

## **Título**

Perfil Sócio Demográfico e Clínico-Patológico das mulheres submetidas à histerectomia no Cariri: Rastreamento e Genotipagem de HPV.

## **Resumo**

O câncer do colo do útero é uma doença grave que pode levar ao óbito e está relacionada ao Papilomavírus Humano (HPV). Estimativas mundiais apontam aproximadamente 530 mil casos novos e 265 mil mortes pela doença ao ano. No mundo e no Brasil é a terceira causa de morte por câncer entre mulheres. No Ceará, a taxa de incidência de câncer do colo do útero estimada pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) para 2014 era de 20,27 casos para cada 100 mil mulheres, com registro de 930 casos. Para 2016, o INCA estimou taxas de 20,62 casos para cada 100mil mulheres, só no estado do Ceará. O presente projeto pretende dar continuidade a análise do perfil sócio demográfico, clínico-patológico e de hábitos de vida de mulheres submetidas à histerectomia em um hospital de referência na região do Cariri. Serão incluídas ao final 30 participantes, com idade igual ou superior a 18 anos, das quais serão coletadas dados sociodemográficos e de hábitos de vida, através de entrevista, e dados clínico-patológicos através de pesquisa em prontuário. Um espécime clínico será obtido de cada paciente logo após a histerectomia para detecção de HPV por hibridação *in situ*.

## **Palavras-chave**

Histerectomia; Epidemiologia; Câncer Cervical; HPV.

## **1. Introdução**

Papilomavírus humano (HPV) são vírus de cadeia dupla de DNA que pertencem à família Papillomaviridae, com tropismo para o epitélio escamoso. Mais de 120 tipos de HPV foram identificados e aproximadamente um terço desses infecta o epitélio escamoso do trato genital (1,2). Os tipos 16 e 18 causam mais de 70% dos cânceres cervicais ao redor do mundo e a maioria das lesões pré-cancerosas relacionadas ao HPV em outras partes do corpo (1,3).

Estudos no mundo comprovam que 80% das mulheres sexualmente ativas serão infectadas por um ou mais tipos de HPV em algum momento de suas vidas. Essa

percentagem pode ser ainda maior em homens. Estima-se que entre 25% e 50% da população feminina e 50% da população masculina mundial esteja infectada pelo HPV (7). No Brasil, em 2016, são esperados 16.340 casos novos, com um risco estimado de 15,85 casos a cada 100 mil mulheres. É a terceira localização primária de incidência e de mortalidade por câncer em mulheres no país, excluído pele não-melanoma. Em 2013, ocorreram 5.430 óbitos por esta neoplasia, representando uma taxa de mortalidade ajustada para a população mundial de 4,86 óbitos para cada 100 mil mulheres. A região Nordeste aparece em segundo lugar tanto na incidência quanto na mortalidade causada pelo câncer de colo do útero com 19,49/100 mil e 5,83/100 mil respectivamente. (8)

Câncer cervical aparece como segundo entre mulheres sendo o mais comum tipo de câncer, com aproximadamente 528.000 novos diagnósticos e mais de 250.000 mortes anualmente (4,5). Ademais, baixa idade ao primeiro intercurso sexual (< 16 anos), ter mais de um parceiro sexual, história de doença sexualmente transmissível (HIV, HSV-2, verruga genital, etc), alta paridade, raça negra, tabagismo, baixo nível socioeconômico, baixa higiene e uso de contraceptivos orais são, entre outros riscos, fatores associados ao câncer cervical. (4,6).

Na presente projeto, partimos da seguinte pergunta: Qual a relação entre o perfil sociodemográfico, clínico-patológico e de hábitos de vida no desenvolvimento do câncer de colo do útero?

## 2. Justificativa

Trabalhamos com a hipótese de que fatores sócios demográficos e de hábitos de vida tais como idade com que iniciou a atividade sexual, comportamento sexual, quantos filhos, comportamento de risco, grau de informação familiar (principalmente materno), acesso à saúde e nível socioeconômico são fortes preditores do desenvolvimento de câncer do colo do útero, quando relacionados à presença do HPV.

Desse modo, esta pesquisa é inovadora no que concerne à tentativa de elucidar quais são esses fatores de risco, presentes nas populações femininas do Cariri, que estão intimamente associados ao câncer cervical. Tendo, portanto, um papel social no manejo demográfico dessas mulheres, permitindo uma ampla investigação dos seus hábitos de vida, bem como dos determinantes que as cercam. Ademais, teremos condições de

elencar quais práticas culturais possam estar envolvidas nesse processo, mediando, assim, um possível debate sobre a relação dessa doença com os hábitos culturais.

Em síntese, sendo comprovada a nossa hipótese, os órgãos de saúde terão à sua disposição meios mais rápidos e efetivos para identificar tais populações femininas que estejam em vulnerabilidade para o desenvolvimento do câncer de colo do útero associado ao HPV, além disso, com esses dados em mãos, o Estado será capaz de traçar estratégias mais eficazes para prevenção, impactando diretamente na história natural do câncer cervical, e consequente redução da sua incidência e dos custos do seu tratamento, bem como do HPV. À vista disso, haverá uma possibilidade de melhoria na qualidade de vida das populações femininas em nossa região, assim como uma redução da mortalidade associada ao câncer de colo de útero.

### 3. Referencial teórico

A incidência de carcinoma cervical é substancialmente alta entre mulheres de baixo nível socioeconômico. Melhoria geral da situação socioeconômica e nível educacional da população tendem a ter um efeito positivo sobre o risco de câncer cervical alterando alguns fatores de risco conhecidos, tais como idade do casamento, paridade e comportamento acerca dos cuidados com a saúde (9). O impacto do conhecimento sobre o comportamento é complexo e uma variedade de fatores parecem influenciar as decisões de mulheres jovens, tais como a influência de suas mães, campanhas nas mídias de massa e histórico familiar de câncer genital (1). Disseminação adequada de informação e orientação de profissionais da saúde parecem ser elementos cruciais (1,10).

O analfabetismo é um fator de risco para o câncer de colo do útero, porque tem um efeito sobre a nutrição das mulheres, higiene pessoal, idade do casamento, paridade, escolha contraceptiva e um comportamento voltado a buscar, nas unidades de saúde, um atendimento adequado (11). Baixo conhecimento e atitude errada das mulheres eram questões recorrentes em programas de prevenção de câncer do colo do útero (PPCC). Baixa consciência e equívocos sobre o teste de triagem, os sintomas e etiologia do câncer cervical, levaria à não realização de teste de Papanicolaou. É bem aceito que o conhecimento e atitudes dos indivíduos se correlacionam com a busca de cuidados com

saúde (12,13). Uma simples intervenção educativa pode levar a uma melhora significativa no conhecimento sobre a saúde (14).

Observa-se que a idade precoce do início da atividade sexual permanece como fator de risco para infecção por HPV, pois sabemos que com o início mais precoce, teremos uma maior chance de aumentar o número de parceiros e, assim, aumentar também a chance de infecção por HPV de alto risco (15-17). Em outro estudo, elevada prevalência de Papanicolau anormal foi relacionada a idade precoce no casamento e alta paridade (9,18).

Idade e estado civil servem como importantes marcadores de risco de exposição ao HPV e outras infecções sexualmente transmissíveis. Ser solteira foi associada à presença de infecção pelo HPV de alto risco (HR-HPV). À semelhança do que foi relatado por pesquisadores de outros países, e provavelmente relacionada com a ausência de educação para a saúde sexual e métodos de proteção contra doenças sexualmente transmissíveis. O longo intervalo entre a infecção pelo HPV e ao desenvolvimento do câncer explica por que o carcinoma cervical uterino é mais comum em mulheres mais velhas e casadas (19,20).

Nesse sentido fica evidente a importância de relacionar o perfil sociodemográfico, clínico-patológico e de hábitos de vida com a prevalência de câncer de colo causado pelo HPV. Com isso pode-se identificar as populações vulneráveis e ampliar os mecanismos de prevenção contra o desenvolvimento de câncer de colo uterino causado pelo HPV. Além de contribuir tanto na qualidade de vida das mulheres quanto na redução da mortalidade.

## 4. Objetivos

### 4.1. Gerais:

Analisar o perfil sociodemográfico, clínico-patológico e de hábitos de vida de mulheres com o carcinoma cervical uterino submetidas à histerectomia em um Hospital de referência em Oncologia, da Região do Cariri, no Ceará.

### 4.2. Específicos:

- a) Analisar o perfil sócio-demográfico e de hábitos de vida de uma série de mulheres com carcinoma de colo uterino submetidas à histerectomia;
- b) Investigar o perfil clínico-patológico dos casos coletados;
- c) Investigar a prevalência do Papilomavírus Humano (HPV) em uma série de casos de carcinoma cervicais.

## 5. Metodologia

### 5.1. Sujeitos da pesquisa / Espécimes clínicos;

Serão constituídas de mulheres, maiores de 18 anos, diagnosticadas com carcinoma cervical uterino, que tenham sido encaminhadas para realização de exérese cirúrgica (histerectomia), total, parcial ou radical do útero no Centro de Oncologia do Hospital e Maternidade São Vicente de Paulo (HMSVP), localizado no município de Barbalha, Ceará. Os casos serão coletados pelo cirurgião responsável, membro da equipe de Cirurgia Oncológica do referido hospital. A respeito da amostragem, pretende-se incluir todas as pacientes submetidas à histerectomia parcial, total ou radical até que sejam totalizados trinta casos (n= 30). As amostras serão encaminhadas para o Laboratório de Biologia Molecular – LABIM, da Faculdade de Medicina do Cariri, Campus Barbalha, UFCA, para as abordagens propostas no presente projeto.

### 5.2. Coleta de dados:

Os dados sócios demográficos serão obtidos através de entrevista realizada antes da cirurgia e imediatamente após os esclarecimentos acerca da pesquisa, com a anuência da participante registrada pela assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) **(APÊNDICE A)**. Os dados clínico-patológicos serão obtidos através de consulta aos prontuários médicos e/ou por interpelação ao cirurgião responsável.

### 5.3. Critérios de inclusão/exclusão:

Serão incluídos no estudo somente os casos que atenderem aos seguintes critérios:

- a) Manifestar anuência em participar voluntariamente da pesquisa após os devidos esclarecimentos acerca dos aspectos e procedimentos relativos ao estudo;
- b) Apresentar idade igual ou superior a 18 anos;
- c) Estar em plenas condições mentais para decidir aceitar ou declinar de sua participação na pesquisa (autonomia plena);
- d) Ter sido diagnosticada com carcinoma cervical de qualquer estadiamento clínico ou patológico;
- e) Ser encaminhada para a histerectomia no referido centro de referência em oncologia
- f) Fragmento tecidual coletado dispor de, pelo menos, 70% de células malignas;

Os critérios de exclusão no estudo envolvem:

- a) Risco de comprometimento do exame histopatológico da rotina do serviço de saúde, em casos onde espécime extirpado seja pequeno;
- b) Desistência posterior, manifestada pela paciente, de participação no estudo;
- c) Indisponibilidade de tecido tumoral suficiente para os procedimentos histológicos.

#### 5.4. Coleta das Amostras:

Para a coleta dos casos no HMSVP, serão observadas as condições ideais de assepsia e preservação da qualidade do produto cirúrgico de forma a não prejudicar o serviço do patologista do hospital. De cada paciente serão coletados dois espécimes tumorais imediatamente após a ressecção da peça cirúrgica e antes desta última ser acondicionada em recipiente com conservante. Um membro da equipe da pesquisa devidamente treinado, com uso de bisturi, fará a ressecção de pequenos fragmentos da área tumoral, sendo acondicionado em frasco com formalina.

Os espécimes acondicionados em frascos com formalina serão encaminhados ao setor de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri para inclusão em bloco parafina e processamento em rotina histopatológica, através da qual o diagnóstico de carcinoma será confirmado. Os blocos de parafina serão catalogados e arquivados pela equipe de pesquisa para uso em ensaios de hibridação *in situ*.

#### 5.5. Hibridação *in situ* para HPV:

A hibridação *in situ* dirigida ao DNA de HPV será realizada por método cromogênico utilizando sondas Widespectrum HPV DNA probe biotinylated (Dako,

Glostrup, Denmark), que detecta os genótipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51 e 52. A detecção das sondas hibridadas será realizada através do sistema GenPoint™ tyramide signal amplification system (Dako, Glostrup, Denmark) e os procedimentos serão conduzidos de acordo com as recomendações do fabricante. Amostras de lesões intraepiteliais de alto grau (NIC-3) serão utilizadas como controles positivos de cada reação. Controles negativos serão obtidos pela omissão da sonda. Núcleos de células epiteliais exibindo sinais de marcação marrom ou preta, de forma pontual ou difusa, serão considerados positivos.

## 5.6. Análise histopatológica

Os casos submetidos à hibridação *in situ* serão avaliados pelo patologista da equipe. No que se refere à detecção de HPV por HIS, serão considerados positivos os casos que exibirem células tumorais com marcação nuclear. Também será feita uma pesquisa histopatológica para a presença de coilocitose.

## 5.7. Análise estatística;

As variáveis serão analisadas através do programa estatístico SPSS® 17.0. Os testes estatísticos a serem utilizados incluem o teste do quiquadrado ( $\chi^2$ ), teste exato de Fisher, teste de Mann-Withney, Correlação linear de Spearman e índice de concordância Kappa ( $\kappa$ ). Serão considerados estatisticamente significantes valores de  $p < 0,05$ . Os resultados serão apresentados em tabelas e gráficos criados com auxílio do programa estatístico supracitado e do programa Microsoft Excel® 2007.

## 5.8. Instituições e membros envolvidos

HMSVP

Dr. Adriano Gomes (cirurgião oncológico)

FAMED-UFCA

Prof. Marcos Antonio Pereira de Lima (coordenador do projeto)

Dr. Cláudio Gleidiston Lima da Silva (Patologista)

### 5.9. Infraestrutura da pesquisa;

Laboratório de Biologia Molecular – LABIM, da Faculdade de Medicina do Cariri, *Campus Barbalha*, UFCA.

- Armazenamento de amostras;
- Hibridação *in situ*;

Laboratório de Patologia:

- Processamento dos espécimes clínicos coletados com inclusão em parafina.

### 5.10. Aspectos éticos da pesquisa;

O presente projeto faz parte de outro intitulado: "Associação Do Vírus Epstein-Barr (EBV) Com O Carcinoma Cervical: Investigação De Uma Série De Casos Procedentes Da Região Do Cariri, Estado Do Ceará", o qual já foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, da Universidade Federal do Cariri, através da Plataforma Brasil da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde (CONEP/CNS/MS), sob o **Parecer Nº: 1.308.871 (Anexo A)**

Não obstante, todas as participantes do estudo serão informadas previamente quanto à natureza da pesquisa, do sigilo, da confidencialidade, do caráter facultativo de participação sem prejuízos quanto à assistência prestada na unidade de saúde em que se encontra e do direito de obter informações posteriores, bem como, de se retirar a qualquer momento do estudo. O estudo não prevê nenhum tipo de ressarcimento considerando que não haverá nenhum ônus adicional para as participantes da pesquisa. Ademais, será apresentado um termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE (**APÊNDICE A**), o qual deverá ser assinado em duas vias pelo sujeito ou responsável e o pesquisador. Destarte, este projeto está de acordo com a resolução Nº466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que diz respeito às pesquisas envolvendo seres humanos.

### 5.11. Riscos da pesquisa.

A metodologia acima descrita não oferece riscos à saúde dos sujeitos da pesquisa, considerando que os espécimes clínicos serão obtidos após a retirada cirúrgica do tumor realizada pelo cirurgião do hospital. De forma que, os riscos estão ligados



exclusivamente ao ato cirúrgico que o indivíduo, sob orientação médica, será submetido.

## 6. Modalidades de bolsa

PIBIC

## 7. Cronograma de atividades

<b>BOLSISTA 1</b>	
<b>MODALIDADE:</b> PIBIC	
<b>OBJETIVOS:</b> 1) Atuar como ator ativo nas coletas dos casos clínicos, participando da histerectomias juntamente com o cirurgião-colaborador para coleta da amostra tumoral, bem como aplicar o questionário para cada paciente com intuito de investigar o seu perfil sócio-demográfico e seus hábitos de vida; 2) Ser mediador entre a relação professor-orientador e colaboradores, de forma a conduzir a perfeita execução deste projeto; 3) Promover, como colaborador, a confecção das lâminas junto com o patologista de cada caso investigado, bem como analisá-las; 4) Realizar às técnicas adequadas para identificação do HPV em cada caso. 5) Ser autor do projeto final.	
<b>MÊS</b>	<b>ATIVIDADE</b>
1	Reunião com o orientador e início do treinamento com o patologista
2	Início da coleta dos casos e prosseguimento ao treinamento com o patologista
3	Fase final de treinamento com o patologista, reunião com o orientador e início da análise das lâminas de cada caso coletado.
4	Estudo das lâminas e reunião com o orientador

5	Estudo das lâminas e reunião com o orientador
6	Estudo das lâminas e início da elaboração da pesquisa
7	Análise das lâminas e prosseguimento à elaboração da pesquisa
8	Reunião com o orientador, estudo das lâminas, elaboração da pesquisa e início da análise dos dados.
9	Reunião com o orientador, dando continuidade ao estudo das lâminas, à elaboração de manuscrito e à análise dos dados.
10	Término da análise dos dados, reunião com o orientador e fase final da elaboração de artigo
11	Término da elaboração de artigo, reunião com o orientador e envio do relatório final ao PIBIC
12	Apresentação da Pesquisa em encontro de iniciação científica

## 8. Resultados esperados e impactos

Temos como objetivo alcançar o número total de 30 participantes para conclusão desta pesquisa, destacamos que já foram coletados até o atual momento os seguintes casos:

**1º caso:** E.N.S, 54 anos, professora, procedente de Brejo Santo, branca, casada, com menarca aos 12 anos, sem uso de contraceptivos, coitarca aos 18 anos, G2/P2/A0, primeira gestação aos 27 anos, não tabagista, com parceiro sexual fixo, apresentando carcinoma espinocelular, localizado em região lateral direita do colo uterino, NIC III..

**2º caso:** M.S.V, 43 anos, do Lar, procedente de Abaiara, branca, casada, menarca aos 15 anos, sem uso de contraceptivos, coitarca aos 18 anos, G1/P1/A0, primeira gestação aos 27 anos, não tabagista, com parceiro sexual fixo, apresentando carcinoma espinocelular, localizado em região posterior do colo do útero, NIC III.

**3º caso:** E.A.S, 37 anos, secretária do Lar, procedente de Barbalha, mulata, casada, menarca aos 14 anos, em uso de contraceptivo oral por tempo indefinido, coitarca aos

15 anos, G2/P2/A0, primeira gestação aos 16 anos, tabagista com consumo de 1 maço/mês por 10 anos, parceiro sexual fixo, apresentando carcinoma espinocelular, em região póstero-lateral esquerda do colo uterino, NIC III.

**4º caso:** L.A.J, 58 anos, do Lar, procedente de Juazeiro do Norte, mulata, viúva, menarca aos 13 anos, em uso de contraceptivo oral nos últimos 3 anos, G8/P6/A2, primeira gestação aos 17 anos, tabagista com consumo médio de 12 maços/mês por 40 anos, parceiro sexual fixo, apresentando carcinoma epidermóide moderadamente diferenciado e invasivo, localizado em região posterior do colo do útero, NIC III.

**5º caso:** M.J.S.M., 60 anos, do lar, procedente de Juazeiro do Norte, branca viúva, menarca aos 10 anos, história de uso de contraceptivo oral por 6 meses, coitar aos 20 anos, G7/P6/A1, primeira gestação aos 17 anos, tabagista (cigarro artesanal), lesão localizada região lateral esquerda, NIC3. Laudo histopatológico após histerectomia apresentando carcinoma epidermóide.

**6º caso:** M.K.F.A., 34 anos, agricultura, procedente de Assaré, mulata, solteira, menarca aos 12, uso de contraceptivo oral por 4 anos, coitar aos 20 anos, G1P1A0, primeira gestação aos 20ª nos, não tabagista, único parceiro, lesão na região posterior, NIC3. Laudo histopatológico após histerectomia apresentando carcinoma epidermóide

Como grande obstáculo ao andamento desta pesquisa esteve à queda na quantidade de histerectomias feitas no Hospital Maternidade São Vicente de Paulo. Em grande parte, este fato decorreu-se devido a problemas burocráticos pelos quais a instituição enfrentou no decorrer do ano de 2016. Felizmente, tais problemas vêm sendo solucionados, de modo que há uma tendência a retomada da realização desse procedimento o que, por sua vez, permitirá o alcance do número total de casos para finalização deste trabalho. Ademais, temos como meta firmar parceria com mais um cirurgião-colaborador, visando ampliar a possibilidade de coletas na referida instituição.

Paralelamente à coleta de casos e aos preparos feitos com cada amostra, foi publicada, na revista *Gynecologic Oncology*, ISSN: 0090-8258, Impact Factor: 4.198 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29021084>), uma meta-análise envolvendo a esta temática, tendo como título: *Association between Epstein-Barr Virus (EBV) and*

***cervical carcinoma: a meta-analysis***, na qual se observou uma crescente prevalência do vírus EBV em relação ao grau de diferenciação das lesões de colo de útero, ao passo que, quanto maior o fosse o grau desta última, maior era a prevalência deste vírus. Além disso, observou-se que o vírus EBV muito provavelmente apresenta relação direta com a incidência do câncer de colo uterino. Também é importante ressaltar a intrínseca relação com o vírus HPV, um dos principais agentes etiológicos na gênese neoplásica do colo uterino.

Vale mencionar que o projeto faz parte das linhas de pesquisa do mestrado em Ciências da Saúde – UFCA. Ademais, com vistas à angariar fomento, também foi submetido, em novembro de 2018, ao Chamada Pública nº2 – serrapilheira.

Portanto, é primordial a persistência deste projeto de modo a permitir uma ampla investigação dessas mulheres submetidas à histerectomia em nossa região, o que culminará em resultados de forte impacto para a sociedade que possibilitarão a identificação rápida e objetiva destas populações femininas que estejam vulneráveis ao desenvolvimento de câncer de colo do útero associado ao HPV. Ademais, tais perfis de risco estarão disponíveis para serem utilizados como subsídio para implementação de estratégias eficazes de prevenção do câncer cervical e consequente redução dos custos para o seu tratamento.

## Referências

- 1.Saule R, Miccoli S, Unim B, et al; Validation of a questionnaire for Young women to assess knowledge, attitudes and behavior towards cervical screening and vaccination against HPV in Italy, *Epidemiology Biostatistics and Public Health* - 2014, Volume 11, Number 2
- 2.de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324(1):17-27
- 3.Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 369:1861-8.

4. Yilmazel G, Duman NB, et al; Knowledge, Attitudes and Beliefs about Cervical Cancer and Human Papilloma Virus Vaccination with Related Factors in Turkish University Students; *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (8), 3699-3704
5. Mgomella G, Chikamata D, Lucas E, et al (2012). Prevention of cervical cancer through screening using visual inspection with acetic acid (VIA) and treatment with cryotherapy. A demonstration project in six African countries: Malawi, Madagascar, Nigeria, Uganda, the United Republic of Tanzania, and Zambia. World Health Organization 2012. p:1-40
6. Guner H and Taskiran C (2007). Cervical cancer epidemiology and human papillomavirus. *Turkish J Gynecol Oncol*, 4, 11-19.
7. INCA-  
[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo\\_uterio/hpv-cancer-perguntas-mais-frequentes](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/hpv-cancer-perguntas-mais-frequentes)
8. INCA- NSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativa 2016. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015
9. Shahid M, Kazmi SU, Rehman A, Ainnuddin J, Furqan S, Nazeer S. Cervical cancer screening and HPV genotypic distribution among asymptomatic patients of Karachi Pakistan. *Pak J Med Sci* 2015; 31(3):493-498.
10. Donati S, Giambi C, Declich S, et al. Knowledge, attitude and practice in primary and secondary cervical cancer prevention among young adult Italian women. *Vaccine* 2012; 30 (12):2075-82
11. Das CM, Shah N, Ghorri I, et al; Prevalence and Risk Factors for Cervical Intraepithelial Neoplasia in Patients attending Gynecological Outpatient Department of Tertiary Care Hospital; *JLUMHS JANUARY-APRIL 2013; Vol 12: No. 01*
12. Bayrami R, Taghipour A, Ebrahimipour H; Challenges of Providing Cervical Cancer Prevention Programs In Iran: A Qualitative Study; *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (23), 10071-10077
13. Birhanu Z, Abdissa A, Belachew T, et al (2012). Health seeking behavior for cervical cancer in Ethiopia: a qualitative study. *Int J Equity Health*, 11, 83-90.
14. Sossauer G, Zbinden M, Tebeu PM, Fosso GK, Untiet S, et al. (2014) Impact of an Educational Intervention on Women's Knowledge and Acceptability of Human Pa

pillomavirus Self-Sampling: A Randomized Controlled Trial in Cameroon. PLoS ONE 9(10): e109788. doi: 10.1371/journal.pone.0109788

15. Roteli-martins, Cecília Maria et al . Associação entre idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro. Rev. Bras. Ginecol. Obstet., Rio de Janeiro , v. 29, n. 11, p. 580-587, Nov. 2007

16. V, et al. Factors predicting intermediate endpoint of cervical cancer and exposure to human papillomavirus (HPV) infections in young women screened as potential targets for prophylactic HPV vaccination in south of Brazil. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006;124(1):110-8.

17. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powel K, Jay N, Hanson E, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. JAMA. 2001;285(23):2995-3002

18. Kritpetcharat O, Wutichouy W, Sirijaichingkul S, Kritpetcharat P. Comparison of Pap Smear Screening Results between Akha Hill Tribe and Urban Women in Chiang Rai Province, Thailand. Asian Pac J Cancer Preven. 2012;13(11):5501-5504.

19. SULLCAHUAMAN-ALLENDE, Yasser et al . Características sociodemográficas de mujeres peruanas con virus papiloma humano detectado por PCR-RFLP. Rev Peru Med Exp Salud Publica, Lima , v. 32, n. 3, p. 509-514, Sept. 2015

20. Kahn JA, Lan D, Kahn RS. Sociodemographic factors associated with high-risk human papillomavirus infection. Obstet Gynecol. 2007;110(1):87-95.

## 9. APENDICE A

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Grupo I)

**Pesquisador responsável:** Marcos Antonio Pereira de Lima

**Contato:** (88) 9 8812-2688

**Pesquisador co-responsável:** Dr. Adriano Gomes Barbosa

**Contato:** (88) 9 9965-9008

**Instituição:** Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Cariri – UFCA

**Título da Pesquisa:** ASSOCIAÇÃO DO VÍRUS EPSTEIN-BARR (EBV) COM O CARCINOMA CERVICAL: INVESTIGAÇÃO DE UMA SÉRIE DE CASOS PROCEDENTES DA REGIÃO DO CARIRI, ESTADO DO CEARÁ.

A Senhora está sendo convidada a participar voluntariamente de uma pesquisa que está sendo organizada por professores da Faculdade de Medicina da UFCA. **Objetivo:** O objetivo desta pesquisa é estudar o papel de dois vírus nos cânceres de colo do útero, um deles é chamado de Vírus Epstein-Barr (EBV) e o outro de Papilomavírus humano (HPV). **Procedimentos:** Durante a cirurgia que a senhora será submetida, por indicação do(a) médico(a) que lhe acompanha, teremos de coletar dois fragmentos (pequenos pedaços de tecido) do tumor que será retirado pelo cirurgião. A retirada desse fragmento não irá lhe causar nenhum mal, pois o tumor já estará fora de seu corpo. Também não irá interferir nos exames a serem realizados. Nos laboratórios da Faculdade de Medicina, utilizaremos um dos fragmentos para realização das seguintes técnicas laboratoriais: **a)** hibridação *in situ*, uma técnica que analisa material genético, neste caso para verificar se há presença de um dos referidos vírus; e **b)** imuno-histoquímica, uma técnica que pesquisa a presença de proteínas específicas, neste caso proteínas produzidas pelas células humanas associadas ao surgimento de cânceres, com a finalidade de classificar o câncer baseado na presença ou ausência destas proteínas também chamadas de marcadores tumorais. O outro fragmento será submetido à extração de DNA, então poderemos procurar os vírus e alterações no DNA através de técnicas de genética molecular chamadas de Reação em cadeia da polimerase (PCR). Também precisaremos coletar algumas informações em seu prontuário médico. **Desconfortos e Riscos da pesquisa:** Esta pesquisa oferece riscos mínimos para a Senhora, tendo em vista que a coleta será feita no tumor que já estará fora de seu corpo. **Benefícios:** Esta pesquisa provavelmente não trará benefícios diretos para a Senhora, mas pode ajudar a muitas outras pessoas no futuro, pois conhecendo melhor os fatores envolvidos no desenvolvimento de câncer do útero novos tratamentos, diagnósticos e medidas de prevenção podem ser desenvolvidos, ajudando muitas mulheres. Mesmo assim, **Sigilo das informações:** Ressaltamos também que todas as informações que a Senhora prestar durante a entrevista serão mantidas em sigilo. Sua identidade não será divulgada. Somente os pesquisadores envolvidos nesta pesquisa terão acesso a suas informações. **Direitos do participante:** Ressaltamos que a Senhora tem plena liberdade para recusar-se a participar desta pesquisa ou pode,

ainda, retirar sua autorização, em qualquer momento da pesquisa, sem qualquer tipo de prejuízo para sua pessoa ou no atendimento que recebe neste serviço de saúde. Para isso, a Senhora pode entrar em contato com os pesquisadores responsáveis através dos telefones indicados no início deste termo. A Senhora receberá uma via deste termo que deverá ser assinado por um pesquisador da nossa equipe. É importante deixar claro que, caso venha sofrer algum dano (físico, moral, emocional, psicológico, espiritual), comprovadamente causado por esta pesquisa, ou que a pesquisa venha a violar seus direitos, a Senhora pode recorrer à justiça por indenização. **Ressarcimento financeiro:** Como a Senhora não terá nenhuma despesa com sua participação nesta pesquisa, o presente projeto de pesquisa não prevê nenhum tipo de compensação financeira. **Comitê de Ética em Pesquisa:** Se a Senhora, ou algum familiar, tiver qualquer dúvida ou perguntas relativas a esse estudo ou aos seus direitos e questões éticas no que diz respeito a sua participação, pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Cariri. Endereço: Rua Divino Salvador, 284, térreo. Telefone: (88)3312-5006. Email: [cep@ufca.edu.br](mailto:cep@ufca.edu.br).

Nome do participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/ Telefone( ) \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura do Pesquisador: \_\_\_\_\_



#### (ANEXO 1)

### PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
CARIRI - FMUF



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ASSOCIAÇÃO DO VÍRUS EPSTEIN-BARR (EBV) COM O CARCINOMA CERVICAL: INVESTIGAÇÃO DE UMA SÉRIE DE CASOS PROCEDENTES DA REGIÃO DO CARIRI, ESTADO DO CEARÁ.

**Pesquisador:** MARCOS ANTONIO PEREIRA DE LIMA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 49038415.3.0000.5698

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DO CARIRI-UFCA

**Patrocinador Principal:** FUNDAÇÃO CEARENSE DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.308.871



