial, monitoramento de recidivas, prognóstico e tratamento do câncer do colo do útero. Um número de amostras satisfatório em relação a cada linhagem do HPV 16 e pesquisas específicas são necessárias para possível aplicação clínica no futuro.

As variáveis explicativas de pior prognóstico encontradas (idade, estadiamento avançado, tipo histopatológico carcinoma epidermoide e

tratamento incompleto) foram avaliadas por meio do cálculo das razões de prevalência entre as linhagens do HPV 16. Não houve relação significativa entre a relação das variáveis com as linhagens estudadas, reduzindo a possibilidade de confundimento.

No nosso estudo classificamos as diferentes linhagens do HPV 16 em quatro grupos: A (europeia e asiática), B (africana 1), C (africana 2) e D (norte americana e asiática americana). A linhagem encontrada com maior frequência foi a A (65,3%), seguida da D (28,7%) e B e C, cada uma delas em 3% dos casos.

Rader et al.¹⁴⁵ estudaram em mulheres americanas 301 casos de lesões precursoras e 727 de CCU, durante o período médio de 4,8 anos desde o diagnóstico. Naquele estudo a linhagem B mostrou pior sobrevida livre de doença comparativamente as linhagens A, C e D. Os autores sugeriram que a progressão para o CCU pode estar associada às linhagens do HPV 16, o que não encontramos no nosso estudo.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo teve como objetivo investigar a associação entre a diversidade genética do HPV 16 e o prognóstico no câncer do colo do útero. Foi observado que a idade, o tipo histopatológico, o estadiamento e a completude de tratamento tiveram associação com a sobrevida global e livre de doença, mas não encontramos pior prognóstico nas linhagens estudadas do HPV 16. Estudos com maior tamanho amostral poderão contribuir na definição do comportamento das diferentes linhagens do HPV 16 em relação ao prognóstico.

11. REFERÊNCIAS

1. Capps NP, Stewart A, Burns C. **The interplay between secondhand cigarette smoke, genetics, and cervical cancer: a review of the literature.** Biol Res Nurs [Internet]. 2009 [citado em: 22 de novembro de 2021]; 10(4):392-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19251719>. PMID: 19251719. Doi: 10.1177/1099800408330849.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I. et al. **Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods.** Int. J. Cancer [Internet]. New York. 2019 [citado em: 23 de novembro de 2021]; v. 144, 8:1941-1953. Epub 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30350310/>. Doi: 10.1002/ijc.31937. PMID: 30350310.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. **Global Cancer Statistics 2020: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.** CA Cancer J Clin [Internet]. 2021 [citado em: 22 de novembro de 2021]; 71(3):209-249. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>. Doi: 10.3322/caac.21660. PMID: 33538338.
4. Marth C, Landoni S, Mahner S, et al. **Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up.** Ann Oncol [Internet]. 2017 [citado em: 23 de novembro de 2021]; 28(suppl_4):iv72-iv83. Erratum in: Ann Oncol. 2018 1;29 (Suppl 4): iv262. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881916/>. Doi: 10.1093/annonc/mdx220. PMID: 28881916.
5. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. **Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis.** Lancet Glob Health [Internet]. 2020 [citado em: 23 de janeiro de 2022]; 8(2): e191-e203. Epub 2019. Erratum in: Lancet Glob Health. 2022; (1): e41. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31812369/>. Doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6. PMID: 31812369; PMCID: PMC7025157.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [Internet]. **Estatísticas de câncer.** [Publicado em 23 de junho de 2022, atualizado em 24 de novembro de 2022]. [citado em: 30 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>.

7. BRASIL. Ministério da Saúde. INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Detecção Precoce**. [Internet]. 2022 [citado em: 30 de novembro de 2022]. Publicado em 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-do-colo-do-utero/acoes/deteccao-precoce>.
8. Who. World Health Organization. **Cervical Cancer**. [Internet]. 2022 [citado em: 05 de julho de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cervical-cancer>.
9. Pešut E, Dukic A, Lulic L, et al. **Human Papillomaviruses-Associated Cancers: An Update of Current Knowledge**. Viruses [Internet]. 2021 [citado em: 02 de maio de 2022]; 13(11):2234. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34835040/>. Doi: 10.3390/v13112234. PMID: 34835040; PMCID: PMC8623401.
10. Small W JR, Bacon MA, Bajaj A, et al. **Cervical Cancer: A Global Health Crisis**. Cancer [Internet]. 2017 [citado em: 06 de agosto de 2022]; 123(13):2404-2412. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28464289/>. Doi: 10.1002/cncr.30667. PMID: 28464289.
11. Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, et al. **Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer**. Cancer Sci [Internet]. 2009 [citado em: 10 de março de 2022]; 100(7):1312–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19432906/>. Doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01161.x. PMID: 19432906.
12. Matsumoto K, Oki A, Furuta R, et al. **Predicting the Progression of Cervical Precursor Lesions by Human Papillomavirus Genotyping: A Prospective Cohort Study**. Int J Cancer [Internet]. 2011 [citado em: 09 de março de 2022]; 128(12):2898-910. Epub 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20734388/>. Doi: 10.1002/ijc.25630. PMID: 20734388.
13. Chen X; Zhang P; Chen S; et al. **Better or Worse? The Independent Prognostic Role of HPV-16 or HPV-18 Positivity in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review**. Front Oncol [Internet]. 2020 [citado em: 23 de abril de 2022]; 10:1733. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33117670/>. Doi: 10.3389/fonc.2020.01733. PMID: 33117670; PMCID: PMC7577117. PMID: 33117670.

14. Genta MLND, Martins TR, Lopez RVM, et al. **Multiple HPV genotype infection impact on invasive cervical cancer presentation and survival.** Plos One [Internet]. 2017 [citado em: 30 de abril de 2022]; p 1-10. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28829791>. Doi: 10.1371/journal.pone.0182854. PMID: 28829791; PMCID: PMC5567480.
15. Hallowell BD, Saraiya M, Thompson TD, et al. **Population-Based Assessment of HPV Genotype-Specific Cervical Cancer Survival: CDC Cancer Registry Sentinel Surveillance System.** JNCI Cancer Spectr [Internet]. 2018 [citado em: 23 de abril de 2022]; 2(3): pky036. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jncics/pky036>.
16. Xu Y, Qiu Y, Yuan S, et al. **Prognostic Implication of Human Papillomavirus Types in Cervical Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis.** Infect Agent Cancer [Internet]. 2020 [citado em: 13 de março de 2021]; 15(1):66. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33292343/>. Doi: 10.1186/s13027-020-00332-5. PMID: 33292343; PMCID: PMC7648311.
17. Cornet I, Gheit T, Iannacone MR, et al. **HPV16 genetic variation and the development of cervical cancer worldwide.** Br J Cancer [Internet]. 2013 [citado em: 02 de junho de 2021]; 108:240–4. Epub 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23169278/>. Doi: 10.1038/bjc.2012.508. PMID: 23169278; PMCID: PMC3553516.
18. Li Ping, Tan Yue, Zhu Li-Xia, et al. **Prognostic Value of HPV DNA Status in Cervical Cancer Before Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Oncotarget [Internet]. 2017 [citado em: 04 de setembro de 2021]; 8(39):66352–66359. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29029517/>. Doi: 10.18632/oncotarget.18558. PMID: 29029517; PMCID: PMC5630417.
19. Clifford GM, Tenet V, Georges D, et al. **Human papillomavirus 16 sub-lineage dispersal and cervical cancer risk worldwide: whole viral genome sequences from 7116 HPV16- positive women.** Papillomavirus Res [Internet]. 2019 [citado em: 16 de setembro de 2021]; 7:67-74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30738204/>. Doi: 10.1016/j.pvr.2019.02.001. PMID: 30738204; PMCID: PMC6374642.
20. Kesheh MM, Barazandeh M, Kaffashi A, et al. **Genetic Diversity of HPV 16 and HPV 18 Based on Partial Long Control Region in Iranian Women.** Can J Infect Dis Med Microbiol. [Internet]. 2022 [citado em: 05 de fevereiro de 2023]; 2022:4759871. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35126798/>. Doi: 10.1155/2022/4759871. PMID: 35126798; PMCID: PMC8808245.

21. Koss LG. **Cytologic and Histologic Manifestations of Human Papillomavirus Infection of The Female Genital Tract and Their Clinical Significance.** Cancer [Internet]. 1987 [citado em: 05 de agosto de 2022]; 60(8 Suppl):1942-1950. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19901015\)60:8+%3C1942::AID-CNCR2820601504%3E3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19901015)60:8+%3C1942::AID-CNCR2820601504%3E3.0.CO;2-V). Doi: 10.1002/1097-0142(19901015)60:8+<1942::aid-cnrcr2820601504>3.0.co;2-v. PMID: 2820565.
22. Girardi F, Fuchs P, Haas J. **Prognostic Importance of Human Papillomavirus Type 16 Dna in Cervical Cancer.** Cancer [Internet]. 1992 [citado em: 19 de outubro de 2022]; v. 69:2502-2504. Disponível em: Disponível em: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19920515\)69:10<2502::AID-CNCR2820691019>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19920515)69:10<2502::AID-CNCR2820691019>3.0.CO;2-7).
23. Pilch H, Günzel S, Schäffer U, et al. **The Presence ff HPV DNA in Cervical Cancer: Correlation with Clinico-Pathologic Parameters and Prognostic Significance: 10 Years Experience at The Department of Obstetrics and Gynecology of The Mainz University.** Int J Gynecol Cancer [Internet]. 2001 [citado em: 22 de julho de 2021]; 11(1):39-48. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11285032/>. Doi: 10.1046/j.1525-1438.2001.011001039.x. PMID: 11285032.
24. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, 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 [Internet]. 2011 [citado em: 10 de julho de 2021]; 128:927-935. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20473886/>. Doi: 10.1002/ijc.25396. PMID: 20473886.
25. Hang D, Jia M, Ma H, Zhou J, Feng X, Lyu Z, Et Al., **Independent Prognostic Role of Human Papillomavirus Genotype in Cervical Cancer.** BMC Infect. Dis [Internet]. 2017 [citado em: 04 de novembro de 2022]; (1):391. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28583086/>. Doi: 10.1186/s12879-017-2465-y. PMID: 28583086; PMCID: PMC5460478.
26. Xu Chen, Ma Tie, Sun Hongzan, Li Xiaohan, Gao Song. **Markers of Prognosis for Early Stage Cervical Cancer Patients (Stage IB1, IB2) Undergoing Surgical Treatment.** Front Oncol [Internet]. 2021 [citado em: 04 de março de 2023]; 11:659313. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34150626/>. Doi: 10.3389/fonc.2021.659313. PMID: 34150626; PMCID: PMC8206539.

27. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, et al. **A 2-Year Prospective Study of Human Papillomavirus Persistence Among Women with a Cytological Diagnosis of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance or Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion.** *J Infect Dis* [Internet]. 2007 [citado em: 06 de outubro de 2021]; 195(11):1582-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17471427/>. Doi: 10.1086/516784. PMID: 17471427.
28. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. **Human Papillomavirus is a Necessary Cause of Invasive Cervical Cancer Worldwide.** *J Pathol Internet*. 1999 [citado em: 30 de novembro de 2021]; 189(1):12-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10451482/>. Doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F. PMID: 10451482. Doi: 10.1002/(Sici)1096-
29. Okuma K, Yamashita H, Yokoyama T, et al. **Undetected Human Papillomavirus DNA and Uterine Cervical Carcinoma: Association with Cancer Recurrence.** *Strahlenther Onkol* [Internet]. 2016 [citado em: 01 de dezembro de 2021]; 192:55–62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26481139/>. Doi: 10.1007/S00066-015-0909-0. PMID: 26481139.
30. Taghizadeh E, Taheri F, Abdolkarimi H, et al. **Distribution of Human Papillomavirus Genotypes Among Women in Mashhad, Iran.** *Intervirolgy* [Internet]. 2017 [citado em: 15 de janeiro de 2022]; 60(1-2):38-42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723690/>. Doi: 10.1159/000477848. PMID: 28723690.
31. de Cremoux P, de la Rochefordie`re A, Savignoni A, et al. **Different outcome of invasive cervical cancer associated with high-risk versus intermediate-risk HPV genotype.** *Int J Cancer* [Internet]. 2009 [citado em: 02 de março de 2023]; 124(4):778–782. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19035459/>. Doi: 10.1002/ijc.24075. PMID: 19035459.
32. Hopenhayn C, Christian A, Christian WJ, et al. **Prevalence of human papillomavirus types in invasive cervical cancers from seven US cancer registries prior to vaccine introduction.** *J Low Genit Tract Dis.* [Internet]. 2014 [citado em: 27 de fevereiro de 2022]; 16; 18(2):182–189. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24477171/>. Doi: 10.1097/LGT.0b013e3182a577c7. PMID: 24477171; PMCID: PMC4294218.

33. Schiffman M, Kinney WK, Cheung LC, et al. **Relative Performance of HPV and Cytology Components of Cotesting in Cervical Screening.** J Natl Cancer Inst [Internet]. 2017 [citado em: 06 de junho de 2022]; 110(5):501-508. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29145648/>. Doi: 10.1093/jnci/djx225. PMID: 29145648; PMCID: PMC6279277.
34. zur Hausen H: **Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas.** Curr Top Microbiol Immunol [Internet]. 1977 [citado em: 09 de agosto de 2022]; 78: 1–30. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/202434/>. Doi: 10.1007/978-3-642-66800-5_1. PMID: 202434.
35. zur Hausen H. **Papillomaviruses in human cancers.** Mol Carcinog [Internet]. 1988 [citado em: 16 de agosto de 2022]; 1(3):147-50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2855020/>. Doi: 10.1002/mc.2940010302. PMID: 2855020.
36. Fuchs PG, F. Girardi, H Pfister. **Human papillomavirus DNA in normal, metaplastic, preneoplastic and neoplastic epithelia of the cervix uteri.** Int. J. Cancer [Internet]. 1988 [citado em: 05 de janeiro de 2023]; 41:41–45. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2826346/>. Doi: 10.1002/ijc.2910410109. PMID: 2826346.
37. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, et al. **Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer: A Worldwide Perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group.** J Natl Cancer Inst [Internet]. 1995 [citado em: 20 de dezembro de 2022]; 7;87(11):796-802. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7791229/>. Doi: 10.1093/jnci/87.11.796. PMID: 7791229.
38. Gupta SM, Pramanik JM. **Molecular Mechanisms in Progression of HPV-Associated Cervical Carcinogenesis.** J. Biomedical Sci [Internet]. 2019 [citado em: 07 de março de 2023]; 26:28. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31014351/>. PMID: 31014351; PMCID: PMC6477741.
39. Fang L, Lin X, Yang Y, et al. **Genetic variability, phylogeny and functional implication of the long control region in human papillomavirus type 16, 18 and 58 in Chengdu, China.** Virology J [Internet]. 2020 [citado em: 08 de março de 2023]; 17:106. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32677948/>. doi: 10.1186/s12985-020-01349-3. PMID: 32677948; PMCID: PMC7364514.

40. Burk RD, Chen Z, Doorslaer KV. **Human Papillomaviruses: Genetic Basis of Carcinogenicity**. Public Health Genomics [Internet]. 2009 [citado em: 02 de junho de 2022]; 12:281–290. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000214919>.
41. Li F, Shi D, Bu M, Lu S, Zhao H. **Four-Dimensional Image-Guided Adaptive Brachytherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis**. Front Oncol [Internet]. 2022 [citado em: 31 de janeiro de 2023]; 12:870570. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35860574/>. Doi: 10.3389/fonc.2022.870570. PMID: 35860574; PMCID: PMC9291247.
42. Momparler RL. **Cancer Epigenetics**. Oncogene [Internet]. 2003 [citado em: 11 de janeiro de 2023]; 22:6479–83. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206774>.
43. Saavedra KP, Brebi PM, Roa JCS. **Epigenetic Alterations in Preneoplastic and Neoplastic Lesions of The Cervix**. Clin Epigenetics [Internet]. 2012 [citado em: 08 de fevereiro de 2023]; 4:13. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1868-7083-4-13>. Doi: 10.1186/1868-7083-4-13.
44. Tomaic V. **Functional Roles of E6 and E7 Oncoproteins in HPV-Induced Malignancies at Diverse Anatomical Sites**. Cancers (Basel) [Internet]. 2016 [citado em: 01 de março de 2022] 19;8(10):95. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27775564/>. Doi: 10.3390/cancers8100095. PMID: 27775564; PMCID: PMC5082385.
45. Murakami I, Egawa N, Griffin H, et al. **Roles for E1-Independent Replication and E6-Mediated P53 Degradation during Low-Risk and High-Risk Human Papillomavirus Genome Maintenance**. PLoS Pathog [Internet]. 2019 [citado em: 04 de maio de 2023]; 15(5): e1007755. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31083694/>. Doi: 10.1371/journal.ppat.1007755. PMID: 31083694; PMCID: PMC6544336.
46. Guess JC, McCance DJ. **Decreased Migration of Langerhans Precursor-like Cells in Response to Human Keratinocytes Expressing Human Papillomavirus Type 16 E6/E7 Is Related to Reduced Macrophage Inflammatory Protein-3 α Production**. J. Virol [Internet]. 2005 [citado em: 29 de novembro de 2022] 79, 14852–14862. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16282485/>. Doi: 10.1128/JVI.79.23.14852-14862.2005. PMID: 16282485; PMCID: PMC1287574.

47. Pim D, Bergant M, Boon SS, et al. **Human Papillomaviruses and the Specificity of PDZ Domain Targeting**. FEBS J [Internet]. 2012 [citado em: 29 de novembro de 2022]; 279(19):3530-3537. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22805590/>. Doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08709.x. PMID: 22805590.

48. Manzo-Merino J, Thomas M, Fuentes-Gonzalez A.M, Lizano,M, Banks L. **HPV E6 Oncoprotein as a Potential Therapeutic Target in HPV Related Cancers**. Expert Opin Ther Targets [Internet]. 2013 [citado em: 06 de setembro de 2022]; 17(11):1357-68. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24094136/>. Doi: 10.1517/14728222.2013.832204. PMID: 24094136.

49. Vats A, Trejo-Cerro O, Thomas M, et al. **Human Papillomavirus E6 and E7: What Remains?** Tumour Virus Res [Internet]. 2021 [citado em: 08 de março de 2023]; 11:200213. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33716206/>. Doi: 10.1016/j.tvr.2021.200213. PMID: 33716206; PMCID: PMC7972986.

50. Dasgupta S, Bhattacharya-Chatterjee M, O'Malley BW, et al. **Inhibition of NK Cell Activity through TGF-B1 by Down-Regulation of NKG2D in a Murine Model of Head and Neck Cancer**. J. Immunol [Internet]. 2005 [citado em: 03 de abril de 2022]; 175, 5541–5550. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16210663/>. Doi: 10.4049/jimmunol.175.8.5541. PMID: 16210663

51. Garcia-Iglesias, T, Del Toro-Arreola, A, Albarran-Somoza B, et al. **Low NKp30, NKp46 and NKG2D Expression and Reduced Cytotoxic Activity on NK Cells in Cervical Cancer and Precursor Lesions**. BMC Cancer [Internet]. 2009 [citado em: 03 de abril de 2022]; 16;9:186. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19531227/>. Doi: 10.1186/1471-2407-9-186. PMID: 19531227; PMCID: PMC2704222.

52. Chong GO, Lee YH, Soo Han H, et al. **Prognostic Value of Pre-Treatment Human Papilloma Virus DNA Status in Cervical Cancer**. Gynecologic Oncology [Internet]. 2017 [citado em: 02 de junho de 2022]; p97-102. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29153540/>. Doi: 10.1016/j.ygyno.2017.11.003. PMID: 29153540.

53. Ikenberg H, Sauerbrei W, Schottmüller U, et al. **Human Papillomavirus Dna in Cervical Carcinoma—Correlation with Clinical Data and Influence on Prognosis**. Int. J. Cancer [Internet]. 1994 [citado em: 05 de agosto de 2022]; 59 (3)322–326. Disponível em: <https://europepmc.org/article/MED/7927936>. Doi: [10.1002/ijc.2910590306](https://doi.org/10.1002/ijc.2910590306). PMID: 7927936.

54. Füle T, Csapó Z, Máthé M, et al. **Prognostic Significance of High-Risk Hpv Status in Advanced Cervical Cancers and Pelvic Lymph Nodes.** *Gynecol Oncol* [Internet]. 2006 [citado em: 09 de outubro de 2022]; 100 (3) 570–578. Epub 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16325245/>. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.09.019. PMID: 16325245.
55. Mirabello L, Clarke MA, Nelson CW, et al. **The Intersection of HPV Epidemiology, Genomics and Mechanistic Studies of HPV-Mediated Carcinogenesis.** *Viruses* [Internet]. 2018 [citado em: 09 de outubro de 2022]; 10(2):80. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29438321/>. Doi: 10.3390/v10020080. PMID: 29438321; PMCID: PMC5850387.
56. Ho L, Chan S, Burk R, 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* [Internet]. 1993 [citado em: 08 de abril de 2022]; 16:6413–6423. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.67.11.6413-6423.1993>.
57. Ong CK, Chan SY, Campo MS, et al. **Evolution of Human Papillomavirus Type 18: An Ancient Phylogenetic Root in Africa and Intra-type Diversity Reflect Coevolution with Human Ethnic Groups.** *J Virol* [Internet]. 1993 [citado em: 08 de abril de 2022]; 67(11):6424–6431. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8411344/>. Doi: 10.1128/JVI.67.11.6424-6431.1993. PMID: 8411344; PMCID: PMC238077.
58. Yamada T, Manos MM, Peto J, et al. **Human Papillomavirus Type 16 Sequence Variation in Cervical Cancers: A Worldwide Perspective.** *J Virol* [Internet]. 1997 [citado em: 03 de março de 2022]; 71(3):2463–72. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9032384/>. Doi: 10.1128/JVI.71.3.2463-2472.1997. PMID: 9032384; PMCID: PMC191357.71:2463–2472.
59. Burk RD, Terai M, Gravitt PE, et al. **Distribution of human papillomavirus types 16 and 18 variants in squamous cell carcinomas and adenocarcinomas of the cervix.** *Cancer Res* [Internet]. 2003 [citado em: 09 de abril de 2022]; 63(21):7215–20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14612516>.
60. Vrtacnik Bokal E, Kocjan BJ, Poljak M, et al. **Genomic Variants of Human Papillomavirus Genotypes 16, 18, and 33 in Women with Cervical Cancer in Slovenia.** *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2010 [citado em: 30 de abril de 2023]; 36(6):1204–13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21114573/>. Doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01316.x. PMID: 21114573.

61. Schiffman M, Rodriguez AC, Chen Z, et al. **A population-based prospective study of carcinogenic human papillomavirus variant lineages, viral persistence, and cervical neoplasia.** *Cancer Res [Internet]*. 2010 [citado em: 30 de abril de 2023]; 70(8):3159-69. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20354192/>. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4179. PMID: 20354192; PMCID: PMC2855741.
62. Hang D, Yin Y, Han J, et al., **Analysis of human papillomavirus 16 variants and risk for cervical cancer in Chinese population.** *Virology [Internet]*. 2016 [citado em: 26 de abril de 2022]; 488:156–16. Epub 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26650690/>. Doi: 10.1016/j.virol.2015.11.016. PMID: 26650690.
63. Chen JL, Huang C-Y, Huang Y-S, et al. **Differential clinical characteristics, treatment response and prognosis of locally advanced adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma and squamous cell carcinoma of cervix treated with definitive radiotherapy.** *Acta Obstet Gynecol Scand [Internet]*. 2014 [citado em: 01 de março de 2023]; 93(7):661-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24666257/>. Doi: 10.1111/aogs.12383. PMID: 24666257.
64. Vidal JPCB, Felix SP, Chaves CBP, et al. **Genetic Diversity of HPV16 and HPV18 in Brazilian Patients with Invasive Cervical Cancer.** *J Med Virol [Internet]*. 2016 [citado em: 14 de março de 2023]; 88(7):1279-87. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26694554/>. Doi: 10.1002/jmv.24458. PMID: 26694554.
65. Berumen J, Ordoñez RM, Lazcano E, et al. **Asian-American variants of human papillomavirus 16 and risk for cervical cancer: a case-control study.** *J Natl Cancer Inst [Internet]*. 2001 [citado em: 02 de dezembro de 2022]; 93(17):1325-30. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11535707/>. Doi: 10.1093/jnci/93.17.1325. PMID: 11535707.
66. Xi LF, Koutsky LA, Hildesheim A, et al. **Risk for high-grade cervical intraepithelial neoplasia associated with variants of human papillomavirus types 16 and 18.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]*. 2007 [citado em: 05 de dezembro de 2022]; 16(1):4-10. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17220325/>. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0670. PMID: 17220325.
67. Xi LF, Kiviat NB, Hildesheim A, et al. **Human papillomavirus type 16 and 18 variants: race-related distribution and persistence.** *J Natl Cancer Inst [Internet]*. 2006 [citado em: 07 de janeiro de 2023]; 98(15):1045-52. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/djj297>. PMID: 16882941.

68. de Sanjose S, Quint WGV, Alemany L, et al. **Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study.** *Lancet Oncol* [Internet]. 2010 [citado em: 19 de janeiro de 2023]; 11:1048–56. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20952254/>. PMID: 20952254.
69. Villa LI, Sichero L, Rahal P, et al. **Molecular Variants of Human Papillomavirus Types 16 And 18 Preferentially Associated with Cervical Neoplasia.** *J Gen Virol* [Internet]. 2000 [citado em: 03 de julho de 2022]; 81(Pt 12):2959-2968. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11086127/>. Doi: 10.1099/0022-1317-81-12-2959. PMID: 11086127.
70. Cruz MR, Cerqueira DM, Cruz WB, et al. **Prevalence Of Human Papillomavirus Type 16 Variants In The Federal District, Central Brazil.** *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2004 [citado em: 22 de janeiro de 2023]; 99:281–282. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15273800/>. Doi: 10.1590/s0074-02762004000300007. PMID: 15273800.
71. Sichero L, Ferreira S, Trottier H, et al. **High Grade Cervical Lesions Are Caused Preferentially by Non-European Variants of HPVs 16 And 18.** *Int J Cancer* [Internet]. 2007 [citado em: 10 de setembro de 2022]; 120(8):1763-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17230525/>. Doi: 10.1002/ijc.22481. PMID: 17230525.
72. Sichero L, Sobrinho JS, Villa LI. **Oncogenic Potential Diverge Among Human Papillomavirus Type 16 Natural Variants.** *Virology* [Internet]. 2012 [citado em: 10 de setembro de 2022]; 432(1):127-32. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22748253/>. Doi: 10.1016/j.virol.2012.06.011. PMID: 22748253.
73. Freitas LB, Chen Z, Muqui EF, et al. **Human Papillomavirus 16 Non-European Variants Are Preferentially Associated with High-Grade Cervical Lesions.** *PLoS One* [Internet]. 2014 [citado em: 29 de abril de 2023]; 9:E100746. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24983739/>. Doi: 10.1371/journal.pone.0100746. PMID: 24983739; PMCID: PMC4077691.
74. Junes-Gill K, Sichero L, Maciag PC, et al. **Human Papillomavirus Type 16 Variants in Cervical Cancer from an Admixed Population in Brazil.** *J Med Virol* [Internet]. 2008 [citado em: 03 de março de 2023]; (9)1639–1645. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18649325/>. Doi: 10.1002/jmv.21238. PMID: 18649325.

75. Fyles AW, Pintilie M, Kirkbride P, et al. **Prognostic Factors in Patients with Cervical Cancer Treated by Radiation Therapy: Results of A Multiple Regression Analysis**. *Radiother Oncol [Internet]*. 1995 [citado em: 05 de março de 2023]; 35:107-117. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7569018/>. Doi: 10.1016/0167-8140(95)01535-o. PMID: 7569018.

76. Horn Lc, Fischer U, Raptis G, et al. **Tumor Size is of Prognostic Value in Surgically Treated Figo Stage II Cervical Cancer**. *Gynecol Oncol [Internet]*. 2007 [citado em: 05 de março de 2023]; 107:310-315. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17826822/>. Doi: 10.1016/j.ygyno.2007.06.026. PMID: 17826822.

77. Viswanathan AN, Lee H, Hanson E, et al. **Influence of Margin Status and Radiation on Recurrence After Radical Hysterectomy in Stage IB Cervical Cancer**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]*. 2006 [citado em: 05 de março de 2023]; 65:1501-1507. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16750323/>. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.03.010. PMID: 16750323.

78. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al. **Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri**. *Int J Gynaecol Obstet [Internet]*. 2019 [citado em: 06 de janeiro de 2023]; 145(1):129-135. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 de novembro de;147(2):279-280. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30656645/>. Doi: 10.1002/ijgo.12749. PMID: 30656645.

79. Wittekind Ch, Asamura H, Sobin L H. **TNM Atlas: Illustrated Guide to The TNM Classification of Malignant Tumours**. Sixth Edition. Chichester, West Sussex, Uk: Wiley Blackwell [Internet]. 2014 [citado em: 03 de janeiro de 2023]; 408 Pages. Disponível em: <https://www.wiley.com/en-us/TNM+Atlas,+6th+Edition-p-9781118695647>. ISBN: 978-1-118-69564-7

80. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. **Cancer of the cervix uteri**. *Int J Gynaecol Obstet [Internet]*. 2018 [citado em: 03 de janeiro de 2023]; 143 Suppl 2:22-36. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30306584/>. Doi: 10.1002/ijgo.12611. PMID: 30306584.

81. Biedka M, Kuźba-Kryszak T, Nowikiewicz T, et al. **Fertility impairment in radiotherapy**. *Contemp Oncol (Pozn) [Internet]*. 2016 [citado em: 06 de setembro de 2022]; 20(3):199-204. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27647982/>. Doi: 10.5114/wo.2016.57814. PMID: 27647982. PMCID: PMC5013679.

82. Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. **2017 Update on The Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy**. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2017 [citado em: 14 de janeiro de 2023]; 24(11):3406-3412. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28785898/>. Doi: 10.1245/S10434-017-6031-z. PMID: 28785898; PMCID: PMC6093205.

83. Winkelstein W Jr. **Smoking and Cervical Cancer—Current Status: A Review**. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1990 [citado em: 04 de abril de 2023]; 131(6):945-57; discussion 58–60. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2188500/>. Doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115614. PMID: 2188500.

84. Moore MA, Tajima K, Anh PH, et al. **Grand Challenges in Global Health and The Practical Prevention Program? Asian Focus on Cancer Prevention in Females of the Developing World**. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2003 [citado em: 14 de dezembro de 2022]; 4(2):153-65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12875629/>. PMID: 12875629.

85. dos Anjos SJSB, Vasconcelos CTM, Franco ES, et al. **Fatores de Risco para Câncer de Colo do Útero Segundo Resultados de IVA, Citologia e Cervicografia**. *Rev. Esc. Enferm. Usp* [Internet]. São Paulo. 2010 [citado em: 04 de março de 2022]; 44:4. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/33YmMyr3qYzFLRXkmHP4WMb/?format=pdf&lang=enhttps://www.scielo.br/j/reeusp/a/33YmMyr3qYzFLRXkmHP4WMb/?format=pdf&lang=en>.

86. Margolis B, Cagle-Colon K, Chen L, et al. **Prognostic Significance of Lymphovascular Space Invasion for Stage Ia1 and Ia2 Cervical Cancer**. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2020 [citado em: 07 de março de 2022]; 30:735-743. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179697/>. Doi: 10.1136/ijgc-2019-000849. PMID: 32179697.

87. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al. **Concurrent Chemotherapy and Pelvic Radiation Therapy Compared with Pelvic Radiation Therapy Alone as Adjuvant Therapy after Radical Surgery in High-Risk Early-Stage Cancer of the Cervix**. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000 [citado em: 28 de julho de 2022]; 18(8):1606-13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10764420/>. Doi: 10.1200/JCO.2000.18.8.1606. PMID: 10764420.

88. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. **A Phase III Randomized Trial of Postoperative Pelvic Irradiation in Stage Ib Cervical Carcinoma with Poor Prognostic Features: Follow-Up of A Gynecologic Oncology Group Study.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2006 [citado em: 27 de janeiro de 2022]; 65(1):169-176. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16427212/>. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.10.019. PMID: 16427212.

89. Chernofsky MR, Felix JC, Muderspach LI, et al. **Influence of Quantity of Lymph Vascular Space Invasion on Time to Recurrence in Women with Early-Stage Squamous Cancer of The Cervix.** *Gynecol Oncol* [Internet]. 2006 [citado em: 03 de janeiro de 2022]; 100: 288–93. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16182347/>. PMID: 16182347.

90. Koh WI, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. **Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.** *J Natl Comp Canc Netw* [Internet]. 2019 [citado em: 03 de janeiro de 2022]; 17(1):64–84. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30659131/>. Doi:10.6004/Jnccn.2019.0001. PMID: 30659131.

91. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. **A Randomized Trial of Pelvic Radiation Therapy Versus No Further Therapy in Selected Patients with Stage Ib Carcinoma of The Cervix After Radical Hysterectomy and Pelvic Lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study.** *Gynecol Oncol* [Internet]. 1999 [citado em: 14 de janeiro de 2022]; 73(2):177-83. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10329031/>. Doi: 10.1006/gyno.1999.5387. PMID: 10329031.

92. Luvero D, Plotti F, Lopez S, et al. **Antiangiogenics and Immunotherapies in Cervical Cancer: An Update and Future's View.** *Med Oncol* [Internet]. 2017 [citado em: 20 de abril de 2022]; 34(6):115. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28477178/>. Doi: 10.1007/s12032-017-0972-8. PMID: 28477178.

93. Rema P, Mathew Ap, Suchetha S, et al. **Salvage Surgery for Cervical Cancer Recurrences.** *Indian J Surg Oncol* [Internet]. 2017 [citado em: 14 de abril de 2022]; 8(2): 146-149. Epub 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28546709/>. Doi: 10.1007/S13193-015-0472-2. PMID: 28546709; PMCID: PMC5427013.

94. Meng Y, Chu T, Lin S, et al. **Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Cervical Cancer with Different Histological Types: A Population-Based Cohort Study**. *Gynecol Oncol [Internet]*. 2021 [citado em: 09 de junho de 2022]; 163(3):545-551. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34740461/>. Doi: 10.1016/j.ygyno.2021.10.007. PMID: 34740461.

95. Young RH, Clement PB. **Endocervical Adenocarcinoma and Its Variants: Their Morphology and Differential Diagnosis**. *Histopathology [Internet]*. 2002 [citado em: 23 de novembro de 2022]; 41(3):185-207. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12207781/>. Doi: 10.1046/j.1365-2559.2002.01462.x. PMID: 12207781.

96. Hart WR. **Symposium part II: Special Types of Adenocarcinoma of The Uterine Cervix**. *Int J Gynecol Pathol [Internet]*. 2002 [citado em: 29 de junho de 2022]; 21:327-346. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352182/>. Doi: 10.1097/00004347-200210000-00003. PMID: 12352182.

97. An HJ, Kim KR, Kim IS, et al. **Prevalence of Human Papillomavirus Dna in Various Histological Subtypes of Cervical Adenocarcinoma: A Population-Based Study**. *Mod Pathol [Internet]*. 2005 [citado em: 03 de junho de 2022]; 18:528-534. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15502807/>. Doi: 10.1038/modpathol.3800316. PMID: 15502807.

98. Fadare O, Zheng W. **Well-Differentiated Papillary viloglandular Adenocarcinoma of the Uterine Cervix with A Focal High-Grade Component: Is There a Need for Reassessment?** *Virchows Arch [Internet]*. 2005 [citado em: 30 de junho de 2022]; 447:883-887. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16088403/>. Doi: 10.1007/s00428-005-0030-3. PMID: 16088403.

99. Macdonald RD, Kirwan J, Hayar K, et al. **Villogandular Adenocarcinoma of The Cervix: Clarity Is Needed on The Histological Definition for This Difficult Diagnosis**. *Gynecol Oncol [Internet]*. 2006 [citado em: 28 de junho de 2022]; 100(1):192-4. Epub 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16266744/>. Doi: 10.1016/j.ygyno.2005.07.133. PMID: 16266744.

100. Kristensen GB, Abeler VM, Risberg B, et al. **Tumor Size, Depth of Invasion and Grading of The Invasive Tumor Front are The Main Prognostic Factors in Early Squamous Cell Cervical Carcinoma**. *Gynecol Oncol [Internet]*. 1999 [citado em: 13 de junho de 2022]; 74(2):245-251. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10419739/>. Doi: 10.1006/gyno.1999.5420. PMID: 10419739.

101. Albores-Saavedra J, Gersell D, Gilks B, et al. **Terminology of Endocrine Tumors of The Uterine Cervix: Results of A Workshop Sponsored by The College of American Pathologists And The National Cancer Institute.** Arch Pathol Lab Med [Internet]. 1997 [citado em: 15 de junho de 2022]; 121(1):34-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9111090/>. PMID: 9111090.
102. Wang SS, Sherman ME, Silverberg SG, et al. **Pathological Characteristics of Cervical Adenocarcinoma in A Multi-Center U.S. Based Study.** Gynecol Oncol [Internet]. 2006 [citado em: 02 de agosto de 2022]; 103(2):541-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16697450/>. Doi: 10.1016/j.ygyno.2006.03.049. PMID: 16697450.
103. Koulis TA, Kornaga EN, Banerjee R, et al. **Anemia, Leukocytosis and Thrombocytosis as Prognostic Factors in Patients with Cervical Cancer Treated with Radical Chemoradiotherapy: A Retrospective Cohort Study.** Clin Transl Radiat Oncol [Internet]. 2017 [citado em: 09 de julho de 2022]; 4;51-56. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29594208/>. Doi: 10.1016/j.ctro.2017.05.001. PMID: 29594208; PMCID: PMC5833917.
104. Quinn BA, Deng X, Colton A, et al. **Increasing Age Predicts Poor Cervical Cancer Prognosis with Subsequent Effect on Treatment and Overall Survival.** Brachytherapy [Internet]. 2019 [citado em: 19 de janeiro de 2023];18(1):29-37. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30361045/>. Doi: 10.1016/j.brachy.2018.08.016. PMID: 30361045; PMCID: PMC6338515.
105. Barben J, Kamga AM, Dabakuyo-Yonli TS, et al. **Cervical cancer in older women: Does age matter?** Maturitas [Internet]. 2022 [citado em: 16 de março de 2022]; 158:40-46. Epub 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35241237/>. Doi: 10.1016/j.maturitas.2021.11.011. PMID: 35241237.
106. Lichter KE, Levinson K, Hammer A, et al. **Understanding Cervical Cancer after the Age of Routine Screening: Characteristics of Cases, Treatment, and Survival in the United States.** Gynecol Oncol [Internet]. 2022 [citado em: 14 de março de 2023]; 165(1):67-74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29029517/>. Doi: 10.1016/j.ygyno.2022.01.017. PMID: 35115179; PMCID: PMC8969176.
107. Lee HJ, Han S, Kim YS, et al. **Individualized Prediction of Overall Survival after Postoperative Radiation Therapy in Patients with Early-Stage Cervical Cancer: A Korean Radiation Oncology Group Study (Krog 13-03).** Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 2013 [citado em: 24 de janeiro de 2023]; 87:659–64. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24138914/>. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.07.020. PMID: 24138914.

108. Je HU, Han S, Kim YS, et al. **A Nomogram Predicting the Risks of Distant Metastasis Following Postoperative Radiotherapy for Uterine Cervical Carcinoma: A Korean Radiation Oncology Group Study (KROG 12-08).** *Radiother Oncol [Internet]*. 2014 [citado em: 01 de junho de 2022]; 111:437–41. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24909094/>. Doi: 10.1016/j.radonc.2014.03.025. PMID: 24909094.

109. Fleming ND, Frumovitz M, Schmeler KM, et al. **Significance of Lymph Node Ratio in Defining Risk Category in Node-Positive Early Stage Cervical Cancer.** *Gynecol Oncol [Internet]*. 2015 [citado em: 03 de junho de 2022]; 136:48–53. Epub 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25451695/>. Doi: 10.1016/j.ygyno.2014.11.010. PMID: 25451695; PMCID: PMC4430191.

110. Zheng RR, Huang M, Jin C, et al. **Cervical Cancer Systemic Inflammation Score: A Novel Predictor of Prognosis.** *Oncotarget [Internet]*. 2016 [citado em: 10 de julho de 2022]; 7(12):15230-42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26885692/>. Doi: 10.18632/oncotarget.7378. PMID: 26885692; PMCID: PMC4924782.

111. Joo JH, Kim YS, Nam JH. **Prognostic Significance of Lymph Node Ratio in Node-Positive Cervical Cancer Patients.** *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 2018 [citado em: 26 de maio de 2022]; 97(30):e11711. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30045335/>. Doi: 10.1097/MD.00000000000011711. PMID: 30045335; PMCID: PMC6078754.

112. Herr D, König J, Heilmann V, et al. **Prognostic Impact of Satellite-Lymphovascular Space Involvement in Early-Stage Cervical Cancer.** *Ann. Surg. Oncol [Internet]*. 2009 [citado em: 23 de maio de 2022]; 16, 128–132. Epub 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18979136/>. Doi: 10.1245/s10434-008-0185-7. PMID: 18979136.

113. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. **The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for The Management of Patients with Cervical Cancer.** *Int. J. Gynecol Cancer [Internet]*. 2018 [citado em: 23 de maio de 2022]; 28(4):641-655. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29688967/>. Doi: 10.1097/IGC.0000000000001216. PMID: 29688967.

114. Yan W, Qiu S, Ding Y, et al. **Prognostic Value of Lymphovascular Space Invasion in Patients with Early Stage Cervical Cancer In Jilin, China: A Retrospective Study**. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019 [citado em: 21 de maio de 2022]; 98(40):e17301. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31577720/>. Doi: 10.1097/MD.00000000000017301. PMID: 31577720; PMCID: PMC6783197.
115. Galic V, Herzog TJ, Lewin SN, et al. **Prognostic Significance of Adenocarcinoma Histology in Women with Cervical Cancer**. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2012 [citado em: 05 de junho de 2022]; 125(2):287-291. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22266551/>. Doi: 10.1016/j.ygyno.2012.01.012. PMID: 22266551.
116. Kodama J, Seki N, Nakamura K, et al. **Prognostic Factors in Pathologic Parametrium-Positive Patients with Stage Ib-IIb Cervical Cancer Treated by Radical Surgery and Adjuvant Therapy**. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2007 [citado em: 13 de janeiro de 2022]; 105:757-761. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17433424/>. Doi: 10.1016/j.ygyno.2007.02.019. PMID: 17433424.
117. Kasamatsu T, Onda T, Sawada M, et al. **Radical Hysterectomy for Figo Stage I-IIb Adenocarcinoma of The Uterine Cervix**. *Br J Cancer* [Internet]. 2009 [citado em: 08 de janeiro de 2023]; 100:1400–1405. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605048>.
118. Katanyoo K, Sanguanrungrasirikul S, Manusirivithaya S. **Comparison of Treatment Outcomes Between Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma in Locally Advanced Cervical Cancer**. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2012 [citado em: 09 de janeiro de 2023]; 125:292-296. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22293041/>. Doi: 10.1016/j.ygyno.2012.01.034. PMID: 22293041.
119. Winter WE, Maxwell GI, Tian C, et al. **Association of Hemoglobin Level with Survival in Cervical Carcinoma Patients Treated with Concurrent Cisplatin and Radiotherapy: A Gynecologic Oncology Group Study**. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2004 [citado em: 30 de maio de 2022]; 94(2):495–501. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15297194/>. Doi: 10.1016/j.ygyno.2004.04.008. PMID: 15297194.

120. Doll CM, Aquino-Parsons C, Pintilie M, et al. **The Significance of Tumoral Ercc1 Status In Patients with Locally Advanced Cervical Cancer Treated with Chemoradiation Therapy: A Multicenter Clinicopathologic Analysis.** Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 2013 [citado em: 26 de maio de 2022]; 85(3):721–7. Epub 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22836058/>. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.06.021. PMID: 22836058.

121. Barkati M, Fortin I, Mileshekin L, et al. **Hemoglobin Level in Cervical Cancer: A Surrogate For An Infiltrative Phenotype.** Int J Gynecol Cancer [Internet]. 2013 [citado em: 26 de abril de 2022]; 23(4): 724–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23446376/>. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31828a0623. PMID: 23446376.

122. de Almeida LM, Martins LFL, Pontes VB, et al. **Human Papillomavirus Genotype Distribution among Cervical Cancer Patients prior to Brazilian National HPV Immunization Program.** J Environ Public Health [Internet]. 2017 [citado em: 04 de dezembro de 2022]; v. 2017:1645074, p.9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28512474/>. Doi: 10.1155/2017/1645074. PMID: 28512474; PMCID: PMC5420420.

123. Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, et al. **Improved amplification of genital human papillomaviruses.** J Clin Microbiol [Internet]. 2000 [citado em: 01 de fevereiro de 2023]; 38:357–361. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10618116/>. Doi: 10.1128/JCM.38.1.357-361.2000. PMID: 10618116; PMCID: PMC88724.

124. Fuessel Haws AL, He Q, Rady PL, et al. **Nested PCR with the PGMY09/11 and GP5(+)/6(+) primer sets improves detection of HPV DNA in cervical samples.** J Virol Methods [Internet]. 2004 [citado em: 13 de fevereiro de 2023]; 122:87–93. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15488625/>. doi: 10.1016/j.jviromet.2004.08.007. PMID: 15488625.

125. Tanderup K, Nesvacil N, Kirchheiner K, et al. **Evidence-Based Dose Planning Aims and Dose Prescription in Image-Guided Brachytherapy Combined With Radiochemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer.** Semin Radiat Oncol [Internet]. 2020 [citado em: 29 de janeiro de 2023]; 30(4):311-327. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32828387/>. Doi: 10.1016/j.semradonc.2020.05.008. PMID: 32828387.

126. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, et al. **Image Guided Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: Improved Pelvic Control and Survival in RetroEMBRACE, a Multicenter Cohort Study**. *Radiother Oncol [Internet]*. 2016 [citado em: 07 de maio de 2022]; 120(3):428-433. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27134181/>. Doi: 10.1016/j.radonc.2016.03.011. PMID: 27134181.

127. Tewari KS, Monk BJ. **Evidence-Based Treatment Paradigms for Management of Invasive Cervical Carcinoma**. *J Clin Oncol [Internet]*. 2019 [citado em: 03 de fevereiro de 2023]; 37(31):2956. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31403858/>. PMID: 31403858; PMCID: PMC7098831.

128. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, et al. EMBRACE Collaborative Group. **MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study**. *Lancet Oncol [Internet]*. 2021 [citado em: 02 de abril de 2023]; 22(4):538-547. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33794207/>. Doi: 10.1016/S1470-2045(20)30753-1. PMID: 33794207.

129. Greenland S, Pearl J, Robins J M. **Causal diagrams for epidemiologic research**. *Epidemiology [Internet]*. 1999 [citado em: 02 de abril de 2023]; v. 10, p. 37-48. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9888278/>. PMID: 9888278.

130. Shrier I, Platt RW. **Reducing bias through directed acyclic graphs**. *BMC Med Res Methodol [Internet]*. 2008 [citado em: 04 de fevereiro de 2023]; 8:70. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18973665/>. Doi: 10.1186/1471-2288-8-70. PMID: 18973665; PMCID: PMC2601045.

131. Zocchetti C, Consonni D, Bertazzi PA. **Relationship between prevalence rate ratios and odds ratios in cross-sectional studies**. *Int J Epidemiol [Internet]*. 1997 [citado em: 26 de março de 2023]; 26(1):220-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9126523/>. Doi: 10.1093/ije/26.1.220. PMID: 9126523.

132. Barros AJ, Hirakata VN. **Alternatives for logistics regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate prevalence ratio**. *BMC Medical Research Methodology [Internet]*. 2003 [citado em: 29 de março de 2023]; 3(21):1-13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14567763/>. Doi: 10.1186/1471-2288-3-21. PMCID: PMC521200. PMID: 14567763.

133. StataCorp. **Stata Statistical Software**: Versão 12. College Station, TX: StataCorp LP. 2011 [citado em: 26 de março de 2023].[CD-ROM].

134. Textor J, Hardt J, Knüppel S. **DAGitty: a graphical tool for analyzing causal diagrams**. *Epidemiology [Internet]*. 2011 [citado em: 04 de janeiro de 2023]; 22(5):745. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21811114/>. Doi: 10.1097/EDE.0b013e318225c2be. PMID: 21811114.

135. Knüppel S, STANG A. **DAG Program: identifying minimal sufficient adjustment sets**. *Epidemiology [Internet]*. 2010 [citado em: 24 de março de 2023]; 21(1):159. Erratum in: *Epidemiology*. 2010; 21(3):432. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20010223/>. Doi: 10.1097/EDE.0b013e3181c307ce. PMID: 20010223.

136. Brun JL, et al. **Survival and prognosis of women with invasive cervical cancer according to age**. *Gynecol Oncol [Internet]*. 2003 [citado em: 21 de agosto de 2022]; v. 91, n. 2, p. 395–401, ISSN 0090–8258. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14599872>. PubMed: 14599872.

137. Sharma C, Deutsch I, Horowitz DP, et al. **Patterns of care and treatment outcomes for elderly women with cervical cancer**. *Cancer [Internet]*. 2012 [citado em: 22 de fevereiro de 2022]; 15;118(14):3618-26, ISSN 1097–0142. Epub 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22038773/>. Doi: 10.1002/cncr.26589. PMID: 22038773.

138. de Sanjose S, Wheeler CM, Quint WGV, et al. **Age-specific occurrence of HPV 16-and HPV 18-related cervical cancer**. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]*. 2013 [citado em: 06 de março de 2021]; 1313–1318. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23632816/>. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0053. PMID: 23632816; PMCID: PMC4306595.

139. Dale DC. **Poor prognosis in elderly patients with cancer: the role of bias and undertreatment**. *J Support Oncol [Internet]*. 2003 [citado em: 20 de janeiro de 2023]; 1(4 Suppl 2):11-7. PMID: 15346995. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15346995>. PMID: 15346995.

140. Mabuchi S, Okazawa M, Matsuo K, et al. **Impact of histological subtype on survival of patients with surgically-treated stage IA2–IIB cervical cancer: Adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma**. *Gynecol Oncol [Internet]*. 2012 [citado em: 30 de janeiro de 2023]; 127:114–120. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.06.021>.

141. Kang S, Wu J, Li J, et al. **Prognostic Significance of Clinicopathological Factors Influencing Overall Survival and Event-Free Survival of Patients with Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis**. Med Sci Monit [Internet]. 2022 [citado em: 10 de abril de 2023]; 28:e934588. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35260545/>. Doi: 10.12659/MSM.934588. PMID: 35260545; PMCID: PMC8919681.

142. Zuna RE, Tuller E, Wentzensen N, et al. **HPV16 variant lineage, clinical stage, and survival in women with invasive cervical cancer**. Infect Agents Cancer [Internet]. 2011 [citado em: 23 de abril de 2023]; 6:19. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1750-9378-6-19>.

143. Quint KD, de Koning MN, van Doorn LJ, et al. **HPV genotyping and HPV16 variant analysis in glandular and squamous neoplastic lesions of the uterine cervix**. Gynecol Oncol [Internet]. 2010 [citado em: 11 de dezembro de 2022]; 117(2):297–30. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20207397/>. Doi: 10.1016/j.ygyno.2010.02.003. PMID: 20207397.

144. Tornesello ML, Losito S, Benincasa G, et al. **Human papillomavirus (HPV) genotypes and HPV16 variants and risk of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix**. Gynecol Oncol [Internet]. 2011 [citado em: 10 de dezembro de 2022]; 121(1):32-42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21211829/>. Doi: 10.1016/j.ygyno.2010.12.005. PMID: 21211829.

145. Rader JS, Tsaih SW, Fullin D, et al. **Genetic variations in human papillomavirus and cervical cancer outcomes**. Int J Cancer [Internet]. 2019 [citado em: 03 de janeiro de 2023]; 144(9): 2206–2214. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30515767/>. Doi:10.1002/ijc.32038. PMID: 30515767; PMCID: PMC6450540.

ANEXO I - ESTADIAMENTO CLÍNICO DA FIGO 2009 PARA CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Estágio	Descrição
I	Carcinoma confinado ao colo do útero (deve-se desconsiderar a extensão em relação ao corpo uterino)
IA	Carcinoma diagnosticado apenas por microscopia, com invasão do estroma ≤ 5 mm de profundidade e ≥ 7 mm de extensão
IA1	Invasão mensurada de estroma < 3 mm de profundidade e ≤ 7 mm de extensão
IA2	Invasão mensurada de estroma ≥ 3 mm e < 5 mm de profundidade e até 7 mm de extensão
IB	Lesão visível limitada ao colo do útero ou invasão medida ≥ 5 mm (maior que o estágio IA).
IB1	Lesões ≤ 4 cm na maior dimensão
IB2	Lesões ≥ 4 cm na maior dimensão
II	Extensão além do útero, mas não até a parede pélvica ou até o terço inferior da vagina
IIA	Limitado a 2/3 superiores da vagina sem envolvimento parametrial
IIA1	Lesão ≤ 4 cm na maior dimensão
IIA2	Lesão > 4 cm na maior dimensão
IIB	Envolvimento parametrial, mas não até a parede pélvica
III	Extensão até a parede pélvica e/ou envolvimento do terço inferior da vagina, e/ou causa hidronefrose ou rim não funcional, e/ou envolve linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
IIIA	Extensão até o terço inferior da vagina, mas não até a parede pélvica
IIIB	Extensão até a parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou disfunção renal (a menos que se saiba que é devido a outra causa)
IV	Extensão para além da pelve verdadeira, ou envolvimento comprovado por biópsia da bexiga ou mucosa retal
IVA	Disseminação em órgãos pélvicos adjacentes
IVB	Disseminação para órgãos distantes

Fonte: Bhatla et al., 2018.

ANEXO II - ESTADIAMENTO CLÍNICO DA FIGO 2018 PARA CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Estágio	Descrição
I	Carcinoma confinado ao colo do útero (deve-se desconsiderar a extensão em relação ao corpo uterino)
IA	Carcinoma diagnosticado apenas por microscopia, com invasão do estroma \leq 5 mm de profundidade*
IA1	Invasão mensurada de estroma $<$ 3 mm de profundidade
IA2	Invasão mensurada de estroma \geq 3 mm e $<$ 5 mm de profundidade
IB	Invasão medida \geq 5 mm (maior que o estágio IA) com lesão limitada ao colo do útero.
IB1	Lesões $<$ 2 cm na maior dimensão
IB2	Lesões \geq 2 e 4 cm na maior dimensão
IB3	Lesões \geq 4 cm na maior dimensão
II	Extensão além do útero, mas não até a parede pélvica ou até o terço inferior da vagina
IIA	Limitado a 2/3 superiores da vagina sem envolvimento parametrial óbvio
IIA1	Lesão \leq 4 cm na maior dimensão
IIA2	Lesão $>$ 4 cm na maior dimensão
IIB	Envolvimento parametrial, mas não até a parede pélvica
III	Extensão até a parede pélvica e/ou envolvimento do terço inferior da vagina, e/ou causa hidronefrose ou rim não funcional, e/ou envolve linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
IIIA	Extensão até o terço inferior da vagina, mas não até a parede pélvica
IIIB	Extensão até a parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou rim não funcional (a menos que se saiba que é devido a outra causa)
IIIC†	Envolve os linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos, independentemente do tamanho e extensão do tumor (com as notações r e p) †
IIIC1	Apenas metástases nos linfonodos pélvicos
IIIC2	Metástases nos linfonodos para-aórticos
IV	Extensão para além da pelve verdadeira, ou envolvimento comprovado por biópsia da bexiga ou mucosa retal
IVA	Disseminação em órgãos pélvicos adjacentes
IVB	Disseminação para órgãos distantes

* Se o estágio não está claro, deve-se atribuir o estágio mais baixo. Pode-se realizar testes de imagem e patologia, se disponíveis, para suplementar os achados clínicos ao determinar o tamanho e a extensão em todos os estágios. Deve-se medir a profundidade da invasão a partir da base do epitélio (escamoso ou glandular) de onde se origina. O envolvimento do espaço vascular (venoso ou linfático) não deve alterar o estadiamento. A extensão lateral da lesão não é mais considerada.

† Deve-se acrescentar a notação r (exames de imagem) e/ou p (patologia) para indicar os métodos usados para atribuir o estágio IIIC (p. ex., estágio IIICp). Deve-se sempre documentar o tipo de técnica de imagem ou patologia usada.

Fonte: Bhatla et al., 2018.

**ANEXO III - QUESTIONÁRIO EPIDEMIOLÓGICO PRÉ-TESTADO PARA
COLETA DOS DADOS SOBRE AS CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES.
QUESTIONÁRIO INDIVIDUAL**

IDENTIFICAÇÃO E CONTROLE

Unidade de Saúde

|_|_|

Nº do prontuário/registro na unidade de saúde

|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Nome da entrevistada: _____

Endereço: _____

Bairro: _____

CEP |_|_|_|_|_|_| - |_|_|_|_|

Tel. Residencial: _____

Tel. Celular: _____

Tel. Comercial: _____

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

Nome da mãe: _____

CONTROLE

|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

US

nº prontuário

TIPO DE ENTREVISTA

1. |_|_| Realizada Totalmente
2. |_|_| Realizada Parcialmente
3. |_|_| Não Realizada

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

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

Outro, qual? _____

Especifique

TOTAL DE TENTATIVAS:

|_|_|_|

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

EQUIPE

ENTREVISTADORA: _____|_|_|_|

SUPERVISOR: _____|_|_|_|

DIGITADOR: _____|_|_|_|

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

**ESSA PESQUISA TEM COMO OBJETIVO TRAÇAR O PERFIL DAS MULHERES
ENCAMINHADAS PARA TRATAMENTO NO HOSPITAL DO CÂNCER II.**

1. A Sra. poderia me dizer o seu local de nascimento?

Município _____|_|_|_|_|

99|_| NS/NR

UF _____|_|_|

99|_| NS/NR

2. Quantos anos a Sra. tem?

|_|_|_|_| idade 99|_| NS/NR

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

Série ou Período		Grau de Escolaridade
(00)	(07)	(00) Nenhum
(01)	(08)	(01) Alfabetização de adultos
(02)	(09)	(02) Antigo primário/elementar
(03)	(10)	(03) Antigo ginásio
(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

4. Qual a série (ou período) e qual o grau de escolaridade que Sra. concluiu?|_|_| Série OU |_|_| Período |_|_| Grau

5. Qual a sua religião?

ENTREVISTADORA: <u>NÃO</u> 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: <u>NÃO</u> LEIA AS ALTERNATIVAS

- 1|_|_| Branca/pele clara
 2|_|_| Parda/morena/mulata/mestiça
 3|_|_| Negra/preta/africana/escuro
 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 Sra. 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 do problema de saúde atual, a Sra. fazia exames preventivos para o câncer do colo do útero?

1|| Sim

2|| Não (PASSE 19)

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

|| anos 99 NS/NR

17. De quanto em quanto tempo a Sra. 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

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

1|| Sim

2|| Não

99 NS/NR

19. A Sra. tinha conhecimento sobre o exame preventivo?

1|| Sim

2|| Não (PASSE QUADRO 3)

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

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

- 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

ENTREVISTADOR: LEIA O QUADRO ABAIXO.

QUADRO 3 – AGORA FAREI PERGUNTAS SOBRE MENSTRUAÇÃO, O NÚMERO DE FILHOS QUE A SRA. TEM OU TEVE. TAMBÉM FAREI PERGUNTAS SOBRE O USO DE MÉTODOS ANTICONCEPCIONAIS.

21. Com que idade a Sra. ficou menstruada pela primeira vez?

|_|_| anos 99 |_| NS/NR

22. A Sra. tem ou já teve atividade sexual?

1|_| Sim 2|_| Não (*PASSE 36*)

23. Com que idade a Sra. teve a sua primeira relação sexual?

|_|_| anos 99 |_| NS/NR

24. Desde que a Sra. teve a sua primeira relação sexual, quantos parceiros a Sra. teve?

|_|_|_| parceiros 99 |_| NS/NR

25. A Sra. usa ou já usou algum método para evitar a gravidez?

1 |_| Sim

2 |_| Não. Por quê? _____|_|_|

especifique

(PASSE 27)

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

ENTREVISTADORA: LEIA AS ALTERNATIVAS.

26.1 MÉTODO

26.2 DURANTE QUANTO TEMPO A SRA. USA OU USOU

1. Pílulas anticoncepcionais	1 <input type="checkbox"/> Sim	2 <input type="checkbox"/> Não	<input type="text"/> anos	<input type="text"/> meses
2. INJEÇÕES	1 <input type="checkbox"/> Sim	2 <input type="checkbox"/> Não	<input type="text"/> anos	<input type="text"/> meses
3. DIU (COM PROGESTERONA)	1 <input type="checkbox"/> Sim	2 <input type="checkbox"/> Não	<input type="text"/> anos	<input type="text"/> meses
4. CAMISINHA/PRESERVATIVO	1 <input type="checkbox"/> Sim	2 <input type="checkbox"/> Não		
5. CAMISINHA FEMININA	1 <input type="checkbox"/> Sim	2 <input type="checkbox"/> Não		
6. DIAFRAGMA	1 <input type="checkbox"/> Sim	2 <input type="checkbox"/> Não		
7. DIU DE COBRE	1 <input type="checkbox"/> Sim	2 <input type="checkbox"/> Não		
8. LIGADURA DE TROMPAS	1 <input type="checkbox"/> Sim	2 <input type="checkbox"/> Não		
9. ANEL	1 <input type="checkbox"/> Sim	2 <input type="checkbox"/> Não		
10. IMPLANTES	1 <input type="checkbox"/> Sim	2 <input type="checkbox"/> Não		
11. COITO INTERROMPIDO	1 <input type="checkbox"/> Sim	2 <input type="checkbox"/> Não		
12. TABELA	1 <input type="checkbox"/> Sim	2 <input type="checkbox"/> Não		

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

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

1 Sim 2 Não (PASSE 36)

28. Quantas vezes a Sra. ficou grávida, incluindo gravidez tubária, possíveis abortos ou gravidez atual?

vezes 99 NS/NR

29. Quantos partos a Sra. teve?

partos 00 nenhum (PASSE 34)

99 NS/NR (PASSE 34)

30. A Sra. tem ou teve filhos nascidos vivos?

1 Sim 2 Não (PASSE 34)

31. Quantos filhos nascidos vivos a Sra. teve?

filhos nascidos vivos

ENTREVISTADORA: SE 31 = 1(HUM) FILHO NASCIDO VIVO PASSE 34.

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

anos ou Idade do filho mais velho

99 NS/N 99 NS/NR

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

|_|_|anos ou |_|_|Idade do filho mais novo
 99 |_| NS/N 99 |_| NS/NR

34. A Sra. já abortou ou perdeu bebê?

1 |_| Sim 2 |_| Não (*passa 36*)

35. Quantos abortos, provocados ou espontâneos, a Sra. 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 5.

AGORA FAREI ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE MENOPAUSA

36. A Sra. sabe o que é menopausa?

1 |_| Sim (*SIGA 37*) 2 |_| Não (*LEIA QUADRO 4, E SIGA 37*)

QUADRO 4 – A MENOPAUSA OCORRE QUANDO OS PERÍODOS DE MENSTRUACÃO DA MULHER TERMINAM, E ISSO, GERALMENTE, ACONTECE NAS MULHERES EM TORNO DE 48 A 52 ANOS. MAS TAMBÉM PODE OCORRER MAIS CEDO. ANTES DE OCORRER A MENOPAUSA, A MULHER COMEÇA A APRESENTAR ALGUNS SINTOMAS COMO CALORES NO CORPO (TAMBÉM CHAMADO DE FOGACHO), ALTERAÇÕES NA PERIODICIDADE DA MENSTRUACÃO, IRRITABILIDADE, INSÔNIA, QUEDA DE CABELO, FALTA DE LUBRIFICAÇÃO VAGINAL, DORES NOS OSSOS E OUTROS.

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

1 |_| Sim
 2 |_| Não (*SIGA QUADRO 5*)
 9 |_| NS/NR (*SIGA QUADRO 5*)

38. Com que idade a Sra. entrou na menopausa?

|_|_| anos 99 |_| NS/NR

39. A Sra. usa ou já usou medicação hormonal para a menopausa?

1 |_| Sim 2 |_| Não (*SIGA QUADRO 5*)

40. Há quanto tempo a Sra. usa ou já usou medicação hormonal para a menopausa?

Tempo de uso

|_|_| |_|_|_|
 anos meses

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

AGORA FAREI ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE O USO DO TABACO

QUADRO 5 – AGORA GOSTARIA DE FAZER ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE O USO DE PRODUTOS DO TABACO QUE SÃO FUMADOS, TAIS COMO: CIGARROS INDUSTRIALIZADOS, CIGARROS DE PALHA, CHARUTOS, CIGARRILHAS, CACHIMBOS, CIGARROS DE CRAVO (OU DE BALI), CIGARROS INDIANOS (OU BIDIS) E NARGUILÉ (CACHIMBO DÁGUA). POR FAVOR, NÃO RESPONDA SOBRE PRODUTOS DE TABACO QUE NÃO FAZEM FUMAÇA, COMO RAPÉ E FUMO PARA MASCAR. NÃO CONSIDERE, TAMBÉM, CIGARROS DE MACONHA.

41. Atualmente a Sra. fuma?

ENTREVISTADORA: LEIA AS ALTERNATIVAS.

- 1|__| Diariamente (*PASSE 44*)
 2|__| Menos que diariamente (*SIGA 42*)
 9|__| Não fuma (*PASSE 43*)

42. No passado, a Sra. fumou algum produto do tabaco diariamente?

- 1|__| Sim (*PASSE 44*) 2|__| Não (*passee 44*)

43. No passado, a Sra. fumou:

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

ENTREVISTADORA: LEIA AS ALTERNATIVAS.

- 1|__| Diariamente (*SIGA 44*)
 2|__| Menos que diariamente (*SIGA 44*)
 9|__| Nunca fumou (*Agradeça e finalize a entrevista*)

44. Que idade a Sra. tinha quando começou a fumar, mesmo que de vez em quando?

|__|_| anos 99 |__| NS/NR

ATENÇÃO:

ENTREVISTADORA, AGORA SIGA AS SEGUINTE ORIENTAÇÕES:

- SE RESPONDEU DIARIAMENTE NA PERGUNTA 41 ⇒ (*PASSE 45*)
- SE RESPONDEU MENOS QUE DIARIAMENTE NA PERGUNTA 41 E SIM NA PERGUNTA 42 ⇒ (*PASSE 45*)
- SE RESPONDEU MENOS QUE DIARIAMENTE NA PERGUNTA 41 E NÃO NA PERGUNTA 42 ⇒ (*PASSE 47 E LEIA O QUADRO 7*)
- SE RESPONDEU NÃO FUMA NA PERGUNTA 41 E DIARIAMENTE NA PERGUNTA 43 ⇒ (*PASSE 45*)
- SE RESPONDEU NÃO FUMA NA PERGUNTA 41 E MENOS QUE DIARIAMENTE NA PERGUNTA 43 ⇒ (*PASSE 52*)

45. Que idade a Sra. tinha quando começou a fumar diariamente?

|_|_| anos 99 |_| NS/NR

ATENÇÃO:

ENTREVISTADORA, AGORA SIGA AS SEGUINTE ORIENTAÇÕES:

- SE RESPONDEU DIARIAMENTE NA PERGUNTA 41 ⇒ (PASSE 46 E LEIA QUADRO 6)
- SE RESPONDEU MENOS QUE DIARIAMENTE NA PERGUNTA 41 E SIM NA PERGUNTA 42 ⇒ (PASSE 47 E LEIA O QUADRO 7)
- SE RESPONDEU NÃO FUMA NA PERGUNTA 41 E DIARIAMENTE NA PERGUNTA 43 ⇒ (PASSE 50)

FUMANTE DIÁRIO

QUADRO 6 – 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.

46. Em média, quantos dos seguintes produtos a Sra. fuma por dia?

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: _____				

FUMANTE OCASIONAL

47. Em média, quantos dos seguintes produtos a Sra. fuma por semana?

QUADRO 7 – AGORA PENSE NOVAMENTE EM TODOS OS TIPOS DE PRODUTOS DO TABACO QUE SÃO FUMADOS: CIGARROS E TAMBÉM CHARUTOS, CIGARRILHAS, CACHIMBOS, CIGARROS DE CRAVO (OU DE BALI, CIGARROS INDIANOS(OU BIDIS) E NARGUILÉ(OU CACHIMBO D'ÁGUA). POR FAVOR, NÃO RESPONDA SOBRE PRODUTOS DE TABACO QUE NÃO FAZEM FUMAÇA, COMO RAPÉ E FUMO PARA MASCAR. NÃO CONSIDERE, TAMBÉM, CIGARROS DE MACONHA.

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

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: _____				

ATENÇÃO:

ENTREVISTADORA, SIGA AS SEGUINTE ORIENTAÇÕES:

- SE RESPONDEU MENOS QUE DIARIAMENTE NA PERGUNTA 41 E SIM NA PERGUNTA 42 ⇒ (PASSE 48)

- SE RESPONDEU MENOS QUE DIARIAMENTE NA PERGUNTA 41 E NÃO NA PERGUNTA 42 ⇒ (AGRADEÇA E FINALIZE A ENTREVISTA)

48. Que idade A Sra. tinha quando parou de fumar diariamente?

|_|_| anos 99 |_| NS/NR

49. Em média, quantos dos seguintes produtos a Sra. fumou 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 RESPONDA SOBRE PRODUTOS DE TABACO QUE NÃO FAZEM FUMAÇA, COMO RAPÉ E FUMO PARA MASCAR. NÃO CONSIDERE, TAMBÉM, CIGARROS DE MACONHA.

ENTREVISTADORA: PARA CADA ITEM REGISTRE A QUANTIDADE POR 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.

EX-FUMANTE DIÁRIO

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: _____				

50. Há quanto tempo a Sra. parou de fumar diariamente?

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

51. Em média, quantos dos seguintes produtos a Sra. fumou por dia?

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 RESPONDA SOBRE PRODUTOS DE TABACO QUE NÃO FAZEM FUMAÇA, COMO RAPÉ E FUMO PARA MASCAR. NÃO CONSIDERE, TAMBÉM, CIGARROS DE MACONHA.

ENTREVISTADORA: PARA CADA ITEM REGISTRE A QUANTIDADE POR 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: _____				

EX-FUMANTE OCASIONAL

52. Há quanto tempo a Sra. parou de fumar?

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

ANEXO IV - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE**Estudo dos genótipos de HPV presentes em tumores do colo do útero em mulheres matriculadas no INCA****TERMO DE CONSENTIMENTO, LIVRE E ESCLARECIDO****Nome da Voluntária:** _____

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 a um 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, como o desenvolvimento de vacinas.

Para que você possa decidir se quer participar ou não deste estudo, precisa conhecer os seus benefícios, riscos e implicações.

Objetivo do estudo

Este estudo tem como objetivo identificar os diferentes tipos de HPV presentes nos tumores do colo do útero de pacientes atendidas no Instituto Nacional de Câncer, 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 coletada uma amostra do tumor para realização da biópsia (exame que diagnostica o tipo de tumor) ou uma amostra do tumor, no caso de você ser submetida a uma cirurgia, como parte do tratamento. A coleta de material para a biópsia será feita por um(a) médico(a) pesquisador(a) participante deste estudo. Também serão coletados 5ml de sangue através de uma punção com agulha de uma veia de seu braço. Essas amostras serão levadas ao laboratório onde será isolado o DNA da biópsia do tumor para ser submetido a procedimentos que permitirão identificar o vírus associado ao desenvolvimento do tumor. Você também responderá a um questionário com perguntas sobre hábitos de vida, atividade sexual, e uso de hormônios ao longo de sua vida. O DNA isolado das amostras de tumor e sangue será armazenado no Banco Nacional de Tumores após a utilização do mesmo para os procedimentos relacionados ao presente projeto. O material armazenado no BNT será guardado, sob a responsabilidade do INCA, para estudos futuros e você terá o direito de decidir sobre a participação em outros estudos que eventualmente venham ser realizados a partir deste material. Se você concordar em participar deste projeto de pesquisa os pesquisadores participantes também

consultarão seus registros médicos para obter dados que podem ser importantes para compreender o câncer do colo do útero.

Métodos alternativos

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Você não é obrigada a participar do estudo. Se você não concordar em fornecer uma amostra de sangue, permitir a biópsia de seu tumor e responder ao questionário você não participará deste estudo.

Riscos

O seu tratamento será exatamente o mesmo caso você participe ou não deste estudo. É importante que você saiba dos riscos implicados na coleta de uma amostra do tumor e na coleta do sangue. Esses dois procedimentos não fazem parte do tratamento usual para pacientes com esse tipo de tumor. A coleta da biópsia de seu tumor pode causar sangramento no local. Caso isso aconteça, esse sangramento será controlado pela médica (o) que realizará a coleta, caso necessite de atendimento médico esse será realizado pelo INCA. Se você for submetida a uma cirurgia, como parte do tratamento, a coleta de uma amostra do tumor se dará a partir do material tumoral retirado durante a cirurgia e não haverá risco adicional. A coleta de sangue pode causar dor no local da punção, ou manchas roxas transitórias chamadas de equimoses.

Benefícios

Você não terá benefícios com os resultados desta pesquisa. Entretanto os resultados gerados por ela poderão ajudar a compreender melhor o câncer

do colo do útero e auxiliar na prevenção e no tratamento deste tipo tumoral, no futuro para outras mulheres.

Acompanhamento, assistência e responsáveis

É importante que você saiba que o seu tratamento será o mesmo, caso aceite ou não participar deste projeto. É que você tem direito de saber qualquer informação gerada nessa pesquisa relacionada a sua doença. Essa pesquisa é coordenada pela Dra. Liz Maria de Almeida, e qualquer dúvida que tenha a respeito pode ser sanada entrando em contato pelo telefone (21)3207-5513.

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 Nacional de Câncer (CEP-INCA) e equipe de pesquisadores envolvidos neste 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. 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 neste estudo.

Bases da participação

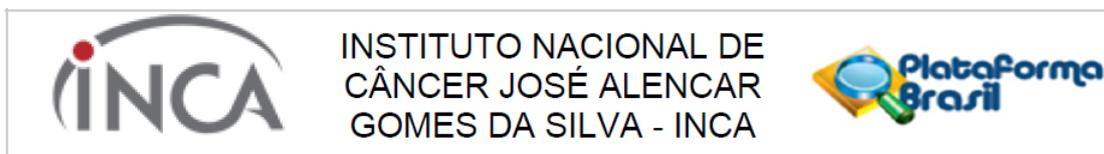
É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento, sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Caso você decida interromper sua participação no estudo,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

O médico responsável por sua internação 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 **Dra. Liz Maria de Almeida** no telefone **3207-5513**. Se você tiver perguntas com relação a seus direitos como participante do estudo, também pode contar com um contato imparcial, o Comitê de Ética em Pesquisa do INCA, situado na Rua André Cavalcante 37, Centro, Rio de Janeiro, Telefones (21)3207-6551/3207-6565, ou também pelo e-mail: cep@inca.gov.br.

ANEXO V - PARECER DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELA COMISSÃO DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estudo dos genótipos de HPV presentes em tumores do colo do útero em mulheres matriculadas no INCA

Pesquisador: Liz Maria de Almeida

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 53398416.0.0000.5274

Instituição Proponente: Coordenação de Pesquisa

Patrocinador Principal: FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ
MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.638.863

Apresentação do Projeto:

- Projeto de Pesquisa Aprovado pelo Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 1.418.607, datado de 22 de Fevereiro de 2016.

- A presente Emenda, de número 2, tem a seguinte justificativa: será realizada a análise de sobrevida das pacientes desse estudo com HPV16 e seus respectivos subtipos (arquivo "declaracao_adendo.pdf", datado de 12 de março de 2021 e apresentado via PB em 05.04.2021).

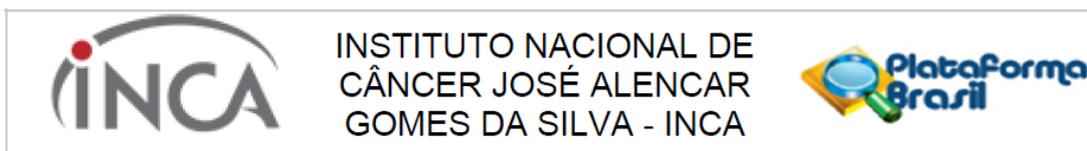
Objetivo da Pesquisa:

- A presente Emenda, de número 2, tem a seguinte justificativa: será realizada a análise de sobrevida das pacientes desse estudo com HPV16 e seus respectivos subtipos (arquivo "declaracao_adendo.pdf", datado de 12 de março de 2021 e apresentado via PB em 05.04.2021).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- A presente Emenda, de número 2, tem a seguinte justificativa: será realizada a análise de sobrevida das pacientes desse estudo com HPV16 e seus respectivos subtipos (arquivo "declaracao_adendo.pdf", datado de 12 de março de 2021 e apresentado via PB em 05.04.2021).

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 4.638.863

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- A presente Emenda, de número 2, tem a seguinte justificativa: será realizada a análise de sobrevida das pacientes desse estudo com HPV16 e seus respectivos subtipos (arquivo "declaracao_adendo.pdf", datado de 12 de março de 2021 e apresentado via PB em 05.04.2021).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- A presente Emenda, de número 2, tem a seguinte justificativa: será realizada a análise de sobrevida das pacientes desse estudo com HPV16 e seus respectivos subtipos (arquivo "declaracao_adendo.pdf", datado de 12 de março de 2021 e apresentado via PB em 05.04.2021).

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS Nº 466/2012 e na Norma Operacional CNS Nº 001/2013 manifesta-se pela aprovação da Emenda ao projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1716897_E2.pdf	05/04/2021 10:39:00		Aceito
Outros	declaracao_adendo.pdf	12/03/2021 16:27:39	Liz Maria de Almeida	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_HP_V_REVISADO_2021.doc	12/03/2021 16:17:40	Liz Maria de Almeida	Aceito
Outros	Respostas_as_Pendencias.pdf	09/05/2016 12:35:26	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_ESCLARECIDO_revisado2016.doc	09/05/2016 12:32:29	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Outros	Resposta_as_Pendencias_.doc	09/05/2016	MIGUEL ANGELO	Aceito

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204
 Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



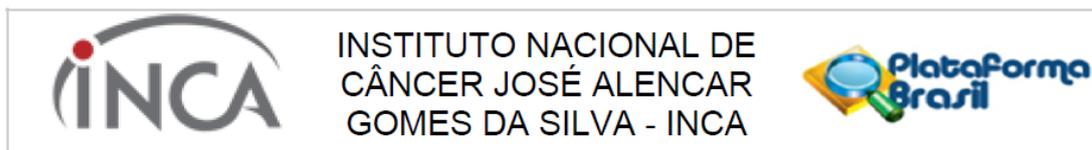
INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 4.638.863

Outros	Resposta_as_Pendencias_.doc	12:30:42	MARTINS MOREIRA	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	08/03/2016 14:13:29	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Outros	Acordo_entre_instituicoes_armazename nto_amostras.doc	04/03/2016 16:11:43	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Outros	EMENDA_3.doc	04/03/2016 16:11:09	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Outros	Isencao_TCLE.doc	04/03/2016 16:10:27	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Outros	Declaracao_constituicao_biorrepositorio exterior_Brasil.doc	04/03/2016 16:09:55	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Outros	DECLARACAO_BIOREPOSITORIO_NO EXTERIOR_EUA.doc	04/03/2016 16:09:22	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Outros	ADENDO_DOIS.doc	04/03/2016 16:08:26	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Outros	ADENDO_I.doc	04/03/2016 16:07:46	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Outros	FORMULARIO_SUBMISSAO_DE_EST UDOS_NO_INCA_emenda_3.pdf	25/02/2016 17:13:17	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Outros	Declaracao_contituicao_biorrepositorio_ exterior_Brasil.pdf	25/02/2016 17:12:06	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Outros	Isencao_TCLE.pdf	25/02/2016 17:10:00	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Outros	DECLARACAO_BIOREPOSITORIO_NO EXTERIOR_EUA.pdf	25/02/2016 16:55:02	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Outros	Emenda_3.pdf	25/02/2016 16:54:21	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Outros	Acordo_entre_instituicoes_armazename nto_amostras.pdf	25/02/2016 16:53:38	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVR E_E_ESCLARECIDO_revisado2011.doc	21/02/2016 19:07:06	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Outros	QUESTIONARIO_COLETA_DADOS_CL INICOS.pdf	20/02/2016 11:55:32	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Parecer Anterior	CEP_156_10.pdf	19/02/2016 19:43:14	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Outros	formulario_avaliacao_preliminar.pdf	19/02/2016 12:25:09	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Outros	aprovacao_adendo_II.pdf	19/02/2016 12:23:37	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Outros	aprovacao_adendo_I.pdf	19/02/2016 12:22:05	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Outros	ADENDO_I.pdf	19/02/2016 12:21:13	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Outros	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVR E_E_ESCLARECIDO_ADENDO_I.doc	19/02/2016 09:51:51	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 4.638.863

Outros	ADENDO_DOIS.pdf	19/02/2016 09:50:31	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Outros	Lista_de_curriculos.doc	19/02/2016 09:45:37	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Outros	Questionario_Projeto_HP_V_09122010_r evisado_2011.doc	18/02/2016 19:21:55	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_DETALHADO.doc	18/02/2016 19:17:36	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	18/02/2016 19:07:25	MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

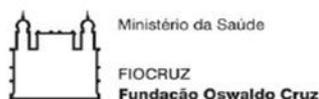
Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 08 de Abril de 2021

Assinado por:
Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador(a))

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



REGISTRO DE PROJETO

Declaro que o projeto **“ASSOCIAÇÃO ENTRE A DIVERSIDADE GENÉTICA DO HPV 16 E O PROGNÓSTICO NO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO”**, desenvolvido por **Patrícia Patury Borba** sob a orientação de **Fabio Russomano**, protocolado sob o nº **2890/VDP/2023**, atende as exigências Institucionais para seu registro definitivo na Coordenação de Pesquisa.

Informamos:

1 – Os produtos resultantes deste projeto (cartilhas, manuais, protocolos, orientações, TCC, dissertações, teses, artigos científicos, etc) devem ser depositados nos repositórios institucionais ARCA (<https://www.arca.fiocruz.br>), ARCA Dados (<https://arcadados.fiocruz.br>) e Educare (educare.fiocruz.br) conforme a Política de Ciência Aberta da Fiocruz. (<https://portal.fiocruz.br/ciencia-aberta-na-fiocruz>).

2 - Os projetos considerados pelas resoluções CNS 466/2012, CNS 510/2016 ou CNS 580/2018 só poderão ser executados nas dependências do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira - IFF após sua aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IFF e que estes devem ser cadastrados na plataforma Brasil em até **90 dias** a contar da data deste documento.

Rio de Janeiro, sexta-feira, 20 de outubro de 2023.

Saint Clair Gomes Junior
Coordenador de Pesquisa

Saint Clair Gomes Junior
Coordenador de Pesquisa
IFF / FIOCRUZ
Matrícula Sispes: 1865950

APÊNDICE - FORMULÁRIO DA PESQUISA

Estudo do prognóstico das mulheres com câncer do colo do útero, atendidas no Hospital do Câncer II do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, entre 2011 e 2014 – Ficha de Acompanhamento

1. Nome: _____

2. Prontuário: | | | | | | | | |

DIAGNÓSTICO

3. Voluntária do BNT?

1 Sim

2 Não

4. Data do 1º laudo histopatológico DE FORA que confirmou o diagnóstico:

| | | | / | | | | / | | | | | | |

99 - Sem informação de dia/mês

9999 - Sem informação de ano

5. Data do laudo histopatológico revisado no INCA.

| | | | / | | | | / | | | | | | |

99 - Sem informação de dia/mês

9999 - Sem informação de ano

6. Tipo histológico do tumor registrado no laudo do INCA:

1 Carcinoma epidermoide

2 Adenocarcinoma

3 Outros:

(Especifique) _____ | | | |

7. Grau histológico do tumor registrado no laudo do INCA:

0 Grau X – não foi possível avaliar o grau

1 Grau 1 – Bem diferenciado

2 Grau 2 – Moderadamente diferenciado

3 Grau 3 – Pouco diferenciado

9 Sem informação

8. Estadiamento FIGO no momento do diagnóstico:

9999 Sem informação

9. Performance status de ECOG na primeira consulta no INCA:

99 Sem informação

COMORBIDADES**10. Paciente com diabetes?**

1 Sim 2 Não 9 Não informado

11. Paciente com hipertensão arterial?

1 Sim 2 Não 9 Não informado

12. Teste do HIV realizado?

1 Sim 2 Não (**passse 15**) 9 Não informado (**passse 15**)

13. Data de realização do teste:

/ /

99 - Sem informação de dia/mês

9999 - Sem informação de ano

14. Resultado do teste HIV?

1 Positivo 2 Negativo 9 Não informado

15. Anemia (hematócrito < 36% e hemoglobina < 11,5 g/dl)

1 Sim 2 Não (**passse 17**)

16. Resultados dos exames

Exame	Primeiro exame no INCA	Último exame antes de iniciar o tratamento
Hematócrito		
Hemoglobina		

17. Uso atual de produtos do Tabaco? (Cigarros, cigarrilhas, cachimbos, charutos, etc).

1 Sim 2 Não 9 Sem Informação

18. Outra comorbidade?1 Sim2 Não

Especifique

TRATAMENTO**1ª Cirurgia do útero****19. A paciente foi submetida à cirurgia?**1 Sim2 Não (*passse 25*)9 Sem informação (*passse 25*)**20. Data da indicação da cirurgia:** /

99 - Sem informação de dia/mês

9999 - Sem informação de ano

21. Data de realização da cirurgia: /

99 - Sem informação de dia/mês

9999 - Sem informação de ano

22. Técnica cirúrgica:1 **HTA I** (Histerectomia simples extra facial)1 Sim 2 Não2 **HTA II** (Histerectomia com remoção de metade dos paramétrios e útero-sacos com ressecção do terço superior da vagina).1 Sim 2 Não3 **HTA III** (Histerectomia com remoção completa1 Sim 2 Não dos paramétrios e útero-sacos, incluindo terço superior da vagina).4 **HTV** (Histerectomia total vaginal).1 Sim 2 Não5 **SOB** (salpingo-ooforectomia bilateral),1 Sim 2 Não6 **SOU ou SOD OU SOE** (salpingo-ooforectomia unilateral)1 Sim 2 Não7 **Traquelectomia radical.**1 Sim 2 Não8 **Cirurgia de Schauta**1 Sim 2 Não**23. A paciente teve alguma complicação pós-cirúrgica (até 30 dias após a cirurgia)?**1 Sim2 Não (*passse 25*)9 Sem informação (*passse 25*)

31. Local de realização da braquiterapia:

- 1 Dentro do INCA
 2 Fora do INCA. Qual o local?
 9 Sem informação

32. Dose total de radiação: cGy**33. Datas**Início: / / Término: / /

99 - Sem informação de dia/mês

9999 - Sem informação de ano

34. Houve alguma complicação clínica durante a braquiterapia?

- 1 Sim Qual? _____
 2 Não

1º Esquema Quimioterápico**35. A paciente foi submetida a quimioterapia?**

- 1 Sim
 2 Não (**passse 45**)
 9 Sem informação (**passse 45**)

36. Finalidade:

- 1 Neoadjuvante
 2 Adjuvante
 3 Paliativa
 4 Tratamento combinado com RXT
 9 Sem informação

37. Data de indicação da quimioterapia: / /

99 - Sem informação de dia/mês

9999 - Sem informação de ano

38. Datas de realização da quimioterapia:Início: / / Fim: / /

99 - Sem informação de dia/mês

9999 - Sem informação de ano

39. Local de realização da quimioterapia1 Dentro do INCA2 Fora do INCA.Qual o local? 9 Sem informação**40. Houve alguma complicação clínica durante a quimioterapia?**1 SimQual? 2 Não**41. Esquema:**

1 Cisplatina (CDDP)

1 Sim 2 Não

2 Carboplatina (Carbo)

1 Sim 2 Não

3 Paclitaxel (Taxol)

1 Sim 2 Não

4 Outras:

1 Sim

Especifique

2 Não**42. O ciclo foi:**1 Completo (5 ciclos)2 Incompleto número de ciclos9 Sem informação**2º Esquema Quimioterápico****43. A paciente foi submetida novamente a quimioterapia?**1 Sim2 Não (**passa 45**)9 Sem informação (**passa 45**)**44. Finalidade:**1 Neoadjuvante2 Adjuvante3 Paliativa4 Tratamento combinado com RXT9 Sem informação

COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO

Complicações a partir do 90º dia após o término do tratamento

45. Complicações do tratamento (é possível marcar mais de uma opção)

- | | |
|--------------------------------------|---|
| 1 Fístula actínica | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |
| 2 Retite actínica | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |
| 3 Cistite actínica | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |
| 4 Enterite actínica | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |
| 5 Insuficiência renal | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |
| 6 Estenose vaginal | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |
| 7 Trombose venosa profunda | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |
| 8 Outros | |
| 1 <input type="checkbox"/> Sim _____ | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| | Especifique |
| 2 <input type="checkbox"/> Não | |
| 9 Nenhuma | <input type="checkbox"/> |
| 10 Não informado | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |

AVALIAÇÃO DA PERSISTÊNCIA

PERSISTÊNCIA – Sem resposta ao tratamento, ou seja, a doença persistiu.

46. Paciente teve persistência da doença?

- 1 Sim
2 Não (*passse 51*)

47. Data da constatação/identificação da persistência

____/____/____

99 - Sem informação de dia/mês

9999 - Sem informação de ano

48. Como foi detectada?

- | | |
|---------------------------------------|---|
| 1 Sinais e sintomas | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |
| 2. Exame ginecológico ou exame físico | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |
| 3. Papanicolaou ou citopatológico | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |
| 4 Biópsia/PAAF | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |
| 5 Exame de imagem | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |

Se no Item 1 a resposta for SIM siga, caso contrário passe 50

49. Quais os Sinais e sintomas?

1. Dor abdominal 1 Sim 2 Não
 2. Dor lombar 1 Sim 2 Não
 3. Dor (em outro local) 1 Sim 2 Não _____
 _____ | | | |

Especifique

4. Náuseas e vômitos 1 Sim 2 Não
 5. Dispneia 1 Sim 2 Não
 6. Sangramento vaginal 1 Sim 2 Não

50. Tratamentos empregados:

- 1 Cirurgia 1 Sim completo 2 Sim Incompleto 3 Não
 2 Quimioterapia 1 Sim completo 2 Sim Incompleto 3 Não
 3 Radioterapia 1 Sim completo 2 Sim Incompleto 3 Não
 4 Braquiterapia 1 Sim completo 2 Sim Incompleto 3 Não
 5 Nenhum

AVALIAÇÃO RECIDIVA**RECIDIVA – Surgimento da doença após a resposta completa ao tratamento primário****51. Paciente teve recidiva da doença?**

- 1 Sim
 2 Não (*passse 59*)

52. Qual foi o tipo recidiva:

- 1 Local
 2 à distância (*passse 54*)

53. Recidiva local (regiões):

- 1 Vagina 1 Sim 2 Não
 2 Bexiga 1 Sim 2 Não
 3 Reto 1 Sim 2 Não
 4 Linfonodos pélvicos 1 Sim 2 Não
 5 Outro 1 Sim 2 Não _____
 _____ | | | |

Passse 55

Especifique

54. Recidiva à distância (regiões):

- 1 Pulmão 1 Sim 2 Não
 2 Cérebro 1 Sim 2 Não
 3 Peritônio 1 Sim 2 Não
 4 Linfonodo retroperitônio 1 Sim 2 Não
 5 Outro 1 Sim 2 Não _____
 _____ | | | |

Especifique

55. Data de recidiva

____/____/____ - Sem informação de dia/mês
 9999 - Sem informação de ano

56. Como foi detectada?

- | | |
|---------------------------------------|---|
| 1 Sinais e sintomas | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |
| 2. Exame ginecológico ou exame físico | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |
| 3. Papanicolaou ou citopatológico | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |
| 4 Biópsia/PAAF | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |
| 5 Exame de imagem | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |

Se no Item 1 a resposta for SIM siga, caso contrário passe 58

57. Quais os Sinais e sintomas?

- | | |
|-------------------------|--|
| 1. Dor abdominal | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |
| 2. Dor lombar | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |
| 3. Dor (em outro local) | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não _____
_____ ____
Especifique |
| 4. Náuseas e vômitos | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |
| 5. Dispneia | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |
| 6. Sangramento vaginal | 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não |

58. Tratamentos empregados:

- | | | | |
|-----------------|---|---|--------------------------------|
| 1 Cirurgia | 1 <input type="checkbox"/> Sim completo | 2 <input type="checkbox"/> Sim Incompleto | 3 <input type="checkbox"/> Não |
| 2 Quimioterapia | 1 <input type="checkbox"/> Sim completo | 2 <input type="checkbox"/> Sim Incompleto | 3 <input type="checkbox"/> Não |
| 3 Radioterapia | 1 <input type="checkbox"/> Sim completo | 2 <input type="checkbox"/> Sim Incompleto | 3 <input type="checkbox"/> Não |
| 4 Braquiterapia | 1 <input type="checkbox"/> Sim completo | 2 <input type="checkbox"/> Sim Incompleto | 3 <input type="checkbox"/> Não |
| 5 Nenhum | <input type="checkbox"/> | | |

ESTADO VITAL**59. Data da última consulta ou contato telefônico**

____/____/____
 99 - Sem informação de dia/mês
 9999 - Sem informação de ano

60. A paciente faleceu?

- 1 Sim 2 Não (**passa 63**)

61. Data do óbito:

____/____/____
 99 - Sem informação de dia/mês
 9999 - Sem informação de ano

62. Causa do óbito:1. Pela doença2. Outras causas: _____

Especifique

63. Data de preenchimento dessa ficha:

|_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

99 - Sem informação de dia/mês

9999 - Sem informação de ano

Obs: _____

Responsável pelo preenchimento:

Nome: _____

Assinatura: _____