

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

LIANNA MARTHA SOARES MENDES

CARCINOMA DE COLO UTERINO EM MULHERES DE 20-29 ANOS:  
QUALIDADE DO RASTREAMENTO, CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS,  
EXPRESSÃO DE MARCADORES DE MALIGNIDADE E SOBREVIDA DAS  
PACIENTES.

Orientadora: Profa. Dra. Fabiana Pirani Carneiro

BRASÍLIA/2018

LIANNA MARTHA SOARES MENDES

CARCINOMA DE COLO UTERINO EM MULHERES DE 20-29 ANOS:  
QUALIDADE DO RASTREAMENTO, CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS,  
EXPRESSÃO DE MARCADORES DE MALIGNIDADE E SOBREVIVÊNCIA DAS  
PACIENTES.

Tese apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Médicas da  
Faculdade de Medicina da Universidade de  
Brasília, para a obtenção do grau de Doutor  
em Ciências Médicas.

Orientadora: Profa. Dra. Fabiana Pirani Carneiro

BANCA EXAMINADORA

Fabiana Pirani Carneiro – Presidente  
Universidade de Brasília

Rosângela Vieira de Andrade- Membro Externo  
Universidade Católica de Brasília

Selma Aparecida Souza Kuckelhaus- Membro Interno  
Universidade de Brasília

Leonora Maciel de Souza Vianna - Membro interno

Universidade de Brasília  
Andrea Barretto Motoyama - Suplente  
Universidade de Brasília

BRASÍLIA/2018

Aos meus pais, que são a luz e o alicerce do meu caminho.  
Às minhas filhas, que são a razão da caminhada.

## AGRADECIMENTOS

Para chegar até aqui, Deus me enviou muitos anjos para me fortalecer, me ensinar e me incentivar a prosseguir. Por isso, inicio agradecendo a Ele que sempre me abençoa e me protege, me perdoa e me ensina, com amor e compaixão.

Agradeço aos meus pais que, com seus exemplos de vida e com seu amor, me fazem florescer em busca de ser uma pessoa melhor, para que eles sintam orgulho e vejam que os seus esforços valeram a pena.

Agradeço às minhas filhas Tarsila e Clarice, amores da minha vida, que despertam em mim uma força capaz de superar qualquer obstáculo. Espero ser para vocês um exemplo, da mesma forma que os meus pais são para mim. Agradeço também ao meu sobrinho amado Nicholas, que mesmo com uma passagem tão breve neste mundo, trouxe amor e plenitude às nossas vidas e viverá eternamente em nossos corações. Titia Dinda lhe ama para sempre!

Agradeço ao meu amor Alexandre pela presença nos momentos difíceis, pelo zelo de todas as horas e pela alegria de tê-lo em minha vida. Você torna o meu caminho muito mais doce e feliz.

Agradeço aos meus primos queridos José Gil e Lúcia, que me acolheram e me ajudaram nos meus dias em Brasília, desde o meu primeiro momento aqui, ainda na Residência Médica.

Agradeço à Dra. Fabiana, minha orientadora, pela confiança e dedicação, e a todos os professores e funcionários da UnB, que fizeram desta jornada uma deliciosa experiência de aprendizado e crescimento.

Agradeço ao Hospital São Marcos e a todos os funcionários do Laboratório de Anatomia Patológica e Citologia LIPPI, em especial à Dra. Jerúsia Ibiapina, que permitiram minha pesquisa e me acolheram com muito carinho e respeito em toda essa trajetória.

Agradeço às minhas amigas e parceiras de trabalho Ana Maria Veloso e Ana Maria Rebelo por permitirem que eu me ausentasse nos vários momentos em que precisei ir à Brasília e por me encorajarem nos momentos em que fraquejei. À Ana Rebelo também agradeço pela ajuda na análise imuno-histoquímica.

Agradeço à UFPI, lugar onde me formei e onde sou docente, por, dentro do possível, me permitir ir à Brasília para cursar as disciplinas do Doutorado. À UFPI também agradeço pelo apoio nas análises estatísticas que me foi dado pela Instituição, através do Núcleo de Apoio Estatístico à Pesquisa – NAEP - na pessoa do Prof. Tito Lívio da Cunha Lopes, que foi de fundamental importância em alguns ajustes na análise estatística.

E a todos os familiares e amigos, que me apoiam e ficam felizes com esta conquista, meu eterno agradecimento!

## SUMÁRIO

<b>1- INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2- REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>4</b>
2.1- ANATOMIA E HISTOLOGIA DO COLO UTERINO.....	4
2.2- ETIOPATOGENESE DO CÂNCER DE COLO UTERINO.....	7
2.3- LESÕES PRECURSORAS.....	10
2.4- CARCINOMA INVASIVO DE COLO UTERINO – TIPOS HISTOLÓGICOS, GRADAÇÃO E ESTADIAMENTO.....	12
2.5- EPIDEMIOLOGIA DO CARCINOMA INVASIVO DE COLO UTERINO.....	15
2.6- PREVENÇÃO DO CÂNCER DE COLO UTERINO.....	18
2.7- BIOMARCADORES DE PROGNÓSTICO.....	23
<b>3- JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>25</b>
<b>4- OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
<b>5- PACIENTES E MÉTODOS .....</b>	<b>27</b>
5.1- TIPO DE ESTUDO E LOCAL DE REALIZAÇÃO.....	27
5.2- PACIENTES E TAMANHO AMOSTRAL.....	27
5.3- COLETA DE DADOS EPIDEMIOLÓGICOS, DADOS CLÍNICOS, DADOS ANATOMOPATOLÓGICOS E DE SOBREVIDA EM 2 ANOS.....	29
5.4- ESTUDO IMUNO-HISTOQUÍMICO.....	31
5.5- ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
5.6- ASPECTOS ÉTICOS.....	33
<b>6- RESULTADOS.....</b>	<b>35</b>

6.1- PERFIL EPIDEMIOLÓGICO.....	35
6.2- DADOS CLÍNICOS, DADOS ANATOMOPATOLÓGICOS E SOBREVIDA..	37
6.3- ESTUDO IMUNO-HISTOQUÍMICO DE MARCADORES DE PROGNÓSTICO.....	39
6.4- SOBREVIDA EM 2 ANOS.....	44
6.5- ADESÃO E QUALIDADE DO RASTREAMENTO.....	45
<b>7- DISCUSSÃO .....</b>	<b>46</b>
7.1- PERFIL EPIDEMIOLÓGICO.....	46
7.2- DADOS CLÍNICOS, DADOS ANATOMOPATOLÓGICOS E SOBREVIDA..	47
7.3- ESTUDO IMUNO-HISTOQUÍMICO DE MARCADORES DE PROGNÓSTICO.....	48
7.4- SOBREVIDA EM 2 ANOS.....	48
7.5- ADESÃO E QUALIDADE DO RASTREAMENTO.....	49
7.6- LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS.....	50
<b>8- CONCLUSÕES .....</b>	<b>52</b>
<b>9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>53</b>
<b>10- ANEXOS .....</b>	<b>63</b>
ANEXO 1 – TÉCNICA DE IMUNO-HISTOQUÍMICA ADOTADA NO PRESENTE ESTUDO.....	64
ANEXO 2 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNB.....	68

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Ilustração de um útero. A maior parte do órgão é constituída pelo corpo (2/3 superiores), que se continua com o colo uterino (1/3 inferior).....04
- Figura 2: Ectocérvice do colo do útero de mulher adulta após fixação em solução de formaldeído a 4%. Evidencia-se orifício externo em fenda (seta vermelha).....05
- Figura 3: Corte longitudinal de útero de mulher adulta após fixação em solução de formaldeído a 4%. Observa-se, em vermelho, ectocérvice, em azul endocérvice (canal endocervical), em verde istmo e em laranja endométrio (cavidade endometrial).....05
- Figura 4: Fotomicrografia de colo uterino de mulher adulta com Cervicite Crônica Inespecífica. Observa-se, em azul, epitélio endocervical, em vermelho JEC funcional com metaplasia escamosa imatura e em verde epitélio ectocervical. As setas mostram infiltrado inflamatório crônico difuso. Aumento de 100x e coloração H&E.....06
- Figura 5: Ilustração mostrando os pontos de ação das proteínas virais E6 e E7 que desregulam do ciclo celular.....09
- Figura 6: Ilustração mostrando as diferenças morfológicas entre LIEBG e LIEAG e a relação entre elas e a infecção por HPV de baixo risco e de alto risco.....11
- Figura 7: Classificação das lesões precursoras com base nas alterações histopatológicas do epitélio escamoso e o tratamento de cada uma delas.....12



Figura 8: Fotomicrografias de casos de CECCU de acordo com a Gradação das lesões. G1 composto por células escamosas bem diferenciadas, G2 composto por células moderadamente diferenciadas e G3 composto por células pouco diferenciadas. Aumento de 100x e coloração H&E.....14

Figura 9: Tendências de taxas de mortalidade por câncer de colo do útero ajustadas no Brasil e regiões, de 2003 a 2012. Percebe-se que na região Norte ocorreu aumento na taxa de mortalidade entre os anos de 2003 e 2012. E na região Nordeste, embora a taxa de mortalidade tenha diminuído entre 2003 e 2010, de 2010 a 2012, observa-se tendência de aumento. APC = mudança de porcentagem anual; p = valor de p.....16

Figura 10: Tendências de taxas de mortalidade por câncer do colo do útero ajustadas no Brasil e regiões a partir de 2003 até 2012, por faixas etárias. Observa-se que, embora tenha acontecido uma diminuição na taxa de mortalidade nas faixas etárias de 40 anos ou mais, não houve mudança significativa em tal taxa nas faixas etárias menores de 40 anos. Rate = taxa de mortalidade média ajustada no período; APC = mudança de porcentagem anual; p = valor p.....17

Figura 11: Ilustração mostrando as etapas da coleta do material para exame de Papanicolaou. Na etapa 1, observa-se a passagem do espéculo para inspeção visual do colo uterino e para iniciar a coleta. Na etapa 2, observa-se a coleta, que se faz com espátula de Ayre e com a escova cervical, utilizadas, respectivamente para coleta de amostra da ectocérvice e da endocérvice. No exame de Papanicolaou convencional, faz-se a etapa 3, distendendo-se o material na lâmina, com uma parte da lâmina sendo usada para distender a escova cervical e outra parte para a distender a espátula de Ayre. No exame de Papanicolaou em meio líquido, faz-se a etapa 4, onde o material coletado pela espátula e pela escova é “lavado” no meio líquido utilizado pela técnica.....20

Figura 12: Fluxograma do Desenho do Estudo e do tamanho amostral em cada uma de suas etapas.....	27
Figura 13: Distribuição dos casos de CECCU diagnosticados no HSM no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015 de acordo com a faixa etária.....	35
Figura 14: Expressão Imuno-histoquímica da IMP3 no controle negativo (epitélio ectocervical normal) e no controle positivo (câncer gástrico) e em pacientes com CECCU. Ninhos tumorais foram observados através de coloração imuno-histoquímica para IMP3.....	40
Figura 15: Expressão Imuno-histoquímica de SOX4 no controle negativo (epitélio endocervical normal) e no controle positivo (glândulas mamárias) e em pacientes com CECCU. Ninhos tumorais foram observados através de coloração imuno-histoquímica para SOX4.....	43
Figura 16: Curva de Sobrevida de Kaplan-Meier das pacientes com CECCU da faixa etária de 20 a 29 anos (Vermelho) e de 30 anos ou mais (Azul) diagnosticadas entre janeiro de 2010 e dezembro de 2015 no HSM de Teresina.....	44

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Taxas brutas de mortalidade por câncer de colo uterino, por 100.000 mulheres, pelas unidades da federação do Brasil, entre 2014 e 2015.....	18
Tabela 2: Estadiamento do Carcinoma de Colo Uterino pelo Sistema FIGO e pelo TNM da AJCC.....	31
Tabela 3: Dados epidemiológicos das pacientes diagnosticadas com CECCU de janeiro de 2010 a dezembro de 2015 no HSM de Teresina.....	37
Tabela 4: Dados clínicos e anatomopatológicos, sobrevida em 2 anos e biomarcadores de prognóstico de pacientes diagnosticadas com CECCU de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2015 no HSM de Teresina.....	38
Tabela 5: Dados clínicos e anatomopatológicos de pacientes diagnosticadas com CECCU de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2015 no HSM de Teresina de acordo com o grupo etário.....	39
Tabela 6: Frequência da expressão imuno-histoquímica da proteína IMP3 em pacientes diagnosticadas com CECCU de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2015, no HSM de Teresina, de acordo com o grupo etário.....	41
Tabela 7: Frequência da expressão imuno-histoquímica da proteína SOX4 em pacientes diagnosticadas com CECCU, de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2015, no HSM de Teresina, de acordo com o grupo etário.....	42

Tabela 8: Adesão ao PNCCC entre pacientes diagnosticadas com CECCU de janeiro de 2010 a dezembro de 2015 no HSM de Teresina, de acordo com a faixa etária.....45

## LISTA DE ABREVIACÕES

AJCC – American Joint Committee on Cancer  
CECCU – Carcinoma de Células Escamosas do Colo Uterino  
E - Região Codificadora Precoce  
FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia  
HSM – Hospital São Marcos  
HPV – Human Papiloma Virus  
ISGYP – International Society of Gynecological Pathologists  
JEC – Junção Escamocolunar  
L - Região Codificadora Tardia  
LCR- Longa Região Controladora  
LIEAG - Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau  
LIEBG – Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau  
NIC – Neoplasia Intraepitelial Cervical  
OMS - Organização Mundial de Saúde  
PNCCC - Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo  
SCCC – Squamous Cell Carcinoma of the Cervix  
SIM – Sistema de Informação de Mortalidade do Ministério da Saúde  
SISCOLO - Sistema de Informação do Câncer de Colo do Útero  
SUS – Sistema Único de Saúde  
ZT- Zona de Transformação

## RESUMO

**OBJETIVOS:** Avaliar a qualidade do rastreamento, características clínicas e anatomopatológicas, expressão de marcadores de malignidade e sobrevida entre pacientes diagnosticadas com Carcinoma de Células Escamosas de Colo Uterino (CECCU) na faixa etária de 20 a 29 anos e de 30 anos ou mais. **PACIENTES E MÉTODOS:** O estudo observou retrospectivamente todas as pacientes diagnosticadas com CECCU no Hospital São Marcos de Teresina (HSM) de janeiro de 2010 a dezembro de 2015. Coletou-se dados epidemiológicos, dados clínicos e anatomopatológicos no sistema do HSM, no Sistema de Informação do Câncer de Colo do Útero (SISCOLO) e no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e dividiu-se as pacientes em dois grupos etários: de 20 a 29 anos e de 30 anos ou mais. Após isso, fez-se uma seleção dos blocos de parafina de pacientes de ambos os grupos etários e procedeu-se a análise imunohistoquímica. Comparou-se todos os dados coletados dos dois grupos etários para definir se houve diferença estatística. **RESULTADOS:** Observou-se baixa adesão ao Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo (PNCCC) em ambas as faixas etárias, com a maioria dos diagnósticos de CECCU sendo feito em estágios avançados da doença. Quando avaliamos a expressão de IMP3 e SOX4, observamos que não houve diferença entre os grupos. Foi feita análise de sobrevida pelo Método Kaplan-Meier ( $p=0,2021$ ) e por Regressão de Cox (Hazard ratio=0,6377) e não houve diferença de sobrevida entre os grupos. **CONCLUSÃO:** O perfil epidemiológico, as características clínicas e anatomopatológicas, a expressão de marcadores de malignidade, a sobrevida em 2 anos e a adesão ao PNCCC são semelhantes entre as pacientes com CECCU nas faixas etárias estudadas, o que leva a crer que o CECCU em pacientes de 20 a 29 anos não apresenta um comportamento mais agressivo do que em mulheres com 30 anos ou mais. A doença é diagnosticada, em ambos os grupos etários, frequentemente já em estágios avançados e a adesão ao programa é baixa, indicando que o PNCCC precisa ser melhorado.

## ABSTRACT

**AIMS:** To compare the profile of subjects with squamous cell carcinoma of the cervix (SCCC) between 20-29-years of age with those of 30 years of age or older group by analyzing screening adherence, Survival analysis and anatomopathological data of patients. In addition, IMP3 and SOX4 histopathological expression. **METHODS:** This study retrospectively observed patients who were diagnosed with SCCC from January 2010 to December 2015. Patients who were between 20 and 29 years of age were assigned to group I, whereas patients who were 30 years of age or older were assigned to group II. Patients' screening adherence, Survival and pathological data related to disease staging were collected and an immunohistochemical analysis of based on the IMP3 and SOX4 biomarkers were performed. The two groups were compared to ascertain significant differences. **RESULTS:** Most of 737 women were diagnosed with tumors at an advanced stage and only 184 women (25%) participated in the screening program. When we compared group I to group II, there were no prognostic parameters with significant difference. **CONCLUSIONS:** Many of the cases that were diagnosed in the 20-29-year age group were already in advanced stages. We believe that the probable cause of the early onset of cervical cancer was failure to screen patients, since the results indicate that the SCCC in such age group does not present a more aggressive behavior than in women 30 years old or more.

## 1- INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é um importante problema de saúde pública, sendo o segundo tipo de câncer mais frequente entre as mulheres de países em desenvolvimento, com mais de 80% desses casos ocorrendo em tais países (1). No Brasil, a estimativa para 2018 é de 16.370 novos casos, sendo o carcinoma de colo uterino o terceiro tumor mais frequente entre as mulheres, atrás dos carcinomas de mama e colorretal, e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no país (2).

Inúmeros países vem adotando estratégias de prevenção pautadas no rastreamento cervical, através de exame Papanicolaou(3–6). Na Inglaterra, país desenvolvido que possui um eficiente programa de rastreamento, observa-se que, além da redução das taxas de incidência e mortalidade, a implantação do programa proporcionou um diagnóstico precoce dos carcinomas, fazendo com que o pico de incidência da doença se deslocasse da faixa-etária de 35-49 anos para a de 25-34 anos em 10 anos pós-implantação, com carcinomas sendo, na maioria dos casos, diagnosticados ainda em estágio de microinvasão (7–9). No Brasil, apesar da implantação do programa de rastreamento (PNCCC) ter trazido redução da taxa de mortalidade por melhorar o diagnóstico e estabelecer protocolo para a oferta de tratamento(10), tal taxa continua superior às de países desenvolvidos, com diagnósticos sendo feitos, com frequência, quando a doença já se encontra em estágio avançado, e com o pico de incidência situando-se na faixa etária de 50-59 anos(11–14). O PNCCC utiliza um Sistema informatizado, o SISCOLO, que serve para coletar e processar informações sobre as pacientes atendidas pelo programa e sobre os laudos de citopatologia e histopatologia emitidos pelos laboratórios que atendem tais pacientes. Esses dados são importantes para monitorar a qualidade dos exames que estão sendo realizados na população alvo (mulheres de 25 a 64 anos) e para orientar possíveis mudanças com o intuito de sempre melhorar o atendimento a população(15).

Estudos mostram que as falhas no programa podem dever-se à baixa sensibilidade do exame de Papanicolaou ofertado em nosso país no PNCCC e à baixa



cobertura da população alvo pelo exame(16–18). Essa baixa sensibilidade pode ser causada pelo elevado número de coletas com amostragem insatisfatória ou satisfatória com limitação. Esses casos com falhas na amostra representam 36% das citologias cérvico-vaginais coletadas em algumas regiões do Brasil, o que pode proporcionar um aumento do número de exames falso-negativos e prejudicar o sistema de saúde e o seguimento da saúde das mulheres(19).

Para tentar diminuir a incidência da doença no país, o governo brasileiro começou a vacinar meninas de 9 a 13 anos e meninos de 12 e 13 anos, respectivamente em março de 2014 e em janeiro de 2017, gratuitamente, com uma vacina tetravalente que previne infecções pelos subtipos virais 6,11,16 e 18 de Papiloma Vírus Humano (HPV), já que a infecção pelo vírus é um fator importante para o desenvolvimento do câncer de colo uterino. No entanto, estudo sugere que aproximadamente 1/3 dos casos de carcinoma de colo uterino e lesões precursoras no nosso país estão associados a subtipos de HPV não abordados pela vacina tetravalente(20). E a Organização Mundial de Saúde (OMS) reforça que, mesmo com o esquema de vacinação, não se pode deixar de fazer o rastreamento por citologia, visto que há pelo menos duas-três gerações de mulheres sem vacinação, já que a vacina é indicada para adolescentes, e que a cobertura da vacinação não é ótima na maioria dos países que a adotam(11,21).

Embora geralmente a doença tenha uma evolução lenta, não raro ela pode evoluir de maneira rápida. Por isso, tem-se pesquisado biomarcadores que possam tanto aumentar a sensibilidade dos métodos de rastreamento como tentar identificar, diante de lesões precursoras ou carcinomas, quais têm mais chances de evoluir rapidamente e com pior prognóstico(22).

Dos biomarcadores em evidência atualmente, destacamos o SOX4 e o IMP3. O SOX4 é uma proteína que está relacionada ao desenvolvimento embrionário e, quando superexpresso, parece contribuir com a proliferação do carcinoma de colo uterino e diminuir a resposta a alguns agentes quimioterápicos(23). O IMP3 é uma proteína oncofetal que se expressa em células fetais normais, mas não se expressa em células adultas humanas normais. Nas células do carcinoma escamoso uterino, sua

superexpressão está sendo relacionada a incrementos da invasão e migração dessas células e a um pior prognóstico(24).

Diante do exposto, acredita-se que estudar as pacientes diagnosticadas com carcinoma de colo uterino com idade entre 20 e 29 anos e compará-las a pacientes das demais faixas etárias é importante para descobrir se os casos diagnosticados nessa faixa etária precoce apresentam desenvolvimento mais rápido através da análise de fatores clínicos, de critérios anatomopatológicos e da expressão de biomarcadores associados ao desenvolvimento da doença e ao seu pior prognóstico, além de permitir avaliar a adesão ao programa de rastreamento brasileiro nessa faixa etária, e em qual estágio está sendo feito o diagnóstico da doença. Vale lembrar que esse grupo específico de mulheres nunca foi foco de estudo semelhante no Brasil.

## 2- REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1- ANATOMIA E HISTOLOGIA DO COLO UTERINO

O útero, importante órgão do sistema reprodutor feminino, é composto por duas partes: o corpo e o colo uterino (Figura 1). O colo uterino é a porção inferior do útero, de forma cilindroide, e composta por uma parte vaginal e uma supravaginal(25). A parte vaginal é chamada de ectocérvice, é revestida por epitélio escamoso e voltada para o canal vaginal (Figura 2). A parte supravaginal é chamada de endocérvice, é revestida por epitélio colunar mucossecretor que forma o canal endocervical e é uma transição entre a ectocérvice e o endométrio(26)(27) (Figura 3). Chama-se de junção escamocolunar (JEC) a região onde o epitélio escamoso ectocervical se encontra com o epitélio colunar mucossecretor endocervical, de orifício externo o ponto anatômico onde o canal endocervical se abre para a ectocérvice e de orifício interno o ponto anatômico onde o canal endocervical se abre para o canal endometrial(27).

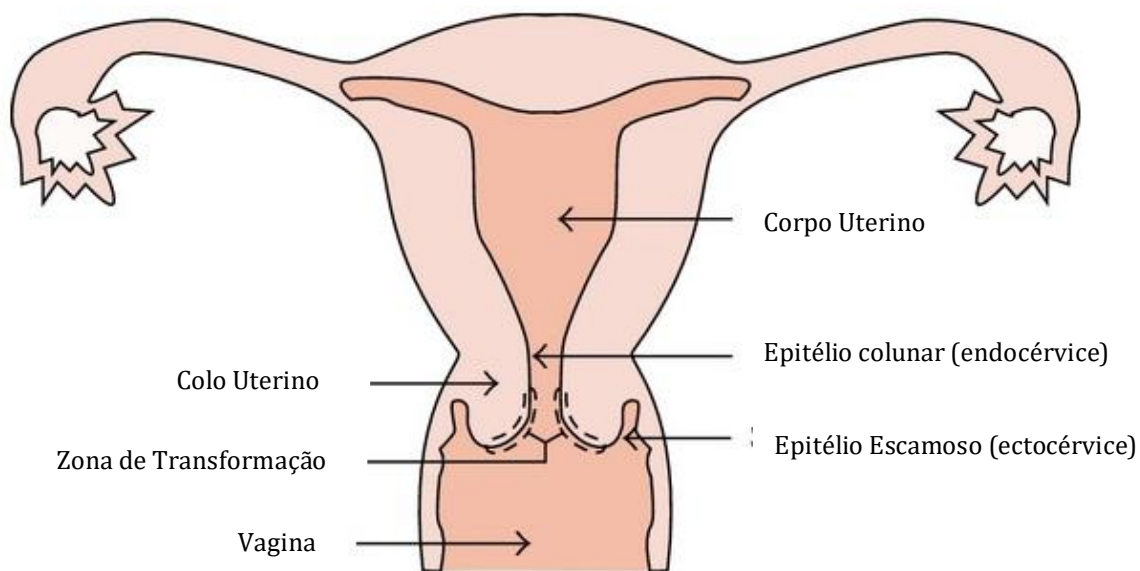


Figura 1: Ilustração de um útero. A maior parte do órgão é constituída pelo corpo (2/3 superiores), que se continua com o colo uterino (1/3 inferior).Fonte: Bengtsson e Malm (28).



Figura 2: Ectocérvice do colo do útero de mulher adulta após fixação em solução de formaldeído a 4%. Evidencia-se orifício externo em fenda (seta vermelha). Fonte: fotografia da autora.



Figura 3: Corte longitudinal de útero de mulher adulta após fixação em solução de formaldeído a 4%. Observa-se, em vermelho, ectocérvice, em azul endocérvice (canal endocervical), em verde istmo e em laranja endométrio (cavidade endometrial). Fonte: fotografia da autora.

A JEC muda de posição durante a vida da mulher. Antes da puberdade, ela se localizada geralmente no orifício externo. Na puberdade, devido às modificações hormonais que tornam o estroma do colo uterino mais edemaciado, a JEC move-se para fora do orifício externo, exteriorizando o epitélio colunar mucossecretor. Essa exteriorização, também chamada de ectopia, tende a permanecer por toda a vida reprodutiva da mulher. E a mucosa endocervical ectópica tende a ser substituída por epitélio escamoso ou por metaplasia escamosa. Surge então uma segunda JEC, também chamada de JEC funcional, que corresponde ao encontro da metaplasia escamosa com o epitélio colunar endocervical. A região entre a JEC original e a funcional recebe o nome de zona de transformação (ZT)(27) (Figura 4).

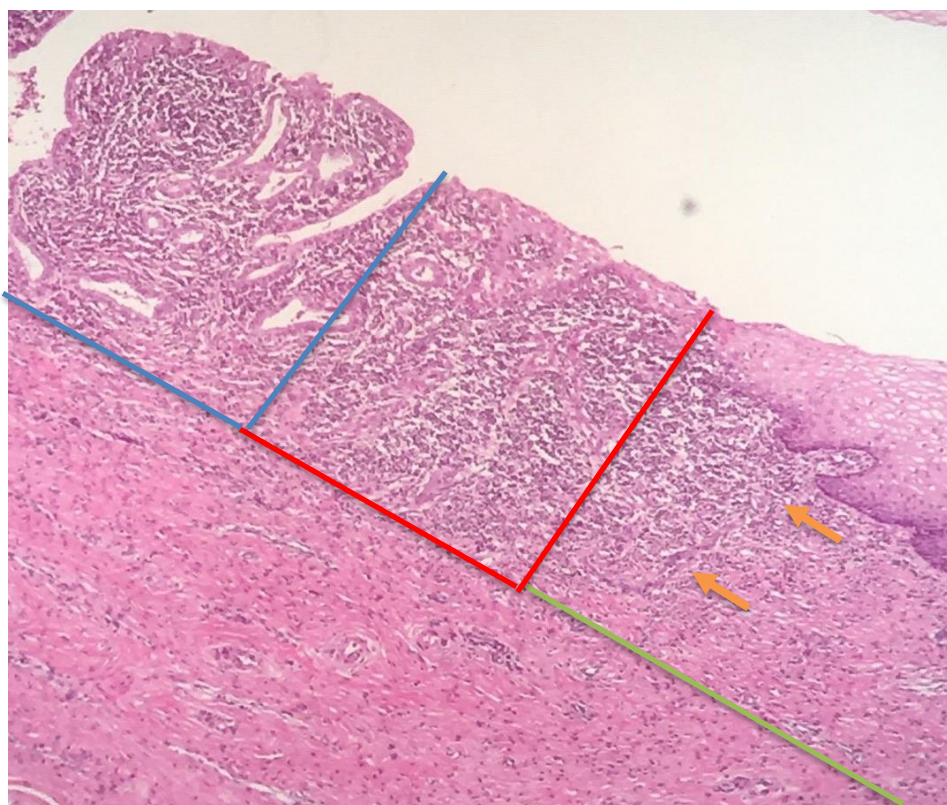


Figura 4: Fotomicrografia de colo uterino de mulher adulta com Cervicite Crônica Inespecífica. Observa-se, em azul, epitélio endocervical, em vermelho JEC funcional com metaplasia escamosa imatura e em verde epitélio ectocervical. As setas mostram infiltrado inflamatório crônico difuso. Aumento de 100x e coloração H&E. Fonte: fotomicrografia da autora.

Na ZT, a transformação de epitélio endocervical em epitélio escamoso ocorre ou por epitelização escamosa ou por metaplasia escamosa. Na epitelização escamosa, o epitélio escamoso se move por baixo das células endocervicais e as empurra. Já na metaplasia escamosa, as células de reserva do epitélio colunar mucossecretor se multiplicam e se diferenciam em células escamosas. Se nessa diferenciação, as células metaplásicas amadurecem completamente, ter-se-á metaplasia escamosa madura. No entanto, se as células metaplásicas apresentam aumento da relação núcleo-citoplasmática, ausência de maturação, hipercromasia e anormalidades nucleares mínimas, ter-se-á metaplasia escamosa imatura(27).

Nos processos inflamatórios, a ZT sofre proliferação celular em níveis mais elevados que a ecto e a endocérvice, e por causa disso, é o lugar onde a maioria dos cânceres de colo uterino se iniciam(29). A infecção por HPV causa câncer de colo uterino e suas lesões precursoras na região da JEC. As lesões precursoras são lesões atípicas restritas ao epitélio e que apresentam relação temporal e espacial com carcinoma invasor do colo uterino. Elas podem ser de dois tipos: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIEBG) e lesão intraepitelial escamosa de alto grau (LIEAG). As células da JEC apresentam um imuno-fenótipo idêntico a mais de 90% das células de LIEAG e de carcinomas cervicais, o que reforça a importância dessa região no início da sequência carcinogênica(30,31) .

## 2.2- ETIOPATOGENESE DO CÂNCER DE COLO UTERINO

A infecção por HPV é um elemento importante no desenvolvimento de lesões precursoras e câncer de colo uterino, com mais de 99% de todos os cânceres cervicais apresentando relação com o vírus(32). O HPV é um vírus DNA epiteliotrófico que pode induzir proliferação epitelial e depende da célula infectada para se replicar. A transmissão do vírus acontece por contato, especialmente sexual, podendo também acontecer por transmissão da mãe para o feto durante a gravidez ou durante a passagem do feto pelo canal de parto, ou por fomitos (sabonetes, exposição prolongada a malhas e roupas íntimas contaminadas). A infecção por esse vírus é mais comum entre mulheres

sexualmente ativas na faixa etária de 18 a 30 anos e o câncer cervical é mais comum em mulheres com mais de 30 anos, o que sugere infecção precoce com evolução lenta(31).

O HPV pertence à família Papillomaviridae, sendo que aproximadamente 40 tipos infectam células da região anogenital. Estes últimos podem ser classificados, com base no seu potencial oncogênico, em HPV de baixo risco ou de alto risco. Os tipos de baixo risco, como o HPV6 e o HPV11, estão relacionados a verrugas genitais, lesões hiperplásicas epiteliais e baixo risco de progressão para malignidade. Já os tipos de alto risco estão associados ao aparecimento de LIEAG no colo uterino, lesões essas que são precursoras do carcinoma cervical invasivo. O HPV16 e o HPV18 são tipos de HPV de alto grau e, juntos, respondem por aproximadamente 70% dos casos de câncer de colo uterino(33).

O genoma de todo HPV pode ser dividido em três regiões funcionais: uma região não codificante chamada de longa região controladora (LCR), uma região codificadora precoce (E) e uma região codificadora tardia (L). Os genes da região E (E, E2, E4, E5, E6 e E7) codificam as proteínas que regulam as fases vegetativas e produtivas do ciclo viral, ou seja, proteínas envolvidas na replicação viral e na oncogênese. Já os genes da região L (L1 e L2) codificam proteínas estruturais do capsídeo viral(31,33).

O ciclo viral tem início quando o vírus entra nas células indiferenciadas da camada basal, após aderir-se a receptores da superfície epitelial. Ao entrar na célula hospedeira, o DNA viral passa a ser expresso ou como epissomo de replicação autônoma, ou como elemento extracromossômico. Utilizando-se dos mecanismos da célula hospedeira, o DNA viral é replicado, se acumula nas células e forma novas partículas virais(31,33). Essa dependência dos mecanismos da célula hospedeira para replicar seu genoma faz com que o vírus precise induzir a síntese de DNA em células hospedeiras quiescentes para conseguir sua própria replicação. Por isso, as proteínas virais E6 e E7, codificadas pela região E, desregulam o ciclo celular das células hospedeiras ao interagirem com ciclinas e cinases dependentes de ciclina e com proteínas produzidas por dois genes supressores de tumor: a p53 e a pRb. A p53 controla e reduz a progressão do ciclo celular, estimula a apoptose quando há detecção de defeito genético e favorece o reparo do DNA. Já a pRb, em sua forma hipofosforilada, liga-se ao fator de transcrição E2F evitando que esse último estimule a transcrição de genes cujos produtos são necessários

para as células entrarem na fase S do ciclo celular. A proteína viral E6, ao ligar-se à p53, acelera a degradação dessa última nos proteassomas. Já a proteína viral E7, ao ligar-se à forma hipofosforilada da pRb, altera o complexo formado por essa última com o fator de transcrição E2F, fazendo com que ocorra a liberação desse fator de transcrição e, assim, o estímulo para a entrada na fase S do ciclo celular. E a E7 também pode agir sobre outras proteínas da célula ligadas ao ciclo celular, como a ciclina E. Essas ações de E6 e E7 sobre p53 e pRb também podem resultar em perda de controle do reparo do DNA, favorecendo o acúmulo de mutações e aumento do risco de transformação maligna(31,34).

A diferença entre HPV de alto risco e HPV de baixo risco deve-se especialmente ao fato de que HPV de alto risco geralmente se integra ao DNA da célula hospedeira. E nessa integração pode levar à interrupção da transcrição ou à deleção da sequência E2 viral, que atua bloqueando a transcrição dos genes E6 e E7(31) (Figura 5).

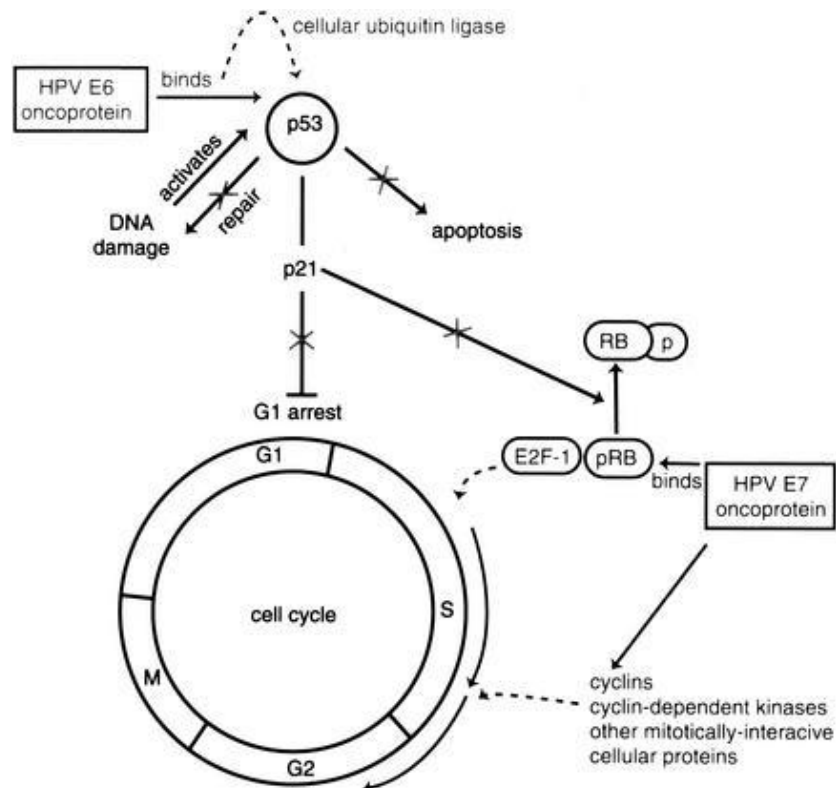


Figura 5: Ilustração mostrando os pontos de ação das proteínas virais E6 e E7 que desregulam do ciclo celular. Fonte: Burd(35).



Além da infecção persistente por HPV, uma causa potencial para o desenvolvimento do carcinoma cervical invasor é a inflamação crônica persistente. Nesse tipo de resposta inflamatória há a participação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e sobrevivência celulares, enzimas como a ciclooxygenase e metaloproteinases, prostaglandinas e microRNAs. A ação desses mediadores em conjunto leva a mudanças no processo de proliferação, senescência e morte celular, mutações e metilações do DNA e angiogênese, o que contribui para o desenvolvimento de carcinoma cervical invasivo induzido por HPV. A própria infecção por HPV pode ser um estímulo para inflamação persistente através da ação de proteínas virais. A proteína viral E5 que, dentre outras ações, estimula a secreção de prostaglandinas e seus receptores. A proteína E7 induz a expressão de Interleucina1 $\beta$ , o que é importante na transcrição da inflamação crônica para câncer. E E6 e E7 estão relacionados com a produção de metaloproteinase, enzima que favorece a diapedese e a angiogênese por remodelação do sistema vascular(34).

### 2.3- LESÕES PRECURSORAS

As semelhanças entre as células do carcinoma cervical francamente invasor e as células de áreas contíguas ao tumor que apresentavam atipias mas não invadiam o órgão levaram à descoberta das lesões precursoras(31).

Lesões precursoras antecedem o desenvolvimento do CECCU em aproximadamente 10-20 anos. Por isso, diagnosticar tais lesões e tratá-las adequadamente torna possível a prevenção desse tipo de câncer(36).

Para melhorar o diagnóstico de tais lesões, em 1975, a OMS propôs unificar a terminologia para reportar lesões precursoras de carcinoma cervical em biópsias de colo uterino. Chegou-se então ao conceito de displasia como sendo a substituição de parte da espessura do epitélio por células mostrando diferentes graus de atipias e, quanto maior fosse a espessura substituída, maior seria o grau de displasia, podendo ser de baixo, moderado ou alto grau. E definiu-se como carcinoma in situ os casos onde toda ou quase toda a espessura do epitélio fosse substituída por células atípicas com características das células do carcinoma invasor(32).

Essa classificação sofreu a primeira modificação em 1980, proposta pela International Society of Gynecological Pathologists (ISGYP), que substituiu o termo displasia por neoplasia intraepitelial cervical (NIC), continuando com três graus de atipia (I, II e III), mas eliminando a categoria de carcinoma in situ. Na NIC I, as células atípicas encontram-se no terço inferior do epitélio escamoso. Na NIC II, tais células ocupam até 2/3 da espessura do epitélio e na NIC III, elas ocupam mais de 2/3 da espessura. Uma vantagem dessa terminologia foi eliminar a ideia de duas doenças distintas que a classificação da OMS trazia ao separar Displasia de Carcinoma in situ(32).

A mudança mais recente na classificação dessas lesões foi proposta pelo Sistema de Bethesda, que dividiu as lesões precursoras em apenas duas categorias: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIEBG), que corresponde à NIC I, e de alto grau (LIEAG), que abrange NIC II e NIC III. Essa classificação é a que melhor reflete a biologia de tais lesões. As LIEBG, embora possam estar associadas tanto a subtipos de HPV de baixo risco como de alto risco, são usualmente autolimitadas. Já as LIEAG estão associadas principalmente a subtipos de HPV de alto risco e, se não tratadas, há risco de 22 a 72% de evoluírem para carcinoma invasivo(32) (Figura 6).

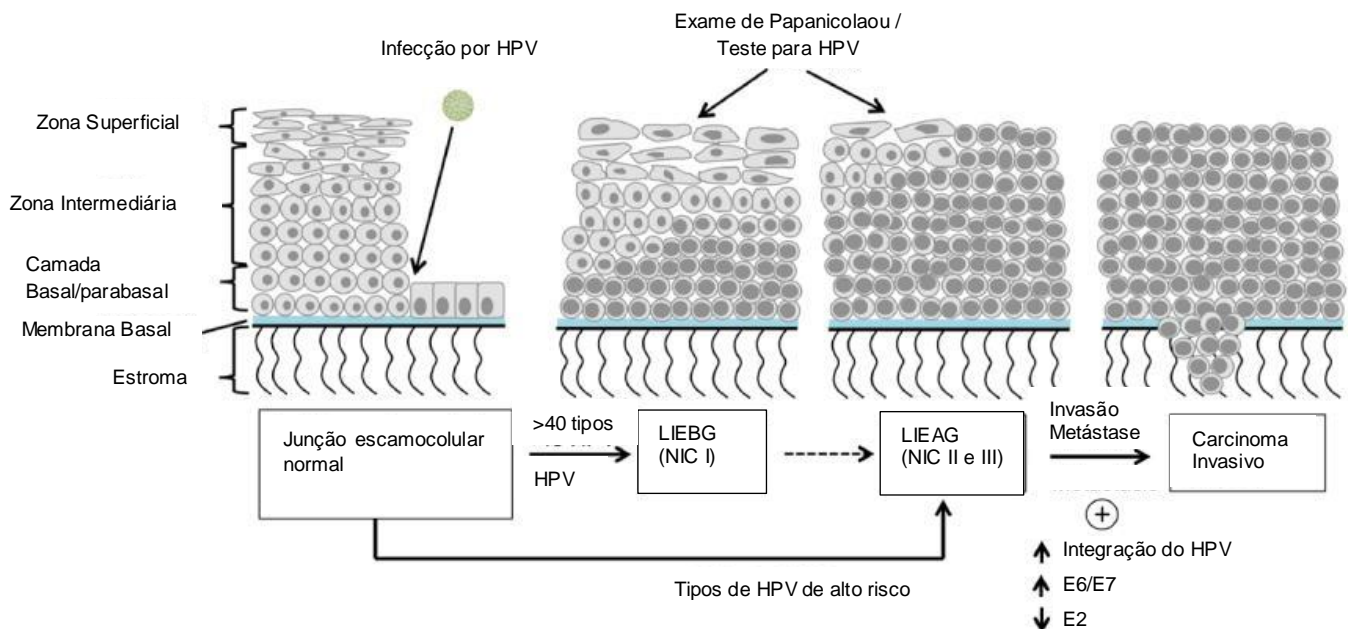


Figura 6: Ilustração mostrando as diferenças morfológicas entre LIEBG e LIEAG e a relação entre elas e a infecção por HPV de baixo risco e de alto risco. Fonte: Knoff e colaboradores(37).

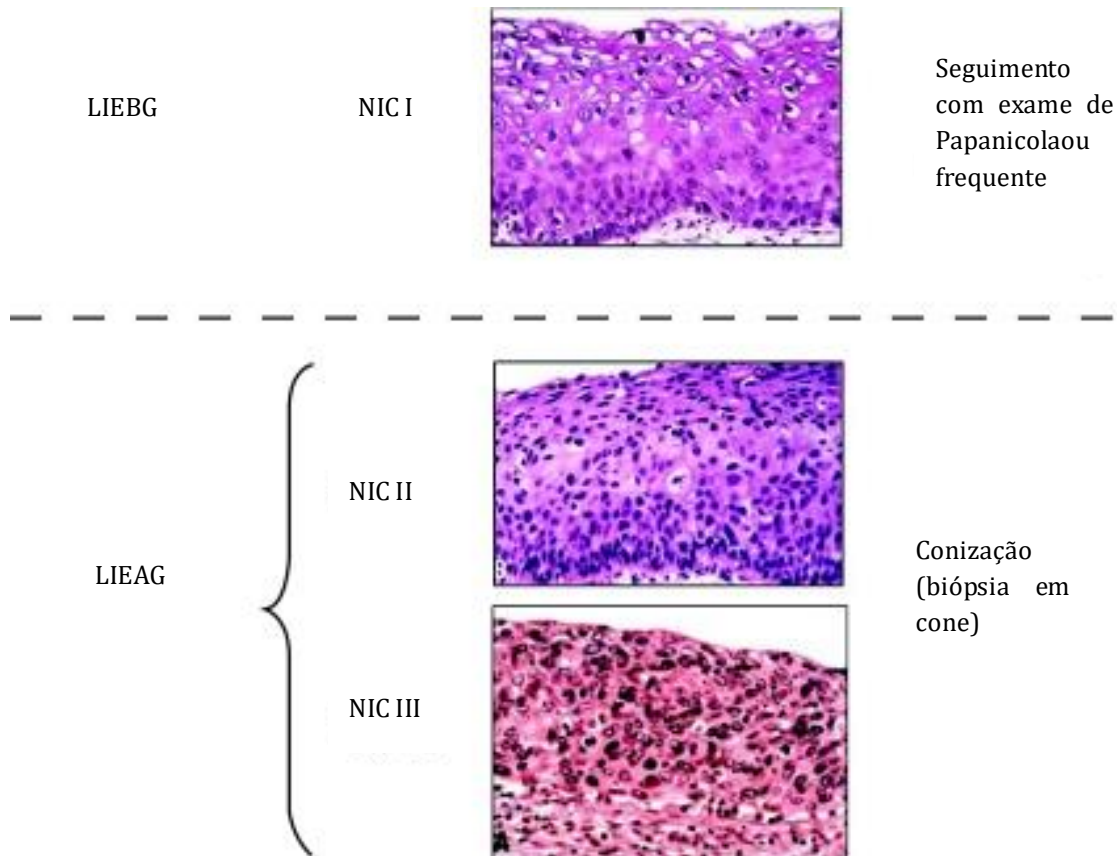


Figura 7: Classificação das lesões precursoras com base nas alterações histopatológicas do epitélio escamoso e o tratamento de cada uma delas. Fonte: Baak e colaboradores (38).

O PNCCC utiliza como base do rastreamento a citologia cérvico-vaginal associada à inspeção visual do colo uterino. E o tratamento e adequado acompanhamento de tais lesões são definidos por meio de protocolo publicado e atualizado pelo Ministério da Saúde(39)(Figura 7).

#### 2.4- CARCINOMA INVASIVO DE COLO UTERINO - TIPOS HISTOLÓGICOS, GRADAÇÃO E ESTADIAMENTO.

O câncer de colo uterino possui os seguintes tipos histológicos, de acordo com a OMS, com base nos tipos celulares que constituem a lesão. São eles:

- Carcinoma de Células Escamosas: neoplasia maligna epitelial que exhibe diferenciação escamosa;

- Adenocarcinoma: neoplasia glandular maligna que abrange uma variedade de subtipos histológicos. São eles: adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma endometriode, adenocarcinoma com derivação mínima, adenocarcinoma viloglandular, carcinoma de células claras, adenocarcinoma seroso e adenocarcinoma mesonéfrico;
- Carcinoma Adenoescamoso: composto por uma mistura de epitélio escamoso e glandular;
- Tumores Neuro-endócrinos: esse grupo de tumores se origina de células neuroendócrinas e compreende o tumor carcinoide, tumor carcinoide atípico, carcinoma neuroendócrino de grandes células e carcinoma neuroendócrino de pequenas células;
- Tumores Mesenquimais Malignos: grupo de tumores que podem ser compostos por músculo liso, músculo esquelético, estroma endometrial, vasos, nervo periférico e outros tipos de tecido de diferenciação mesenquimal (32).

Dentre esses tipos histológicos, o CECCU é o mais frequente, respondendo por mais de 70% dos casos de câncer nessa região(40). O CECCU, por ser geralmente precedido em vários anos pelas lesões precursoras, pode ser prevenido pela implementação de programa de rastreamento adequado, que permita diagnosticar as lesões precursoras e tratá-las adequadamente(40).

O CECCU caracteriza-se por proliferação de células escamosas atípicas infiltrando o estroma. A gradação desses tumores define quão diferenciado ele é, e apresenta três categorias. A primeira delas é a categoria G1, que compreende aqueles tumores bem diferenciados, com células tumorais escamosas maduras, com queratina abundante, formação de pérolas córneas e discretas atipias. Em seguida, tem-se a categoria G2 que abrange os tumores com células apresentando menos citoplasma, bordos celulares menos definidos, pleomorfismo nuclear e mitoses frequentes. E a terceira categoria é a G3, que compreende aqueles tumores com atipias intensas, onde as células tumorais são pequenas, com citoplasma escasso, núcleo hiper cromático e intensa atividade mitótica (Figura 8). Mais de 60% dos casos de CECCU são classificados como G2.

Embora a gradação nesse tipo de tumor tenha pouca correlação com aspectos clínicos, ela pode ser utilizada no seguimento da lesão(32).



Figura 8: Fotomicrografias de casos de CECCU de acordo com a Gradação das lesões. G1 composto por células escamosas bem diferenciadas, G2 composto por células moderadamente diferenciadas e G3 composto por células pouco diferenciadas. Aumento de 100x e coloração H&E. Fonte: Malpica (27).

O mais importante fator para determinar o prognóstico de um CECCU é o estadiamento(41). O estadiamento é feito com base no sistema FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) e no sistema TNM da AJCC (American Joint Committee on Cancer), que leva em consideração o tamanho e extensão do Tumor (T), o comprometimento de linfonodos próximos a lesão (N) e a presença de metástase a distância (M) para sua definição. Em ambos os sistemas, consideram-se estágios iniciais aqueles onde o tumor ainda está restrito ao colo uterino e estágios avançados todos os demais (26,42).

Definir o estágio da doença é definir quão avançada ela se encontra no momento do diagnóstico. E isso é importante na definição do prognóstico de cada paciente. No estágio IA, um estágio inicial da doença, onde o CECCU é microscópico e microinvasivo, com infiltração estromal pela neoplasia menor que 5mm, a sobrevida em cinco anos é de 97 a 100%. Já no estágio IV, um estágio avançado da doença, onde o tumor invade bexiga ou reto, e ou se estende para além da pelve diretamente ou por metástase a distância, tal sobrevida é menor que 15%(32).

## 2.5- EPIDEMIOLOGIA DO CARCINOMA INVASIVO DE COLO UTERINO

O câncer de colo uterino é um importante problema de saúde pública pois sua incidência é maior entre mulheres jovens, em idade produtiva e fértil. Há algumas décadas, o câncer de colo uterino chegou a representar a primeira causa de morte por câncer entre as mulheres do mundo. Com os avanços da ciência, especialmente com o advento do exame de Papanicolaou (citologia cérvico-vaginal) e a sua implementação em programas de rastreamento, houve uma redução das taxas de mortalidade por esse tipo de neoplasia, mas ela ainda é a segunda mais frequente entre mulheres de países em desenvolvimento, onde mais de 80% dos casos de câncer de colo uterino acontecem(1,31). Por isso, ele ainda é uma causa significativa de morbidade, de perda de produtividade e de elevação de custos de atendimento em saúde(43).

A incidência do câncer de colo uterino varia muito entre os países do mundo, sendo baixa entre países desenvolvidos e elevada entre países em desenvolvimento(1,43). Essa diferença deve-se aos fatores sociais distintos encontrados nos diversos países, tais como níveis de educação e conhecimento sobre autocuidado, de renda familiar e de acesso a recursos de prevenção e terapêutica(43). E em um mesmo país, fatores sociais também têm papel fundamental no acometimento da população pelo carcinoma de colo uterino. Isso fica claro quando avaliamos, por exemplo, os casos da doença nos EUA, onde mulheres negras, hispânicas e imigrantes são as mais acometidas(44,45).

No Brasil, a incidência varia entre as diferentes regiões do país, sendo de 9,9/100 mil nas Regiões mais desenvolvidas, e de 15,7/100 mil nas localidades menos desenvolvidas(2). A taxa de mortalidade, no geral, apresenta queda no país. Mas isso não é percebido em todas as regiões, nem em todas as faixas etárias. Em estudo feito por Vale e colaboradores, a região Norte e a região Nordeste apresentam uma tendência de elevação nas taxas de mortalidade de 2010 a 2012. E somente as faixas etárias de 40 anos ou mais apresentam diminuição dessas taxas, visto que nas faixas etárias mais jovens, tais taxas permanecem inalteradas no decorrer dos anos estudados (Figuras 9 e 10) (46).

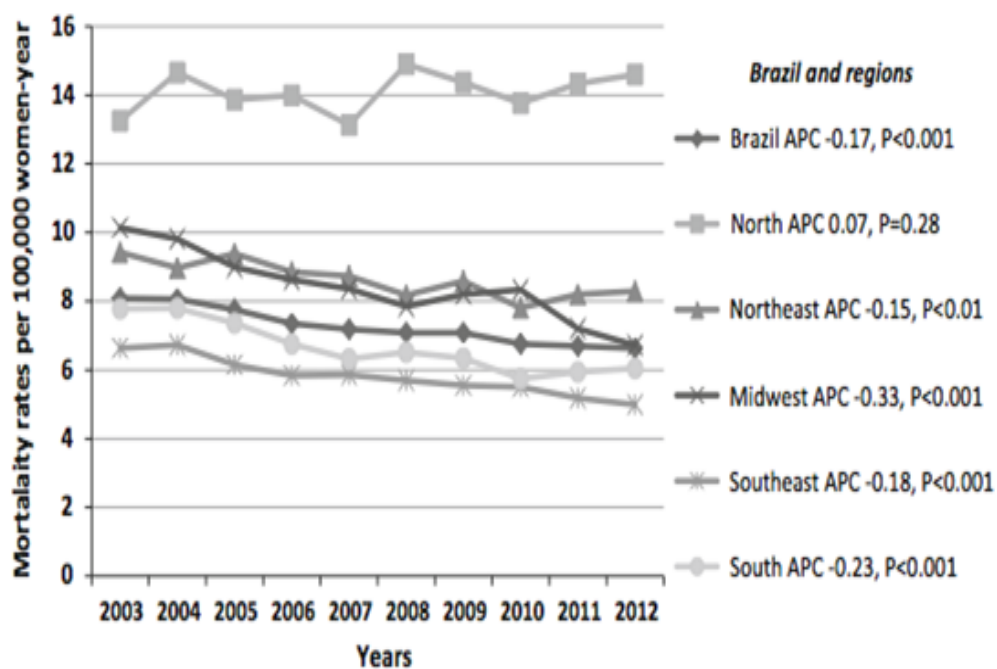


Figura 9: Tendências de taxas de mortalidade por câncer de colo do útero ajustadas no Brasil e regiões, de 2003 a 2012. Percebe-se que na região Norte ocorreu aumento na taxa de mortalidade entre os anos de 2003 e 2012. E na região Nordeste, embora a taxa de mortalidade tenha diminuído entre 2003 e 2010, de 2010 a 2012, observa-se tendência de aumento. APC = mudança de porcentagem anual; p = valor de p. Fonte: Vale e colaboradores(46).

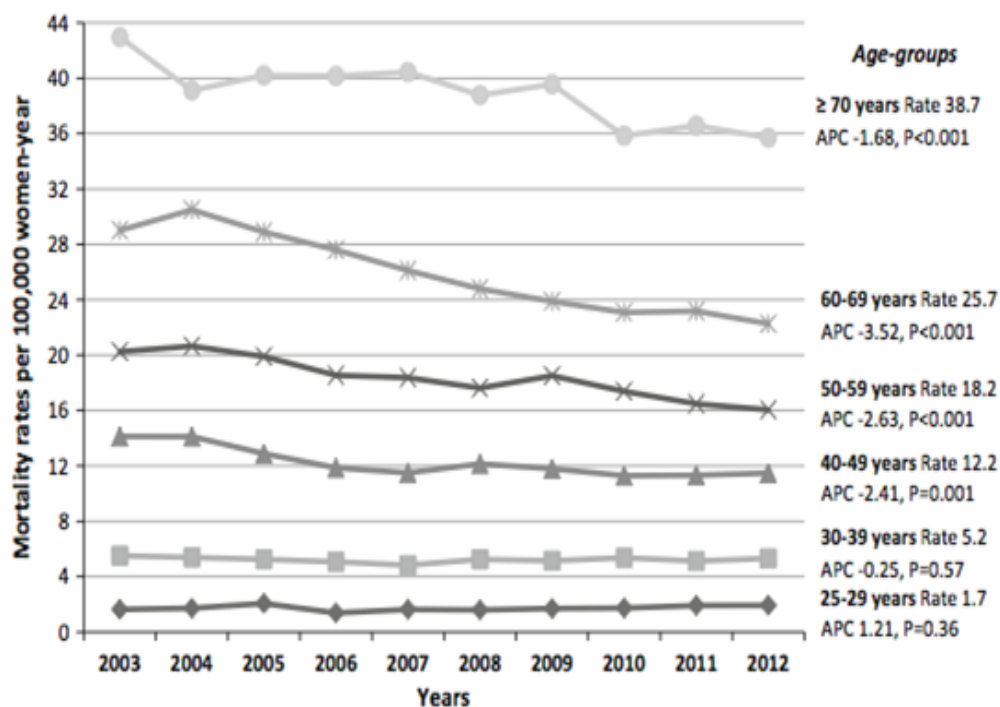


Figura 10: Tendências de taxas de mortalidade por câncer do colo do útero ajustadas no Brasil e regiões a partir de 2003 até 2012, por faixas etárias. Observa-se que, embora tenha acontecido uma diminuição na taxa de mortalidade nas faixas etárias de 40 anos ou mais, não houve mudança significativa em tal taxa nas faixas etárias menores de 40 anos. Rate = taxa de mortalidade média ajustada no período; APC = mudança de porcentagem anual; p = valor p. Fonte: Vale e colaboradores(46).

No Piauí, entre 2011 e 2012, o número de casos de colo uterino invasor aumentou em 9,75%(14). Tal Estado, no período de 2002 a 2012, apresentou um dos maiores aumentos da taxa de morbimortalidade com câncer de colo uterino do país, e isso se manteve na tendência estimada para o período de 2016-2017(47). Atualmente, o Piauí apresenta a quinta maior taxa de mortalidade por esse tipo de câncer entre os Estados Brasileiros, ficando atrás do Amazonas, Amapá, Maranhão e Tocantins (Tabela 1)(48).



Tabela 1: Taxas brutas de mortalidade por câncer de colo uterino, por 100.000 mulheres, pelas unidades da federação do Brasil, entre 2014 e 2015.

<b>ESTADOS</b>	<b>TAXA BRUTA DE MORTALIDADE</b>
Acre	7,54
Alagoas	6,25
Amapá	11,04
Amazonas	15,78
Bahia	5,14
Ceará	5,87
Distrito Federal	6,29
Espírito Santo	6,55
Goiás	6,54
Maranhão	9,55
Mato Grosso	5,94
Mato Grosso do Sul	5,69
Minas Gerais	3,95
Paraná	5,54
Paraíba	6,43
Pará	7,64
Pernambuco	6,35
Piauí	7,79
Rio Grande do Norte	5,42
Rio Grande do Sul	5,58
Rio de Janeiro	6,2
Rondônia	6,6
Roraima	6,28
Santa Catarina	5,01
Sergipe	6,82
São Paulo	3,68
Tocantins	8,38

Fontes: MS/SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE MS/INCA/Conprev/Divisão de Vigilância(48).

## 2.6- PREVENÇÃO DO CÂNCER DE COLO UTERINO

O carcinoma invasivo de colo uterino ainda é frequente em países em desenvolvimento como o Brasil. Países em desenvolvimento respondem por 85% dos casos novos e 88% das mortes com esse tipo de câncer(49). Tanto a incidência quanto a mortalidade são menores em países desenvolvidos onde existem programas de rastreamento bem-sucedidos. Tais programas detectam lesões precursoras precocemente e fazem o acompanhamento e a intervenção, quando necessário, antes de aparecer a invasão(31). Um exemplo de programa bem sucedido é o adotado pelos Estados Unidos, onde a mortalidade por câncer de colo uterino teve uma redução de 74% desde o início da sua implantação(50). Isso acontece porque o programa de rastreamento, quando bem implementado, é efetivo na prevenção do CECCU, tipo histológico mais comum, que representa mais de 70% dos casos de câncer dessa topografia(40).

A prevenção depende de uma ação multifacetada composta por estratégias de prevenção primária, secundária e terciária. A prevenção primária consiste em evitar fatores de risco ao desenvolvimento de lesões precursoras. Envolve educação sexual e vacinação contra o HPV. A prevenção secundária consiste em diagnosticar precocemente e tratar adequadamente lesões precursoras. Pode ser feita por estratégias de rastreamento, que vão desde de inspeção visual do colo uterino, passando por métodos de citologia, pesquisa de HPV, até utilização de biomarcadores. A maioria dos programas de rastreamento bem-sucedidos do mundo baseia-se em citologia cérvico-vaginal. E a prevenção terciária consiste em tratar de maneira eficaz o câncer(49).

Para tentar diminuir a incidência da doença no país, o governo brasileiro começou a investir em prevenção primária através da vacinação de meninas de 9 a 13 anos e meninos de 11 a 13 anos, respectivamente em março de 2014 e em janeiro de 2017, gratuitamente, com uma vacina tetravalente que previne infecções pelos subtipos virais 6,11,16 e 18 de HPV. No entanto, estudo sugere que aproximadamente 1/3 dos casos de carcinoma de colo uterino e lesões precursoras no nosso país estão associados a subtipos de HPV não abordados pela vacina tetravalente(20). Além disso, a OMS reforça que, mesmo com o esquema de vacinação, não se pode deixar de fazer o rastreamento por citologia, visto que há pelo menos duas-três gerações de mulheres sem vacinação, já que a vacina é indicada para adolescentes, e que a cobertura da vacinação não é ótima

na maioria dos países que a adotam(11,21). Um outro dado importante é que a adesão à vacinação ainda é menor que o desejado em algumas regiões do país, sendo que apenas 49,5% da população alvo foi vacinada com duas doses da vacina tetravalente em Roraima(51). No Piauí, estima-se que 32,2% das meninas entre 11 e 13 anos não tenha sido vacinada(52).

A principal ferramenta para prevenção secundária no mundo é o exame de Papanicolaou, que é a citologia exfoliativa da ectocérvice, JEC e endocérvice, fixada em álcool, corada por coloração de Papanicolaou e coletada durante exame de inspeção visual do colo uterino (Figura 11). Vários países do mundo adotam programas de rastreamento, dentre eles o Brasil. Nesses programas, o exame de Papanicolaou é oferecido para mulheres que pertençam à população alvo definida por cada programa, sintomáticas ou assintomáticas. A queda na incidência da doença provocada pelo rastreamento é diretamente vinculada à frequência do rastreamento e a proporção da população alvo coberta por ele(49).

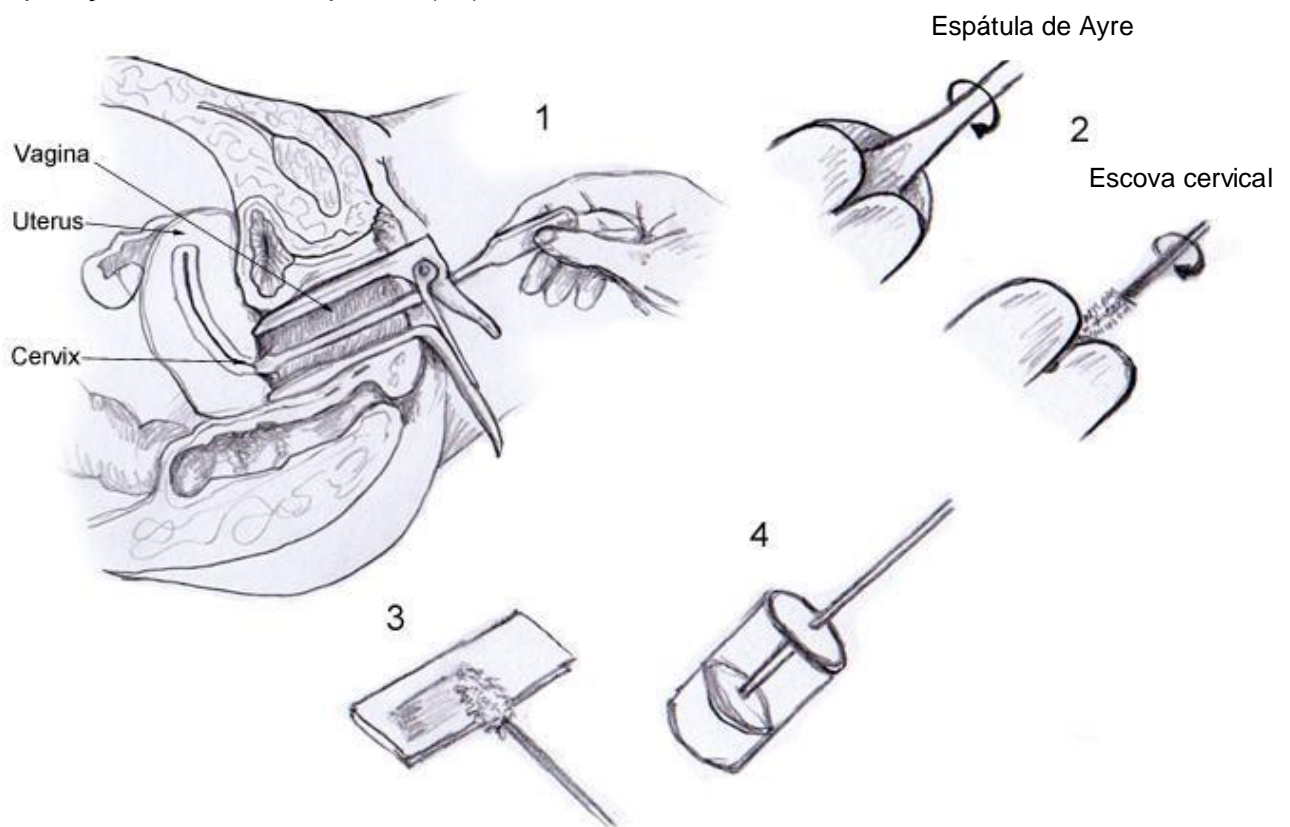


Figura 11: Ilustração mostrando as etapas da coleta do material para exame de Papanicolaou. Na etapa 1, observa-se a passagem do espéculo para inspeção visual do

colo uterino e para iniciar a coleta. Na etapa 2, observa-se a coleta, que se faz com espátula de Ayre e com a escova cervical, utilizadas, respectivamente para coleta de amostra da ectocérvice e da endocérvice. No exame de Papanicolaou convencional, faz-se a etapa 3, distendendo-se o material na lâmina, com uma parte da lâmina sendo usada para distender a escova cervical e outra parte para a distender a espátula de Ayre. No exame de Papanicolaou em meio líquido, faz-se a etapa 4, onde o material coletado pela espátula e pela escova é “lavado” no meio líquido utilizado pela técnica. Fonte: Karjane e colaboradores(53).

A definição da população alvo do rastreamento para câncer de colo uterino varia entre os programas adotados nos diversos países e é objeto de constantes discussões no que diz respeito à idade mínima e máxima da população alvo(3,45,54). No Brasil, a implantação do PNCCC aconteceu em 1998. O programa define que a população alvo, constituída por mulheres de 25 a 64 anos, deve ser rastreada anualmente até os dois primeiros exames negativos e, a partir daí, trienalmente com exame de citologia cérvico-vaginal(39). Um programa de rastreamento que também adota essa população alvo é a Inglaterra, onde discutiu-se se iniciar esse rastreamento aos 20-24 anos diminuiria o número de diagnósticos de carcinoma de colo uterino em mulheres de 20 a 29 anos. A Inglaterra, desde 2003, só chama para iniciar o rastreamento mulheres com 25 anos ou mais, abandonando o rastreamento em mulheres de 20 a 24 anos. Para isso, analisam a faixa etária de 20 a 29 anos para que se tenha a certeza de que a ausência de rastreamento de mulheres de 20 a 24 anos não estaria levando a um aumento do número de casos de câncer e de estágios avançados da doença entre mulheres de 20 a 29 anos(7,55). Nessa análise, percebeu-se que 61% dos casos nessa faixa etária eram IA e 30% eram IB, ou seja, 91% das mulheres eram diagnosticadas em estágio inicial, com a doença ainda microinvasiva ou ainda restrita ao colo uterino. E 69% dos tratamentos em mulheres até 29 anos eram conservadores, sem perda de capacidade reprodutiva(7).

Essa discussão de qual a idade ideal para se iniciar o rastreamento de câncer é muito importante para o Brasil, visto que por aqui a vida sexual se inicia cada vez mais cedo, com quase 20% dos adolescentes de 10-14 anos já apresentando vida sexual ativa, e média de início de atividade sexual aos 14,9 anos(56). Seria importante também para tentar elucidar o porquê de as taxas de mortalidade em mulheres mais jovens não

diminuírem ao logo dos anos (46). Infelizmente, nenhum estudo avalia especificamente o câncer de colo uterino em mulheres de 20 a 29 anos no Brasil.

Para saber o impacto do programa de rastreamento e se a definição da população alvo está adequada, é importante acompanhar como se comportam na população a incidência do câncer, a sua taxa de mortalidade e se o diagnóstico está sendo feito em estágios iniciais ou avançados da doença (7). Por isso, um passo importante para as políticas de rastreamento é a análise de casos de carcinoma de colo uterino. Aqui no Brasil, embora a incidência e a mortalidade tenham diminuído com a implantação do PNCCC, elas ainda não atingem os níveis encontrados em países desenvolvidos e com programas de rastreamento bem implementados. E ainda há um grande número de casos diagnosticados já em estágios avançados da doença (57). Esses dados fazem crer que o PNCCC precisa ser aperfeiçoado. E isso é reforçado por estudos que mostram que tal programa exhibe baixa sensibilidade e baixa adesão da população alvo, que fica em níveis inferiores ao recomendado pela OMS(11,16). Acredita-se que a baixa sensibilidade seja causada pelo grande percentual de exames insatisfatórios ou satisfatório com limitações. Enquanto na Tailândia esses casos com falhas na amostra representam 1,82% das citologias cérvico-vaginais coletadas, em algumas regiões do Brasil eles chegam a representar até 36% dos casos, o que pode proporcionar um aumento do número de exames falso-negativos e prejudicar o sistema de saúde e o seguimento da saúde das mulheres(19,58). E acredita-se que a cobertura inferior ao recomendado pela OMS da população alvo seja causada por níveis mais baixos de conhecimento sobre o teste entre as mulheres pobres, população de maior risco para a doença, e por menor acesso aos serviços de saúde onde o teste é realizado(59).

A prevenção terciária compreende o tratamento do câncer invasivo oferecido para pacientes da qualquer idade. O tratamento pode ser por cirurgia ablativa, radioterapia e/ou quimioterapia. O ideal é que esses serviços sejam integrados aos serviços de atenção primária, para facilitar o encaminhamento rápido das pacientes diagnosticadas com câncer e para facilitar o seguimento pós-tratamento. O tratamento deve ser oferecido de acordo com o estágio da doença(60). No Piauí, no período de 2010 a 2015, período em que as pacientes do presente estudo foram diagnosticadas e iniciaram seus tratamentos, o Hospital São Marcos era o único serviço público credenciado para

tratamento para o câncer de útero por cirurgia, quimioterapia e radioterapia (61). Isso dificulta o acesso de mulheres que morem fora da região desses municípios ao tratamento da patologia.

## 2.7- BIOMARCADORES DE PROGNÓSTICO

Como o câncer de colo uterino geralmente tem uma evolução lenta, havendo um longo período entre o aparecimento de lesões precursoras e o desenvolvimento de um carcinoma invasor, a implementação de exames de triagem podem proporcionar o diagnóstico de lesões em uma fase onde o tratamento seguro e acessível está disponível. Embora o rastreamento por inspeção visual do colo uterino e pelo exame de Papanicolaou apresentem bons resultados e bom custo-benefício, sabe-se que não existe um método único e infalível de rastreamento que consiga ser altamente sensível, específico, prático e acessível. Por isso, tem-se buscado a identificação de marcadores que possam complementar a avaliação citológica/histológica padrão para determinar a presença de câncer nos tecidos(62). Como isso, tem-se pesquisado biomarcadores que possam tanto aumentar a sensibilidade dos métodos de rastreamento como tentar identificar, diante de lesões precursoras ou carcinomas, quais têm mais chances de evoluir rapidamente e com pior prognóstico(22).

Um biomarcador é uma característica que pode ser mensurada objetivamente para indicar se um processo patológico está em seu curso normal ou se uma intervenção terapêutica teria adequada resposta(62). Os biomarcadores podem ser utilizados para rastrear e detectar precocemente um câncer, para auxiliar no diagnóstico, para definir prognóstico, para prever se um tratamento será eficaz ou para monitorar a sua eficácia, e para identificar alvos moleculares de novas terapias(63). Portanto, para descobrir se um caso de câncer é mais agressivo, pode-se pesquisar um biomarcador para definição de prognóstico. Dos biomarcadores de prognóstico em evidência atualmente, destacamos o IMP3 e o SOX4, por serem biomarcadores já validados para CECCU em estudos anteriores(23,24,64).

A IMP3 é uma proteína oncofetal que desempenha um papel importante na embriogênese, sendo expressa em células fetais normais mas não se expressa, ou se

expressa apenas em baixos níveis, em células adultas humanas normais(65). Sua função ainda não foi completamente elucidada. Porém, ela tem sido estudada em vários tipos de câncer, incluindo o CECCU. Nas células do CECCU, sua superexpressão está sendo relacionada a incrementos da invasão e migração dessas células e a um pior prognóstico(24,64).

Os genes SOX são responsáveis por codificar proteínas com domínios característicos de fatores de transcrição. Eles se expressam em vários tecidos em desenvolvimento. Já foram identificadas cerca de 20 proteínas SOX, dentre elas a SOX4(66). Essa última é uma proteína que está relacionada ao desenvolvimento embrionário, à decisão sobre o destino celular, à diferenciação e à oncogênese(67). A expressão aberrante do gene SOX4 é relacionada a transformação maligna do tumor e metástase, parecendo contribuir com a proliferação do carcinoma de colo uterino e diminuir a resposta a alguns agentes quimioterápicos(23).

Acreditamos que estudar essas proteínas no CECCU pode ajudar a definir se estamos diante de casos mais agressivos da doença.

### 3- JUSTIFICATIVA

Diante do exposto, acredita-se que seja importante estudar as pacientes diagnosticadas com CECCU na faixa etária entre 20 e 29 anos para avaliar a adesão ao programa de rastreamento brasileiro nessa faixa etária, em qual estágio está sendo feito o diagnóstico da doença, qual a sobrevida delas e para descobrir se os casos diagnosticados nessa idade apresentam desenvolvimento mais rápido, através da análise de biomarcadores associados ao desenvolvimento da doença e ao seu pior prognóstico.

Com esse estudo, acredita-se que seja possível entender a gravidade da doença nessa faixa etária. E isso pode trazer dados relevantes para o planejamento do PNCCC, além de poder orientar políticas públicas que otimizem os gastos com tratamento e diminuam a mortalidade e a morbidade provocadas pela doença.

Estudar essa faixa etária também é importante por se tratar de mulheres jovens, em idade fértil e produtiva. Vale lembrar que esse grupo específico de mulheres nunca foi foco de estudo semelhante em nosso país.



## 4- OBJETIVOS

### 4.1- OBJETIVO GERAL:

Avaliar o perfil epidemiológico, características histopatológicas, expressão de marcadores de malignidade, curva de sobrevida e qualidade do rastreamento entre pacientes diagnosticadas com Carcinoma de Células Escamosas de Colo Uterino (CECCU) na faixa etária de 20 a 29 anos.

### 4.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- a) Descrever o perfil epidemiológico em pacientes com CECCU abaixo e acima de 30 anos;
- b) Pesquisar o Estadiamento e a Gradação dos CECCU em pacientes abaixo e acima de 30 anos;
- c) Identificar a expressão dos marcadores de malignidade IMP3 e SOX4 em CECCU de pacientes abaixo e acima de 30 anos;
- d) Analisar a curva de sobrevida das pacientes com CECCU abaixo e acima de 30 anos;
- e) Inferir a qualidade do rastreamento através da análise de todos os critérios anteriores e da adesão ao PNCCC.

## 5- PACIENTES E MÉTODOS

### 5.1- TIPO DE ESTUDO E LOCAL DE REALIZAÇÃO

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, descritivo e comparativo realizado em pacientes que receberam o diagnóstico histopatológico de CECCU no HSM de Teresina, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015.

### 5.2- PACIENTES E TAMANHO AMOSTRAL

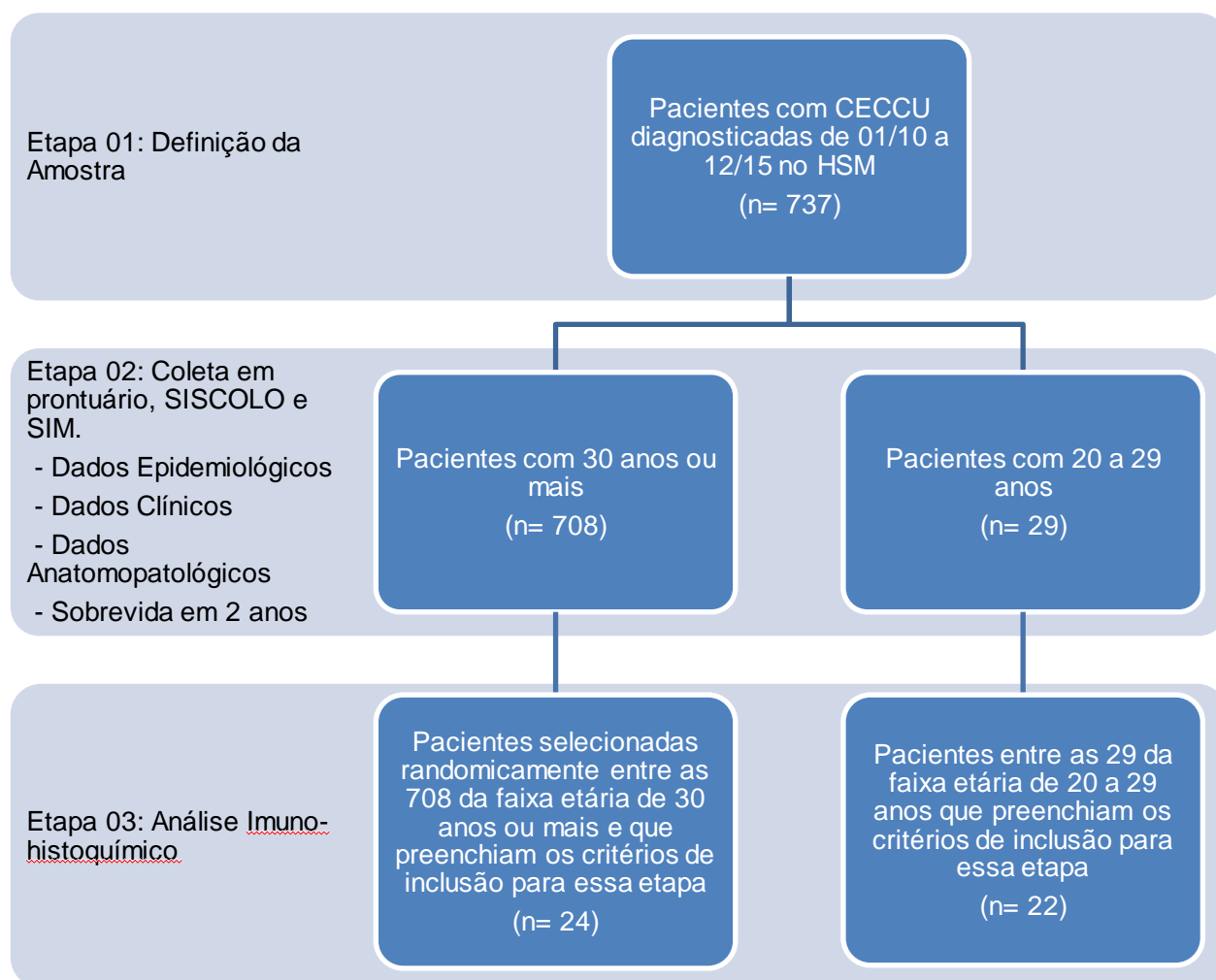


Figura 12: Fluxograma do Desenho do Estudo e do tamanho amostral em cada uma de suas etapas.

Todas as 737 pacientes que receberam o diagnóstico histopatológico de CECCU no HSM de Teresina, de janeiro de 2010 a dezembro de 2015, tiveram seus dados pesquisados nos seus prontuários eletrônicos e arquivos da Anatomia Patológica do HSM e em mais dois sistemas de informação: o Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) e o SISCOLO. A escolha do Hospital supracitado deveu-se ao fato de ser ele o hospital responsável pela maioria dos diagnósticos e tratamento desta patologia no Estado do Piauí no período estudado, já que era, no período em questão, o único hospital credenciado pelo SUS para tratamento cirúrgico, quimioterápico e radioterápico de câncer.

Após a pesquisa dos prontuários, dividiu-se as pacientes com base em suas faixas etárias em dois grupos: o grupo de mulheres com 20 a 29 anos, que constituiu o grupo de casos de maior interesse no presente estudo, e o grupo de mulheres com 30 anos ou mais, que foi utilizado para que se obtivesse dados gerais da doença e para possibilitar a comparação dos grupos, a fim de descobrir se há uma diferença de agressividade da doença nas diferentes faixas etárias. Das 737 pacientes que participaram do estudo, 29 pertenciam à faixa etária de 20 a 29 anos e 708 pertenciam à faixa etária de 30 anos ou mais. Como não seria viável, nem necessário, realizar o exame imuno-histoquímico nas 737 pacientes, calculou-se o número mínimo de pacientes necessárias para tal pesquisa com confiança de 95% e erro máximo de estimativa de 0,05%, chegando-se ao número mínimo de 46 pacientes necessárias para essa etapa (Figura 12). Foram utilizados critérios de inclusão para definir as amostras para a o exame imuno-histoquímico. Os critérios de inclusão utilizados no grupo de mulheres de faixa etária de 20 a 29 anos nessa etapa foram:

- Pertencer à faixa etária de 20 a 29 anos;
- Ter recebido o diagnóstico histopatológico de CECCU no HSM entre janeiro de 2010 e dezembro de 2015;
- Ter dados suficientes para a realização da pesquisa registrados no prontuário;

- Ter bloco de parafina arquivado no serviço em condições adequadas à realização de exame imuno-histoquímico.

Os critérios de inclusão utilizados no grupo de mulheres de faixa etária de 30 anos ou mais nessa etapa foram:

- Pertencer à faixa etária de 30 anos ou mais;
- Ter recebido o diagnóstico histopatológico de CECCU no HSM entre janeiro de 2010 e dezembro de 2015;
- Ter dados suficientes para a realização da pesquisa registrados no prontuário;
- Ter sido escolhida randomicamente entre as mulheres de 30 anos ou mais que preenchem todos os critérios anteriores. Essa escolha randômica nessa etapa se justifica para que os grupos fiquem com uma quantidade semelhante de pacientes, já que a faixa etária de 30 anos ou mais tem muito mais pacientes que a de 20 a 29 anos, e por viabilidade financeira, visto que seria muito caro e desnecessário avaliar todas as centenas de pacientes deste grupo;
- Ter bloco de parafina arquivado no serviço em condições adequadas à realização de exame imuno-histoquímico.

### 5.3- COLETA DE DADOS EPIDEMIOLÓGICOS, DADOS CLÍNICOS, DADOS ANATOMOPATOLÓGICOS E DE SOBREVIVÊNCIA EM 2 ANOS.

Dados epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos relacionados ao estágio da doença foram obtidos nos prontuários eletrônicos das pacientes no HSM e no SISCOLO. Os dados epidemiológicos coletados foram idade, nível educacional, profissão, cidade de origem, adesão ao PNCCC e número de citologias cérvico-vaginais prévias. Os dados clínicos e anatomopatológicos foram coletados para avaliar a agressividade da doença no momento do diagnóstico. Tais dados compreendem o estágio, gradação e morte até dois anos após o diagnóstico. O estadiamento da doença foi feito no momento do diagnóstico, com base nos sistemas FIGO e TNM definido pela AJCC, considerando-se

estágios iniciais os estágios I do sistema FIGO e Tis e T1 do sistema TNM/AJCC, que são os estágios onde o câncer encontra-se restrito ao colo uterino. E considerou-se avançado todos os demais (Tabela 2).

A mortalidade foi observada até 2 anos após o diagnóstico para que ambos os grupos pudessem ser avaliados igualmente. Esse período de tempo foi estabelecido porque, se considerássemos apenas a mortalidade sem definir o número de anos a serem avaliados, pacientes diagnosticadas em 2010 teriam 7 anos de seguimento e análise de mortalidade, enquanto as pacientes diagnosticadas em 2015 teriam apenas 2 anos de seguimento e análise de mortalidade, visto que os dados foram coletados no final do ano de 2017. Dados de mortalidade foram coletados no sistema do HSM e no SIM, Sistema de Informações de Mortalidade do governo brasileiro, alimentado pelas autoridades de saúde com dados coletados nas declarações de óbito de todos os indivíduos falecidos no período.

Em suma, com a análise dos prontuários e a coleta de dados no SIM e no SISCOLO pretendeu-se:

- Coletar informações sobre condições socioeconômicas que nos permitam conhecer o perfil epidemiológico das pacientes;
- Confirmar o diagnóstico histopatológico e obter dados clínicos e anatomopatológicos, especialmente estadiamento e gradação, na tentativa de definir quão avançada estava a doença no momento do seu diagnóstico nas pacientes e confirmar o diagnóstico histopatológico;
- Desenhar a curva de sobrevida em 2 anos das pacientes dos grupos etários estudados.

Tabela 2: Estadiamento do Carcinoma de Colo Uterino pelo Sistema FIGO e pelo TNM da AJCC.

FIGO	TNM	Características Histopatológicas	TUMOR(T)
0	Tx		
0	T0		
0	Tis	Neoplasia in situ, ou seja, células neoplásicas restritas à superfície epitelial.	
1	T1	Células neoplásicas já infiltram o estroma, no entanto, a neoplasia está restrita ao colo uterino.	
1 <sup>a</sup>	T1a	Infiltração tem profundidade de no máximo 5 mm e extensão de no máximo 7mm.	
	T1a1	Infiltração tem profundidade inferior a 3 mm e extensão menor que 7mm.	
	T1a2	Infiltração tem profundidade entre 3 e 5 mm e extensão menor que 7mm.	
1B	T1b	O câncer já pode ser visto sem o microscópio, mas é restrito ao colo uterino.	
1B1	T1b1	O câncer já pode ser visto, mas não é maior que 4cm.	
1B2	T1b2	O câncer pode ser visto, é maior que 4 cm mas ainda é restrito ao colo.	
II	T2	O Câncer já cresceu além do colo uterino mais ainda não infiltra parede da pelve nem a porção inferior da vagina.	
IIA	T2a	O câncer não se disseminou para os tecidos ao lado do colo uterino.	
IIA1	T2a1	O câncer já pode ser visto, mas não é maior que 4cm.	
IIA2	T2a2	O câncer já pode ser visto e é maior que 4cm.	
IIB	T2b	O câncer se disseminou para os tecidos ao lado do colo uterino.	
III	T3	O câncer se disseminou para a parte inferior da vagina ou para paredes da pelve. Ele pode bloquear os ureteres.	
IIIA	T3a	O câncer se disseminou para a parte inferior da vagina, mas não para paredes da pelve.	
IIIB	T3b	O câncer se disseminou para paredes da pelve e/ou bloqueia ureteres.	
IVA	T4	O câncer se disseminou para bexiga e/ou reto ou está se disseminando para fora da pelve.	
<b>LINFONODOS REGIONAIS (N)</b>			
	Nx	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados	
	N0	Não há comprometimento de linfonodos regionais pela neoplasia.	
IIIB	N1	Há comprometimento de linfonodos regionais pela neoplasia.	
<b>METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)</b>			
	M0	Não há disseminação da neoplasia para linfonodos, tecidos ou órgãos distantes.	
IVB	M1	Há disseminação da neoplasia para linfonodos, tecidos ou órgãos distantes.	

Fonte: AJCC e FIGO(26,42).

#### 5.4- ESTUDO IMUNO-HISTOQUÍMICO

Após a análise dos dados epidemiológicos, clínicos, anatomopatológicos e de sobrevida em 2 anos, os blocos de parafina foram selecionados para a análise imuno-histoquímica. O exame histopatológico de todas as pacientes da faixa etária de 20 a 29

anos foram avaliados. Um total de 22 dos 29 blocos de parafina analisados dessas pacientes foram considerados em boas condições para o exame imuno-histoquímico e, assim, foram incluídos na análise. Entre as 708 pacientes da faixa etária de 30 anos ou mais, 29 pacientes foram selecionadas randomicamente para terem seus blocos de parafina analisados. Um total de 24 pacientes das 29 selecionadas randomicamente possuíam blocos de parafina considerados em boas condições para serem incluídos no exame imuno-histoquímico. Nossa análise imuno-histoquímica compreendeu o estudo da expressão de IMP3 e de SOX4 em ambos os grupos. Depois da coleta de dados, análise estatística foi realizada para determinar se havia diferença entre os dois grupos etários.

Para estudar a expressão de IMP3 e de SOX4 nos casos de CECCU estudados, foram feitos cortes histológicos do material selecionado. Em seguida, as secções foram desparafinizadas, hidratadas e transferidas para o vaporizador com solução de recuperação onde procedeu-se a recuperação antigênica. Após isso, fez-se o bloqueio da peroxidase endógena com solução de peróxido de hidrogênio e seguiu-se o protocolo de imunomarcção, utilizando-se um anticorpo monoclonal de rato anti-humano contra IMP3 para o estudo dessa proteína e um anticorpo monoclonal de rato anti-humano contra SOX4 para o estudo dessa proteína. As secções então foram contracoradas com hematoxilina, desidratadas e montadas (vide Anexo 01).

Em suma, com o estudo imuno-histoquímico pretendeu-se:

- Avaliar a expressão de IMP3 e de SOX4, marcadores de prognóstico, para descobrir se há diferença entre a sua expressão no grupo de mulheres com carcinoma na faixa etária de 20 a 29 anos quando comparadas com mulheres de 30 anos ou mais.

### **Avaliação da imunoexpressão do antígeno IMP3**

A avaliação da imunoexpressão do antígeno IMP3 foi realizada por patologista experiente e sem identificação dos grupos. Foi utilizado o protocolo de análise semiquantitativa da marcação citoplasmática do IMP3 proposta por Wei e colaboradores que considera tanto a intensidade (negativa, fraca, moderada ou intensa) quanto a proporção (negativa - de 0 a 10%; 1 -11 a 25%; 2-26 a 51%; 3-51-75%; 4-76-100%)(24). Foi considerado positivo quando havia intensidade fraca, moderada ou intensa em pelo menos 11% das células com marcação citoplasmática. Utilizou-se como controle negativo

tecido contendo epitélio escamoso normal de ectocérvice, e como controle positivo, uma amostra de carcinoma gástrico, conforme orientação do fabricante do anticorpo utilizado.

#### **Avaliação da imunexpressão do antígeno SOX4**

A avaliação da imunexpressão do antígeno SOX4 foi realizada por patologista experiente e sem identificação dos grupos. Foi utilizado o protocolo de análise semiquantitativa da marcação citoplasmática e/ou nuclear do SOX4 proposta por Sun e colaboradores que multiplica o score da intensidade (ausente-0, fraca-1, moderada-2 ou intensa-3) pelo score da proporção (0-de 0 a 10%; 1 -11 a 25%; 2-26 a 51%; 3-51-75%; 4-76-100%) e considera negativo resultados de 0 a 4 e positivo resultados de 6 a 12(23). Foi utilizado como controle negativo tecido contendo epitélio glandular endocervical normal, e como controle positivo, tecido mamário contendo glândulas mamárias normais, conforme orientação do fabricante do anticorpo utilizado.

#### **5.5- ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Para a análise dos dados foram utilizados os softwares Microsoft Excel (version 2016) e R (version 3.4.3). Os testes Qui-quadrado de Pearson e Mann Whitney foram aplicados para inferência estatística dos dados. O nível de significância estatística de 0,05 foi usado e análise de sobrevida foi realizada utilizando-se a curva de Kaplan-Meier e Regressão de Cox.

#### **5.6- ASPECTOS ÉTICOS**

A presente pesquisa seguiu as regras estabelecidas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde(68) e foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília (CAAE 56700916.2.0000.5558 e 73536517.1.0000.5558). Por se tratar de um estudo retrospectivo, o Termo de



Consentimento Livre e Esclarecido não foi exigido para a participação das pacientes (vide Anexo 2).

## 6- RESULTADOS

### 6.1- PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

De janeiro de 2010 a dezembro de 2015, 737 mulheres receberam o diagnóstico de CECCU no HSM em Teresina.

A média de idade foi de 55 anos (desvio padrão=14,77), sendo que 3,93% (29/737) das mulheres tinham entre 20 e 29 anos de idade. A faixa etária com maior número de casos foi a de 50 a 64 anos, abrangendo mais de 36% das pacientes, sendo que mais de 60% das pacientes tinham 50 anos ou mais. A distribuição das pacientes quanto à faixa etária foi disposta na Figura 13.

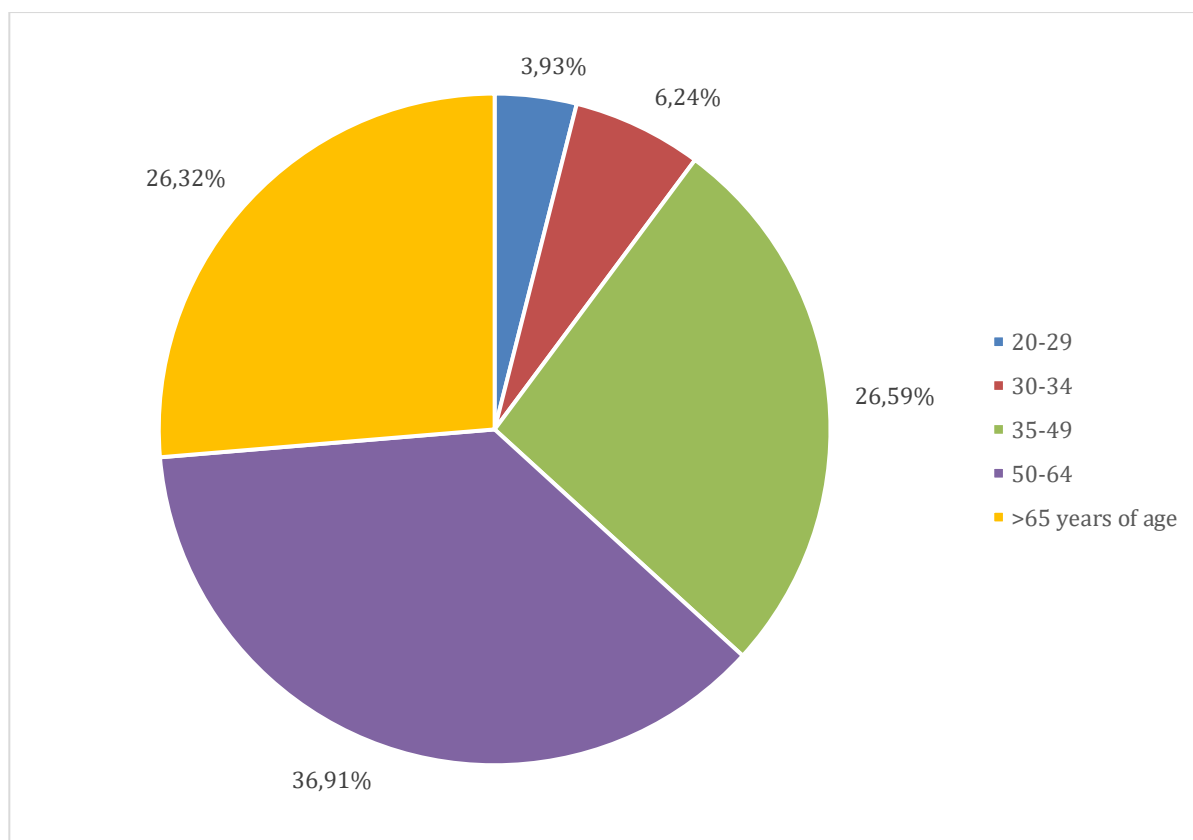


Figura 13: Distribuição dos casos de CECCU diagnosticados no HSM no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015 de acordo com a faixa etária. Fonte: dados da pesquisa.

Entre as 737 pacientes com CECCU, o estado civil mais frequente foi o estado civil casada (58%), seguido por solteira (20%), viúva (15%), separada/divorciada (5%) e outros estados civis (2%). A raça que predominou foi parda, com mais de 80% das pacientes declarando-se assim. Apenas 39% das pacientes residiam em Teresina, enquanto que 61% eram do interior dos Estados do Piauí, Maranhão, Pará ou Tocantins. A ocupação mais frequente foi dona de casa (39%), seguida por aposentada (25%), agricultora (17%), doméstica (9%), estudante (1%) e outras (9%). A maior parte das pacientes apresentavam baixo nível de escolaridade, predominando as que tinham primeiro grau incompleto (33%), as analfabetas (31%) e as com primeiro grau completo (24%) (Tabela 3).

Quando se comparou mulheres da faixa etária de 20-29 anos com mulheres da faixa etária de 30 anos ou mais, os únicos dados epidemiológicos que apresentaram diferença estatisticamente significativa foram a escolaridade e o estado civil. As mulheres com 30 anos ou mais eram mais frequentemente casadas (59%), ao contrário das mulheres de 20-29 anos que eram na maioria solteiras (55%). E as mulheres da faixa etária mais velha apresentavam menor escolaridade, com 35% das pacientes sendo analfabetas. Nenhuma das pacientes da faixa etária mais jovem era analfabeta (Tabela 3).

Tabela 3: Dados epidemiológicos das pacientes diagnosticadas com CECCU de janeiro de 2010 a dezembro de 2015 no HSM de Teresina.

Variável	Total n(%)	20-29anos n(%)	≥30anos n(%)	Valor de p*
<b>Estado Civil (Casada/não Casadas)</b>				
Casada	427 (58%)	10 (35%)	417 (59%)	p=0,0090*
Solteira	146(20%)	16 (55%)	130 (18%)	
Viúva	112 (15%)	0 (0%)	112 (16%)	
Separada/divorciada	35 (5%)	1 (3%)	34 (5%)	
Outros	17 (2%)	2 (7%)	15 (2%)	
<b>Raça (Pardas/não pardas)</b>				
Parda	595 (80,7%)	20 (69%)	575 (81%)	p=0,2711
Branca	67 (9%)	5 (17%)	62 (9%)	
Preta	43 (6%)	4 (14%)	39 (5%)	
Indígena	2 (0,3%)	0 (0%)	2 (0,3%)	
Ignorado	30 (4%)	0 (0%)	30 (4%)	
<b>Procedência (Teresina/outros)</b>				
Interior do PI	332 (45%)	10 (34%)	322 (45%)	p=0,1954
Teresina	285 (39%)	15 (52%)	270 (38%)	
Interior do MA, PA e TO	120 (16%)	4 (14%)	116 (16%)	
<b>Ocupação (dona de casa/outros)</b>				
Dona de Casa	79 (39%)	13 (45%)	66 (38%)	p=0,4664
Aposentada	51 (25%)	0 (0%)	51 (29%)	
Agricultora	34 (17%)	5 (17%)	29 (17%)	
Doméstica	19 (9%)	4 (14%)	15 (9%)	
Estudante	3 (1%)	3 (10%)	0 (0%)	
Outros	18 (9%)	4 (14%)	14 (8%)	
<b>Escolaridade (analfabeta/outros)</b>				
Analfabeta	74 (31%)	0 (0%)	74 (35%)	p=0,0001*
1º grau incompleto	79 (33%)	8 (28%)	71 (34%)	
1º grau completo	58 (24%)	13 (45%)	45 (21%)	
2º grau completo	25 (10%)	8 (28%)	17 (8%)	
3º grau completo	3 (1%)	0 (0%)	3 (1%)	

\* Valor de p em Teste de Qui-quadrado de Pearson (nível de significância 0.05). Fonte: dados da pesquisa.

## 6.2- DADOS CLÍNICOS, DADOS ANATOMOPATOLÓGICOS E SOBREVIDA

Ao analisar os dados clínicos e anatomopatológicos das 737 pacientes, percebeu-se que a maioria dos tumores foi diagnosticada em estágios avançados, com o estágio II da FIGO sendo o mais frequente (31,89%). Com relação à diferenciação dos tumores, predominaram os pouco diferenciados, com gradação G3 sendo encontrada em 62,96% dos tumores (Tabela 4).

Na Tabela 4 também é possível observar que aproximadamente 1 em cada 4 mulheres que participaram do estudo foram a óbito até 2 anos após o diagnóstico.

Observa-se também que a expressão de IMP3 foi positiva em 76,09% das pacientes e a expressão de SOX4 foi positiva em 34,78% das pacientes.

Tabela 4: Dados clínicos e anatomopatológicos, sobrevida em 2 anos e biomarcadores de prognóstico de pacientes diagnosticadas com CECCU de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2015 no HSM de Teresina.

<b>Variável</b>	<b>Pacientes n (%)</b>
<b>Estadiamento FIGO</b>	
Inicial IA (Microinvasão)	11 (1%)
Inicial IB (restrito ao colo uterino)	227 (31%)
Avançado II (restrito ao útero e paramétrios)	235 (32%)
Avançado III (restrito à pelve)	190 (26%)
Avançado IV (invade bexiga, reto ou órgãos distantes)	50 (7%)
Não informado	24 (3%)
<b>Gradação</b>	
G1	67 (9%)
G2	206 (28%)
G3	464 (63%)
<b>Morte até 2 anos (sim / não)</b>	
Sim	190 (26%)
Não	547 (64%)
<b>Reação Imuno-histoquímica para IMP3</b>	
Negativo	11 (24%)
Positivo	35 (76%)
<b>Reação Imuno-histoquímica para SOX4</b>	
Negativo	30 (65%)
Positivo	16 (35%)

Fonte: dados da pesquisa.

Quando comparados os dados clínicos e anatomopatológicos dos dois grupos, não se observou diferença significativa entre eles, sendo visto em ambos os grupos etários o predomínio de tumores em estágio avançado, pouco diferenciados, com aproximadamente 1/3 dos casos evoluindo para óbito até dois anos e com expressões semelhantes de IMP3 e SOX4 (Tabela 5).

Tabela 5: Dados clínicos e anatomopatológicos de pacientes diagnosticadas com CECCU de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2015 no HSM de Teresina de acordo com o grupo etário.

Variável	20-29 anos n(%)	≥30 anos n(%)	Valor de p Teste Qui-quadrado
<b>Estadiamento FIGO</b>			
Inicial (IA ou IB)	12 (41%)	226 (33%)	p=0.3510
Avançado (II, III ou IV)	17 (59%)	458 (67%)	
<b>Gradação</b>			
G1 ou G2	7 (24%)	266 (38%)	p=0.1421
G3	22 (76%)	442 (62%)	
<b>Morte até 2 anos (sim / não)</b>			
Sim	7 (24%)	183 (26%)	p=0.8366
Não	22 (76%)	525 (74%)	
<b>Reação Imuno-histoquímica para IMP3</b>			
Negativo	6 (27%)	5 (21%)	p=0.6090
Positivo	16 (73%)	19 (79%)	
<b>Reação Imuno-histoquímica para SOX4</b>			
Negativo	13 (59%)	17 (70%)	p=0.4036
Positivo	9 (41%)	7 (30%)	

\* Valor de p em Teste de Qui-quadrado de Pearson (nível de significância 0.05). Fonte: dados da pesquisa.

### 6.3- ESTUDO IMUNO-HISTOQUÍMICO DE MARCADORES DE PROGNÓSTICO

Conforme mostrado na Tabela 5, a expressão de IMP3 foi positiva em 73% dos casos de CECCU em pacientes com 20 a 29 anos e em 79% das pacientes com 30 anos ou mais, não havendo diferença significativa. A expressão de SOX4 foi positiva em 41% dos casos de CECCU em pacientes com 20 a 29 anos e em 30% das pacientes com 30 anos ou mais e tal diferença também não apresenta relevância estatística.

Como a análise da expressão imuno-histoquímica do IMP3 leva em consideração a intensidade da coloração (como ilustrado na Figura 14) e a proporção de células coradas, foi analisado também se haveria diferença

significativa entre tais critérios nos dois grupos etários e, percebeu-se que não houve diferença (Tabela 6).

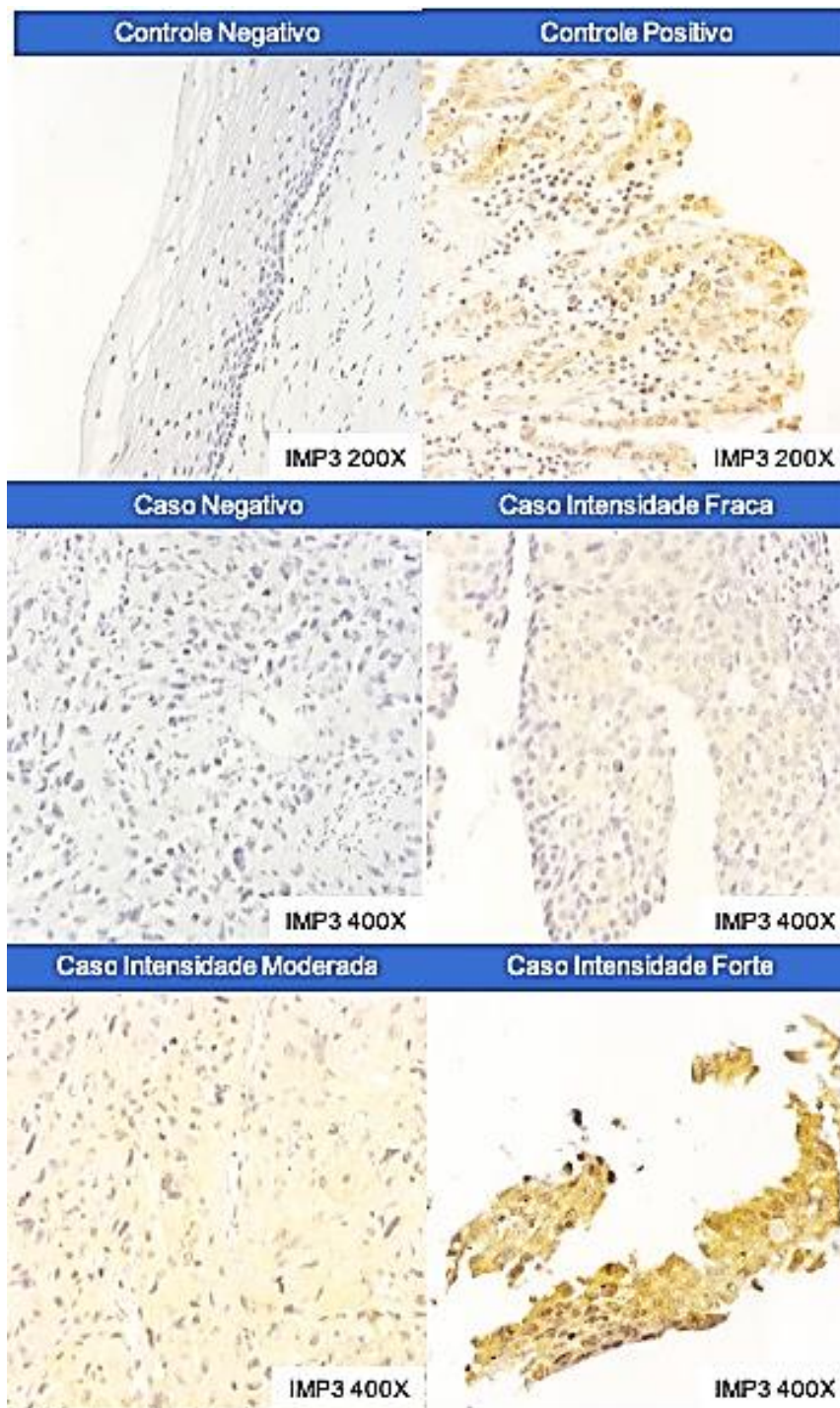


Figura 14: Expressão Imuno-histoquímica da IMP3 no controle negativo (epitélio ectocervical normal) e no controle positivo (câncer gástrico) e em pacientes

com CECCU. Ninhos tumorais foram observados através de coloração imuno-histoquímica para IMP3. Fonte: Fotomicrografias feitas pela autora em exames imuno-histoquímicos da pesquisa.

Tabela 6: Frequência da expressão imuno-histoquímica da proteína IMP3 em pacientes diagnosticadas com CECCU de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2015, no HSM de Teresina, de acordo com o grupo etário.

<b>Expressão IMP3</b>	<b>20-29</b>		<b>&gt;=30</b>		<b>Total</b>		<b>Valor de p</b>
<b>Intensidade</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
Ausente	0	-	0	-	0	-	-
Fraco	11	50	11	50	22	100	1
Moderada	8	50	8	50	16	100	1
Forte	3	37,5	5	62,5	8	100	0.520
<b>Proporção positiva) (% de células</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
0-10	6	54,5	5	45,5	11	100	0.6090
11-25	6	50,0	6	50	12	100	1
26-50	3	37,5	5	62,5	8	100	0.520
51-75	4	50,0	4	50	8	100	1
76-100	3	42,9	4	57	7	100	0.7750

\*Valor de p em Teste de Qui-quadrado de Pearson (nível de significância 0,05).  
Fonte: dados da pesquisa.

Assim como visto no IMP3, a análise da expressão imuno-histoquímica de SOX leva em consideração a intensidade da coloração (como ilustrado na Figura 15) e a proporção de células coradas. Esses critérios também não apresentaram variação significativa entre os dois grupos etários (Tabela 7).



Tabela 7: Frequência da expressão imuno-histoquímica da proteína SOX4 em pacientes diagnosticadas com CECCU, de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2015, no HSM de Teresina, de acordo com o grupo etário.

<b>Expressão de SOX4</b>		<b>20-29</b>		<b>&gt;=30</b>		<b>Total</b>		<b>Valor de p</b>
<b>Intensidade</b>		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
Ausente		0	-	0	-	0	-	-
Fraco		2	50	2	50	4	100	1
Moderada		16	47	18	53	34	100	0,8608
Forte		4	50	4	50	8	100	1
<b>Proporção (% de células positivas)</b>		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
0-10		0	-	0	-	0	-	-
11-25		3	75	1	25	4	100	0,2549
26-50		10	47,6	11	52	21	100	0,9794
51-75		6	37,5	10	62,5	16	100	0,3059
76-100		3	60	2	40	5	100	0,5638

\*Valor de p em Teste de Qui-quadrado de Pearson (nível de significância 0.05).  
Fonte: dados da pesquisa.

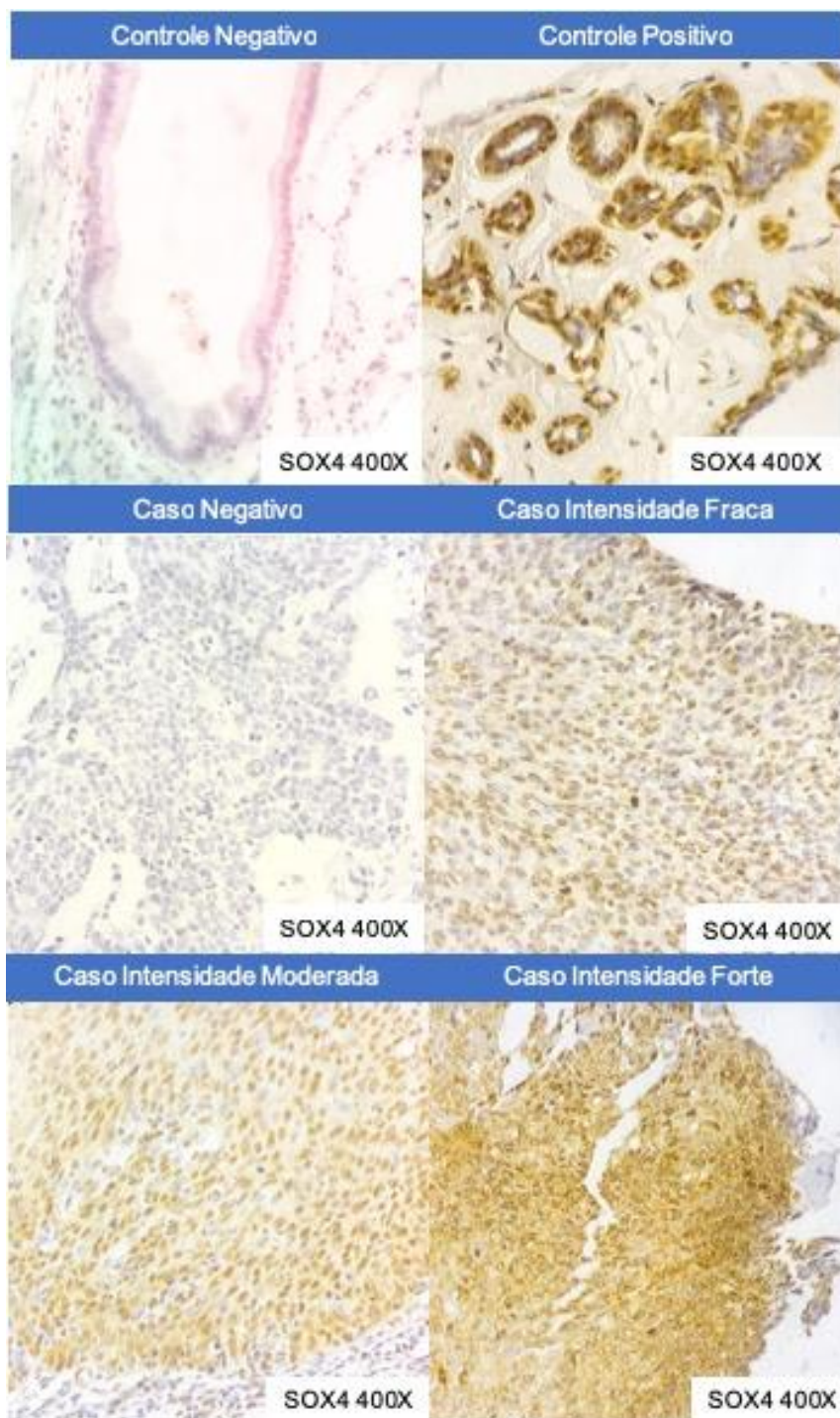


Figura 15: Expressão Imuno-histoquímica de SOX4 no controle negativo (epitélio endocervical normal) e no controle positivo (glândulas mamárias) e em pacientes com CECCU. Ninhos tumorais foram observados através de coloração imuno-histoquímica para SOX4. Fonte: Fotomicrografias feitas pela autora em exames imuno-histoquímicos da pesquisa.

#### 6.4- SOBREVIDA EM 2 ANOS

A análise de sobrevida foi realizada utilizando-se o Método de Kaplan-Meier ( $p=0.2021$ ) e Regressão de Cox (Hazard ratio-0.6377), e não houve diferença de sobrevida em dois anos entre os dois grupos etários (Figura 16). A sobrevida até dois anos após o diagnóstico foi de 76% entre as mulheres de 20 a 29 anos e de 74% entre as mulheres de 30 anos ou mais (Tabela 5).

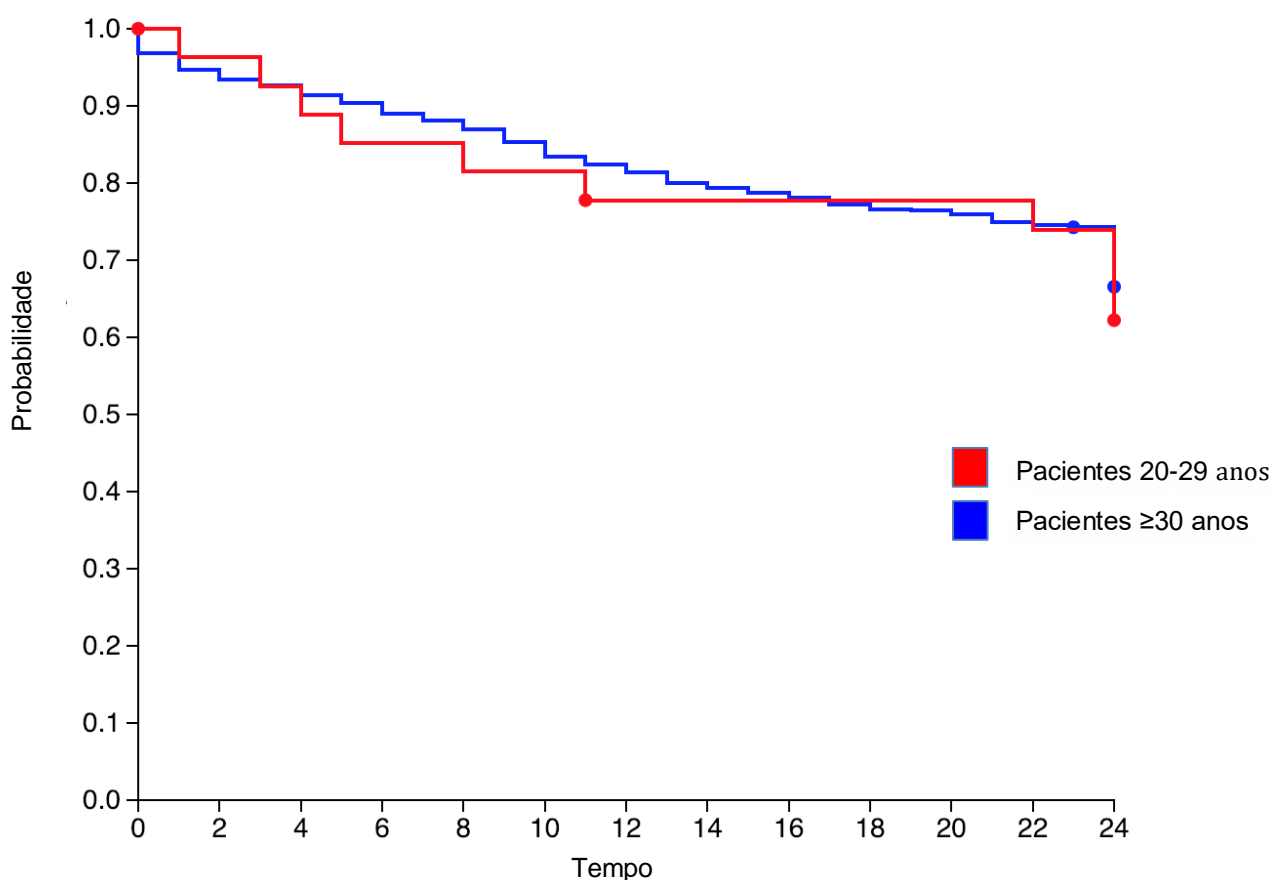


Figura 16: Curva de Sobrevida de Kaplan-Meier das pacientes com CECCU da faixa etária de 20 a 29 anos (Vermelho) e de 30 anos ou mais (Azul) diagnosticadas entre janeiro de 2010 e dezembro de 2015 no HSM de Teresina. Fonte: dados da pesquisa.

## 6.5- ADESÃO E QUALIDADE DO RASTREAMENTO

Com relação ao rastreamento através da citologia cervical, apenas ¼ das pacientes tinham realizado o exame pelo menos uma vez antes do diagnóstico. No grupo de 20 a 29 anos, apenas 17% tinham citologia prévia, mas não houve diferença significativa entre esse grupo e o grupo etário mais velho. Quando se avaliou o número de citologias prévias realizadas, a mediana (min-máx.) e a média ( $\pm dp$ ) do número de citologias cervicais realizadas antes do diagnóstico de CECCU foi respectivamente 0 (0-2) e 0.275 ( $\pm 0.649$ ) em pacientes entre 20 e 29 anos e 0 (0-15) e 0.596 ( $\pm 1.624$ ) em pacientes com 30 anos ou mais. Quando comparamos o número de citologias cervicais realizadas antes do diagnóstico de CECCU, não há diferença significativa entre os grupos ( $p = 0.4117$ , Mann Whitney).

Tabela 8: Adesão ao PNCCC entre pacientes diagnosticadas com CECCU de janeiro de 2010 a dezembro de 2015 no HSM de Teresina, de acordo com a faixa etária.

Possui citologia prévia?	cérvico-vaginal	Total n(%)	20-29anos n(%)	$\geq 30$ anos n(%)	Valor de p*
Sim		184 (25%)	5 (17%)	179 (25%)	p=0,3268
Não		553(75%)	24 (83%)	529 (75%)	

Valor de p em Teste de Qui-quadrado de Pearson (nível de significância 0.05). Fonte: dados da pesquisa.

## 7- DISCUSSÃO

### 7.1- PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

A análise dos 737 casos de CECCU diagnosticados no HSM de Teresina no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015 mostrou que a idade média dessas pacientes foi de 55 anos, e que o pico de incidência da doença abrange a faixa etária de 50 a 64 anos. Um outro dado que merece destaque é que mais de 40% dos casos de CECCU do presente estudo acometeram mulheres com 60 anos ou mais. Essa faixa etária, até 2011, ficava fora dos programas de rastreamento, visto que a população alvo definida pelo PNCCC até então era composta por mulheres de 25 a 59 anos(69). Tais dados ratificam os achados da literatura de que o rastreamento não está sendo eficaz, visto que um grande número de casos da doença ainda é diagnosticada em pacientes com idades avançadas(57). Quando o rastreamento é eficaz, como o tempo entre o início do CECCU e o desenvolvimento de sintomas pode ser considerável, programas de rastreamento adequadamente implantados mudam o pico de incidência da doença para faixas etárias mais jovens e fazem com que a maioria dos diagnósticos seja feita em estágios iniciais da doença. Um exemplo disso pode ser visto no Reino Unido, que atualmente apresenta esse pico de incidência na faixa etária de 25 a 29 anos e tem a maioria dos diagnósticos sendo feita com a doença em estágio I, ainda restrita ao colo uterino(9,11). No Brasil, o pico de incidência do câncer de colo uterino encontra-se acima dos 40 anos(70). Entre 2000 a 2011, observou-se uma tendência de aumento da mortalidade por tal câncer no Piauí, o que sugere que o Estado apresenta dificuldade em diagnosticar e tratar adequadamente a doença(47). Esse pico de incidência maior do que o encontrado no restante do Brasil e idade média tão elevada, reforçam essa suspeita.

O nível de escolaridade, profissão, procedência e raça da maioria das mulheres estudadas está de acordo com estudo anterior do perfil epidemiológico de mulheres com carcinoma de colo uterino em Teresina entre os anos de 2008 e 2012(71). Quando foram comparados os grupos etários, percebeu-se que dois dados epidemiológicos mostraram diferença significativa entre os grupos: a escolaridade e o estado civil.

Importante destacar que a escolaridade é melhor entre as mulheres mais jovens, visto que no grupo mais jovem não existiam analfabetas e elas predominavam no grupo mais velho. No entanto, o nível de escolaridade das pacientes com 20 a 29 anos ainda é baixo, predominando as pacientes com ensino fundamental incompleto e completo. Provavelmente por isso, essa melhora na escolaridade não foi suficiente para aumentar da adesão ao PNCCC, não havendo diferenças significativa na adesão entre os grupos etários. Baixo nível de instrução é uma importante barreira para os programas de rastreamento(72,73).

A diferença percebida com relação ao estado civil entre os grupos etários foi que, entre as mais velhas, houve um predomínio de casadas e, entre as mais jovens, houve um predomínio de solteiras. Embora essa diferença percebida entre os grupos etários possa dever-se à própria idade precoce das pacientes mais jovens, em um estudo americano feito em mulheres com idade até 35 anos diagnosticadas com câncer de colo uterino, quase a metade era casada(74). Por isso, aventa-se também a possibilidade de tal diferença ser causada por mudanças de costumes.

## 7.2- DADOS CLÍNICOS, DADOS ANATOMOPATOLÓGICOS E SOBREVIDA

Por ser o fator mais importante na determinação do prognóstico do CECCU, um programa de rastreamento só pode ser considerado bem sucedido se conseguir diminuir, dentre outros fatores, o número de casos da doença diagnosticados em estágio avançado(75). No presente estudo, a maioria das pacientes, em ambas as faixas etárias, foi diagnosticada já em estágios avançados da doença. O estágio mais frequente entre as 737 pacientes foi o estágio II da FIGO, onde a sobrevida em cinco anos é de 65%(26). Outros estudos mostram que os estágios avançados da doença são frequentes em várias regiões do Brasil(57,76) e em outros países em desenvolvimento, como o Marrocos (77).

O grau histológico tem se mostrado um fator prognóstico independente(78). O fato de a maioria dos casos diagnosticados de CECCU no Piauí, independente da faixa etária, ser de G3 pode ser mais um indício de falha no rastreamento, já que a maioria dos casos aqui diagnosticados é pouco diferenciada, provavelmente com longa evolução, já

avanzados e com pior prognóstico. Em estudos realizados em outros países não foram observadas taxas tão elevadas de G3 (74,79).

### 7.3- ESTUDO IMUNO-HISTOQUÍMICO DE MARCADORES DE PROGNÓSTICO

A expressão do IMP3 tem se mostrado um preditor de prognóstico pobre em vários tipos de câncer, dentre eles o CECCU. Entre as pacientes diagnosticadas com CECCU neste estudo, 76% apresentaram IMP3 positivo, não se observando diferença entre os grupos etários. Tal percentual é superior ao encontrado na literatura, o que nos faz suspeitar de que os casos diagnosticados no Piauí, provavelmente pelo estágio avançado em que a maioria se encontra, são mais agressivos dos que os casos que participaram do estudo de Wei et al, realizado na China, e que validou a expressão de IMP3 como um fator prognóstico independente em casos de CECCU(24).

A expressão do SOX4 tem se mostrado importante para proliferação celular, aceleração da progressão do ciclo celular e na redução da sensibilidade à droga quimioterápica cisplatina em casos de CECCU. Entre as pacientes diagnosticadas com CECCU do nosso estudo, 35% apresentaram SOX4 positivo, ou seja, a expressão do SOX4 acomete mais de um terço dos casos, sem diferença significativa entre as faixas etárias. Esse percentual de casos de CECCU com expressão positiva do SOX4 é menor do que o visto em estudo anterior que também utilizou o SOX4 como marcador prognósticos em casos de câncer cervical (23). Porém, como ele não especifica o tipo histológico nem a gradação dos casos estudados, acredita-se que tal diferença possa ter sido provocada por essas diferenças na composição da amostra, o que só será elucidado com mais estudos do referido biomarcador em casos de CECCU.

### 7.4- SOBREVIDA EM 2 ANOS

Após dois anos do diagnóstico de CECCU, 26% das pacientes evoluíram para óbito, não havendo diferença entre os grupos etários aqui estudados. Essa sobrevida é semelhante ao de outros países que, como o nosso, adotam uma política de rastreamento

baseada em exames oportunistas(80). E é superior à mortalidade vista em países com programas de rastreamento organizados como preconiza a OMS(81). O fato de não haver diferença de sobrevida entre os grupos etários é mais um dado que sugere que o CECCU em pacientes jovens não é mais agressivo do que na população acima de 30 anos. Isso é importante de ressaltar pois o Ministério da Saúde do Brasil utiliza, como uma das justificativas para não diminuir a idade de início do rastreamento, a crença de que a doença é mais agressiva em mulheres com menos de 25 anos e que, por causa disso, iniciar o rastreamento antes disso não teria impacto sobre a sobrevida dessas pacientes(39). Como a vida sexual se inicia geralmente muito cedo em nosso país, a população de mulheres mais jovens precisa ser informada, esclarecida e monitorada para que se possa melhorar a qualidade do PNCCC. A literatura reforça que é seguro iniciar o rastreamento apenas aos 25 anos. No entanto, ela também reforça que, por serem as mulheres jovens as de maior risco para infecção por HPV e, conseqüentemente, as de maior risco também para lesões precursoras e carcinoma invasor de colo uterino, ela deve ser informada sobre prática sexual segura, deve ter acesso a vacinação contra o HPV, deve ser orientada sobre quando e como participar de programas de rastreamento e deve ter acesso a serviços de saúde(21,82,83). Os dados do presente estudo sugerem que iniciar o rastreamento apenas aos 25 anos, sem levar em consideração a idade em que a atividade sexual se inicia, e sem monitorar especialmente as mulheres mais jovens, seja um ponto frágil no PNCCC. Além disso, a baixa adesão ao programa, em todas as faixas etárias, merece atenção e esforço para ser combatida.

#### 7.5- ADESÃO E QUALIDADE DO RASTREAMENTO

A baixa adesão ao PNCCC encontrada no presente estudo também foi relatada em trabalhos realizados anteriormente no Brasil, que mostraram uma adesão ao programa de rastreamento para carcinoma de colo uterino menor do que os 80% da população alvo recomendados pela OMS(8,12,18). Porém, a adesão aqui relatada foi ainda menor que as encontradas em outros estudos. Acredita-se que isso possa ter ocorrido por este ser um estudo que avalia exclusivamente mulheres com o diagnóstico de CECCU, fato que também foi percebido em estudo canadense que, assim como este,



avaliava a adesão ao rastreamento exclusivamente em mulheres com câncer de colo uterino(84). Outro problema que foi percebido no presente estudo foi que o SISCOLO só aceita registro de pacientes que façam parte da população alvo e que tenham feito o exame de Papanicolaou pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ou mulheres fora da faixa etária se tiverem algum exame de citologia ou histologia positivo. Apesar disso, vale lembrar que a taxa de cobertura de planos de saúde privados no Piauí variou de 7,1% em 2010 a 9,1 % em 2015, ou seja, a grande maioria das pacientes do Estado é usuária do SUS(85). Por causa de valores tão baixos, o presente estudo sugere uma investigação mais detalhada sobre a alimentação do SISCOLO, na tentativa de descobrir se há alguma falha na entrada de dados.

## 7.6- LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

A intenção principal deste estudo foi avaliar o perfil epidemiológico, características histopatológicas, expressão de marcadores de malignidade, sobrevida em dois anos e qualidade do rastreamento entre pacientes diagnosticadas com CECCU na faixa etária de 20 a 29 anos. Estudar a faixa etária é importante por se tratar de mulheres jovens, em idade fértil e produtiva. Vale lembrar que esse grupo específico de mulheres nunca foi foco de estudo semelhante em nosso país.

Com esse estudo, acredita-se que seja possível entender a gravidade da doença nessa faixa etária. E isso pode trazer dados relevantes para o planejamento do PNCCC, além de poder orientar políticas públicas que otimizem os gastos com tratamento e diminuam a mortalidade e a morbidade provocadas pela doença.

Nosso estudo utilizou prontuários das pacientes diagnosticadas com CECCU no HSM no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015. Tais dados foram complementados por dados colhidos no SISCOLO, no SIM e por exames imuno-histoquímicos realizados em blocos de parafina com amostras dos tumores. Os exames imuno-histoquímicos foram realizados para análise de prognóstico da doença. Escolheu-se o IMP3 e o SOX4 por serem marcadores novos que estão sendo ligados a prognóstico reservado e má resposta a tratamentos adjuvantes.

Com essa metodologia, foi possível ter acesso a um grande número de pacientes, de todo o Estado do Piauí e de Estados vizinhos. No entanto, por se tratar de um estudo retrospectivo, tivemos limitações inerentes ao método, como perda de alguns dados epidemiológicos e anátomo-patológicos importantes por não constarem nos prontuários e sistemas analisados. Por isso, não foi possível avaliar dados como sexarca, comportamento sexual de risco, tabagismo e uso de anticoncepcional. Mais de 30% das pacientes estudadas não apresentavam informações sobre comprometimento de linfonodos. E no SISCOLO, também tivemos dificuldades, visto que algumas pacientes diagnosticadas no HSM não tinham informações cadastradas no SISCOLO, o que nos faz concluir que o sistema tem falhas de alimentação.

Espera-se que o presente estudo chame atenção para as pacientes com CECCU em idades precoces, para que sejam monitoradas e tratadas adequadamente. Espera-se também que o conhecimento do seu perfil epidemiológico, das características clínicas e anatomopatológicas mais frequentes nessa faixa etária, resulte em melhorias no atendimento dessa população e na elaboração de estratégias eficazes de prevenção do câncer de colo uterino nessa população.

## CONCLUSÕES

O presente estudo permite concluir que maioria das pacientes de 20 a 29 anos diagnosticadas com Carcinomas de Células Escamosas de Colo Uterino no HSM entre janeiro de 2010 e dezembro de 2015 era solteira, parda, de Teresina, dona de casa e com primeiro grau completo. As características clínicas e anatomopatológicas que predominaram foram estágios avançados e pouca diferenciação dos tumores no momento do diagnóstico. A expressão dos marcadores de malignidade não apresentou diferença quando comparados com grupo etário mais velho, assim como a sobrevida em 2 anos, que foi de 76%. A adesão ao PNCCC foi baixa, com aproximadamente  $\frac{3}{4}$  das pacientes sem exames cérvico-vaginais anteriores ao diagnóstico de câncer. Essa baixa adesão associada aos critérios clínicos e anatomopatológicos supracitados, permitem concluir que o PNCCC está falhando no diagnóstico precoce e na prevenção do CECCU nessa faixa etária.

Com os dados analisados neste estudo, pode-se concluir também que, entre os casos de CECCU de 20 a 29 anos e os casos de CECCU de 30 anos ou mais, as únicas diferenças significativas encontradas foram as relacionadas ao estado civil e à escolaridade. Todos os demais critérios avaliados relacionados ao perfil epidemiológico, às características clínicas e anatomopatológicas, à sobrevida, à expressão de marcadores de malignidade (IMP3 e SOX4) e à adesão ao PNCCC foram semelhantes nos dois grupos etários, não existindo indício de diferença de prognóstico do CECCU entre eles. Portanto, os CECCU que surgem em mulheres entre 20 e 29 não resultaram de diagnóstico precoce nem de maior agressividade da doença.

A não realização de citologia cervical (prévia ao diagnóstico de câncer) pela maioria das pacientes abaixo e acima de 30 anos sugere uma falha no rastreamento do câncer e que políticas públicas de saúde adicionais deveriam ser incluídas nos programas de rastreamento, na tentativa de aumentar a adesão ao PNCCC.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Finocchiaro-Kessler S, Wexler C, Maloba M, Mabachi N, Ndikum-Moffor F, Bukusi E. Cervical cancer prevention and treatment research in Africa: A systematic review from a public health perspective. *BMC Womens Health* [Internet]. 2016;16(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12905-016-0306-6>
2. Ferreira AK da M, Santos LA de M, Rebelo MS, Costa RM de O. Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil. [Internet]. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro. 2017. 130 p. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>
3. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Research*. 2015.
4. Saslow D, Solomon D. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *Cancer J Clin* [Internet]. 2012;62(3):147–72. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21139/full>
5. Min KJ, Lee YJ, Suh M, Yoo CW, Lim MC, Choi J, et al. The Korean guideline for cervical cancer screening. *J Korean Med Assoc*. 2015;58(5):398–407.
6. Sankaranarayanan R. Screening for cancer in low- and middle-income countries. *Ann Glob Heal* [Internet]. 2014;80(5):412–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aogh.2014.09.014>
7. Castanon A, Leung VMW, Landy R, Lim AWW, Sasieni P. Characteristics and screening history of women diagnosed with cervical cancer aged 20-29 years. *Br J Cancer*. 2013;
8. Cancer Research UK. Cervical cancer incidence statistics. Cancer Research UK. 2014.
9. Landy R, Pesola F, Castañón A, Sasieni P. Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: Estimation using stage-specific results from a nested case-control

- study. *Br J Cancer*. 2016;
10. da Costa AM, Hashim D, Fregnani JHTG, Weiderpass E. Overall survival and time trends in breast and cervical cancer incidence and mortality in the Regional Health District (RHD) of Barretos, São Paulo, Brazil. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 Dec 7 [cited 2018 Dec 30];18(1):1079. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4956-7>
  11. Torre LA, Islami F, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer in women: Burden and trends. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2017.
  12. Maria Virgínio de Sousa A, Carla Alves Teixeira C, da Silva Medeiros S, Jucinara Claudino Nunes S, Tuani Cândido de Oliveira Salvador P, Magali Bezerra de Barros R, et al. Mortalidade por câncer do colo do útero no estado do Rio Grande do Norte, no período de 1996 a 2010: tendência temporal e projeções até 2030. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2016;25(2):1–2. Available from: [http://www.iec.pa.gov.br/template\\_doi\\_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742016000200311&scielo=S2237-96222016000200311](http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742016000200311&scielo=S2237-96222016000200311)
  13. Barbosa IR, Souza DLB De, Bernal MM, Costa IDCC. [Regional inequalities in cervical cancer mortality in Brazil: trends and projections through to 2030]. *Ciência & saúde coletiva*. 2016;
  14. Ribeiro JF, Vilarouca da Silva AR, Campelo V, Lima Diógenes Santos S, Matias Coêlho DM. Sociodemographic and Clinical Profile of Women With Cancer of the Cervix in a City of North. *Rev Eletrônica Gestão Saúde* [Internet]. 2014;05:2406–20. Available from: <http://periodicos.unb.br/ojs311/index.php/rgs/article/download/989/856/>
  15. Costa RFA, Longatto-Filho A, de Lima Vazquez F, Pinheiro C, Zeferino LC, Fregnani JHTG. Trend analysis of the quality indicators for the Brazilian cervical cancer screening programme by region and state from 2006 to 2013. *BMC Cancer*. 2018;
  16. Rios SS. Lesão Intra-epitelial cervical: Abordagem Diagnóstica com o Uso da Coplcitologia Oncótica e Colposcopia com Biópsia Dirigida Uso de 150mg / dia de acarbose em pacientes obesas e com síndrome dos ovários policísticos : estudo duplo cego randomizado , co. RBGO [Internet]. 2004;26(10):2004. Available from:

- <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v26n10/22911.pdf>
17. Thuler LCS. Mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil. *Rev Bras Ginecol e Obs.* 2008;
  18. Figueredo MC, Moreira De Melo Júnior J, Segati KD. Prevalência de lesões precursoras para o câncer de colo do útero nas regiões do Brasil e sua relação com a cobertura do programa de rastreamento. *Femina.* 2014;
  19. Franco ES, Hyppólito SB, Franco RG de FM, Oriá MOB, Almeida PC de, Pagliuca LMF, et al. Critérios de positividade para cervicografia digital: melhorando a sensibilidade do diagnóstico do câncer cervical. *Cad Saude Publica [Internet].* 2008 Nov [cited 2018 Dec 30];24(11):2653–60. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2008001100020&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2008001100020&lng=pt&tlng=pt)
  20. Amaro-Filho SM, Golub JE, Nuovo GJ, Cunha CB, Levi JE, Villa LL, et al. A Comparative Analysis of Clinical and Molecular Factors with the Stage of Cervical Cancer in a Brazilian Cohort. *PLoS One.* 2013;
  21. Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines – A review of the first decade. *Gynecologic Oncology.* 2017.
  22. Termini L, Villa L. Biomarcadores na triagem do câncer do colo uterino. *DST–J bras Doenças Sex Transm [Internet].* 2008;20(2):125–31. Available from: <http://annalab.com.br/uploads/file/8.pdf>
  23. Sun R, Jiang B, Qi H, Zhang X, Yang J, Duan J, et al. SOX4 contributes to the progression of cervical cancer and the resistance to the chemotherapeutic drug through ABCG2. *Cell Death Dis.* 2015;
  24. Wei Q, Yan J, Fu B, Liu J, Zhong L, Yang Q, et al. IMP3 expression is associated with poor survival in cervical squamous cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2014;
  25. Danforth DN. The morphology of the human cervix. *Clin Obstet Gynecol [Internet].* 1983 Mar [cited 2018 Aug 21];26(1):7–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6839572>
  26. Wiebe E, Denny L, Thomas G. International Journal of Gynecology and Obstetrics Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obs [Internet].* 2012;2:100–9. Available from: [http://www.ginecologia.unipd.it/sito didattica/Unita' operative/Ginecologia](http://www.ginecologia.unipd.it/sito_didattica/Unita%20operative/Ginecologia)

- Oncologica/FIGO 2012 CERVIX .pdf
27. Malpica A, Euscher E. Biopsy interpretation of the uterine cervix and corpus. 2nd ed. Epstein JI, editor. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. 356 p.
  28. Bengtsson E, Malm P. Screening for cervical cancer using automated analysis of PAP-smears. *Comput Math Methods Med* [Internet]. 2014 [cited 2018 Dec 30];2014:842037. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24772188>
  29. Yang YC, Chang CL, Huang YW, Wang DY. Possible cofactor in cervical carcinogenesis: proliferation index of the transformation zone in cervicitis. *Chang Gung Med J* [Internet]. 2001 Oct [cited 2018 Aug 26];24(10):615–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11771183>
  30. Mirkovic J, Howitt BE, Roncarati P, Demoulin S, Suarez-Carmona M, Hubert P, et al. Carcinogenic HPV infection in the cervical squamo-columnar junction HHS Public Access. *J Pathol* [Internet]. 2015 [cited 2018 Aug 21];236(3):265–71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4457596/pdf/nihms673747.pdf>
  31. Brasileiro Filho G. Sistema Genital Feminino. 9th ed. Bogliolo - Patologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. 1556 p.
  32. Nucci MR, Oliva E. Gynecologic Pathology. *Gynecologic Pathology*. 2009.
  33. Boccardo E, Lepique AP, Villa LL. The role of inflammation in HPV carcinogenesis. *Carcinogenesis* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2018 Oct 27];31(11):1905–12. Available from: <https://academic.oup.com/carcin/article-lookup/doi/10.1093/carcin/bgq176>
  34. Fernandes JV, DE Medeiros Fernandes TAA, DE Azevedo JCV, Cobucci RNO, DE Carvalho MGF, Andrade VS, et al. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (Review). *Oncol Lett* [Internet]. 2015 Mar [cited 2018 Aug 26];9(3):1015–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25663851>
  35. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2003 Jan [cited 2018 Dec 4];16(1):1–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12525422>
  36. Castle PE, Murokora D, Perez C, Alvarez M, Quek SC, Campbell C. Treatment of

- cervical intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Obstet*. 2017;138:20–5.
37. Knoff J, Yang B, Hung C-F, Wu T-C. Cervical Cancer: Development of Targeted Therapies Beyond Molecular Pathogenesis. *Curr Obstet Gynecol Rep* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2018 Dec 4];3(1):18–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24533233>
  38. Baak JPA, Kruse A-J, Robboy SJ, Janssen EAM. Dynamic behavioural interpretation of cervical intraepithelial neoplasia with molecular biomarkers. *J Clin Pathol* [Internet]. 2006 [cited 2018 Dec 31];59:1017–28. Available from: [www.hpvtoday.com](http://www.hpvtoday.com).
  39. Ministério da Saúde do Brasil. Diretrizes Brasileiras para o rastreamento Do Câncer Do Colo Do Útero [Internet]. 2nd ed. Ministério Da Saúde. Rio de Janeiro; 2016. 146 p. Available from: [http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/24145/4110281\\_312323.pdf](http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/24145/4110281_312323.pdf)
  40. Castanon A, Landy R, Sasieni PD. Is cervical screening preventing adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix. *Int J Cancer*. 2016;139(5):1040–5.
  41. Nowakowski A, Cybulski M, Buda I, Janosz I, Olszak-Wąsik K, Bodzek P, et al. Cervical Cancer Histology, Staging and Survival before and after Implementation of Organised Cervical Screening Programme in Poland. *PLoS One* [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 30];11(5):e0155849. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27196050>
  42. (AJCC) AJC on C. AJCC Cancer Staging Manual. AJCC Cancer Staging Manual. 2017.
  43. McDaniel JT, Nuhu K, Ruiz J, Alorbi G. Social determinants of cancer incidence and mortality around the world: an ecological study. *Glob Health Promot* [Internet]. 2017;0(November 2016):175797591668691. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1757975916686913>
  44. Fernandez ME, Savas LS, Lipizzi E, Smith JS, Vernon SW. Cervical cancer control for Hispanic women in Texas: strategies from research and practice. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2018 Oct 31];132 Suppl 1(0 1):S26-32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24398135>



45. Harcourt N, Ghebre RG, Whembolua G-L, Zhang Y, Warfa Osman S, Okuyemi KS. Factors associated with breast and cervical cancer screening behavior among African immigrant women in Minnesota. *J Immigr Minor Heal* [Internet]. 2014 Jun [cited 2018 Oct 31];16(3):450–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334709>
46. Vale DB, Sauvaget C, Muwonge R, Ferlay J, Zeferino LC, Murillo R, et al. Disparities in time trends of cervical cancer mortality rates in Brazil. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2016 Jul 2 [cited 2019 Jan 2];27(7):889–96. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10552-016-0766-x>
47. Damacena AM, Luz LL, Mattos IE, Damacena AM, Luz LL, Mattos IE. Rastreamento do câncer do colo do útero em Teresina, Piauí: estudo avaliativo dos dados do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero, 2006-2013\*. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2017;26(1):71–80. Available from: [http://revista.iec.gov.br/template\\_doi\\_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742017000100071&scielo=S2237-96222017000100071](http://revista.iec.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742017000100071&scielo=S2237-96222017000100071)
48. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2013 [cited 2018 Nov 3]. Available from: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo06/consultar.xhtml>
49. Aggarwal P. Cervical cancer: Can it be prevented? *World J Clin Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2018 Nov 4];5(4):775. Available from: <http://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v5/i4/775.htm>
50. Miller RA, Waters LL, Mody DR, Tams KC. Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(June):776–81.
51. Farias CC, Jesus DV, Moraes HS, Buttenbender IF, Martins IS, Souto MG, et al. Factors related to non-compliance to HPV vaccination in Roraima—Brazil: a region with a high incidence of cervical cancer. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2016 Dec 22 [cited 2018 Nov 4];16(1):417. Available from: <http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-016-1677-y>
52. COORDEAÇÃO GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES. Coberturas vacinais-HPV Quadrivalente D1-Sexo feminino de 11 a 13 anos de

- idade, 2014 [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 4]. Available from: [http://www.consultaesic.cgu.gov.br/busca/dados/Lists/Pedido/Attachments/481051/RESPOSTA\\_PEDIDO\\_Boletim\\_informativo HPV\\_2015\\_corrigido\\_05042016 .pdf](http://www.consultaesic.cgu.gov.br/busca/dados/Lists/Pedido/Attachments/481051/RESPOSTA_PEDIDO_Boletim_informativo HPV_2015_corrigido_05042016.pdf)
53. Karjane, Nicole W; Ivey, Sara E; Isaacs C. Pap Smear: Overview, Indications, Preparation [Internet]. [cited 2019 Jan 3]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1947979-overview>
  54. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol*. 2012;
  55. Dickinson J, Tsakonas E, Conner Gorber S, Lewin G, Shaw E, Singh H, et al. Recommendations on screening for cervical cancer. *CMAJ* [Internet]. 2013 [cited 2018 Nov 4];185(1):35–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23297138>
  56. Gonçalves HI, Coelho Machado EI, Luiza Gonçalves Soares AI, Alberto Camargo-Figuera FI, Menezes Seerig LI, Arndt Mesenburg MI, et al. Início da vida sexual entre adolescentes (10 a 14 anos) e comportamentos em saúde. 2015 [cited 2018 Nov 4];18(1):1–18. Available from: [http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v18n1/en\\_1415-790X-rbepid-18-01-00025.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v18n1/en_1415-790X-rbepid-18-01-00025.pdf)
  57. Carneiro SR, Fagundes M de A, do Rosário P de JO, Neves LMT, Souza G da S, Pinheiro M da CN. Five-year survival and associated factors in women treated for cervical cancer at a reference hospital in the Brazilian Amazon. *PLoS One* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 3];12(11):e0187579. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29145414>
  58. Koonmee S, Bychkov A, Shuangshoti S, Bhummitra K, Himakhun W, Karalak A, et al. False-Negative Rate of Papanicolaou Testing: A National Survey from the Thai Society of Cytology. *Acta Cytol* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 3];61(6):434–40. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/478770>
  59. de Quadros CAT, Victora CG, da Costa JSD. Coverage and focus of a cervical cancer prevention program in southern Brazil. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2004 Oct [cited 2019 Jan 3];16(4):223–32. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15615596>
60. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Controle integral do câncer do colo do útero Guia de práticas essenciais [Internet]. Washington, DC; 2016 [cited 2018 Nov 6]. Available from: [www.paho.org](http://www.paho.org)
  61. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). INCA - CÂNCER - Tratamento [Internet]. [cited 2018 Nov 6]. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus/pi>
  62. Dasari S, Wudayagiri R, Valluru L. Cervical cancer: Biomarkers for diagnosis and treatment. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2015 May [cited 2019 Jan 3];445:7–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898115001370>
  63. Manne U, Srivastava R-G, Srivastava S. Keynote review: Recent advances in biomarkers for cancer diagnosis and treatment. *Drug Discov Today* [Internet]. 2005 Jul [cited 2019 Jan 3];10(14):965–76. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359644605034872>
  64. Lu D, Yang X, Jiang NY, Woda B a, Liu Q, Dresser K, et al. IMP3, a new biomarker to predict progression of cervical intraepithelial neoplasia into invasive cancer. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2011;35(11):1638–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21997684>
  65. Riener MO, Hoegel J, Iro H, Hartmann A, Agaimy A. IMP3 and p16 expression in squamous cell carcinoma of the head and neck: A comparative immunohistochemical analysis. *Oncol Lett*. 2017;
  66. Damiani D, Dichtchekian V, Setian N. O enigma da determinação gonadal: o que existe além do cromossomo Y? *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2000 Jun [cited 2018 Nov 6];44(3):248–56. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302000000300010&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302000000300010&lng=pt&tlng=pt)
  67. Lu J-W, Hsieh M-S, Hou H-A, Chen C-Y, Tien H-F, Lin L-I. Overexpression of SOX4 correlates with poor prognosis of acute myeloid leukemia and is leukemogenic in zebrafish. *Blood Cancer J* [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 6];7:593. Available from: [www.nature.com/bcj](http://www.nature.com/bcj)
  68. Ministério da Saúde do Brasil. Resolução 466-2012 [Internet]. Diário Oficial da

- União. 2012. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466\\_12\\_12\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html)
69. INCA. Programa Nacional de controle do câncer do colo de útero. Rev e ampliada do Programa Viva Mulher. 2011;1–14.
  70. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. INCA - Ações e Programas no Brasil - Controle do Câncer do Colo do Útero [Internet]. [cited 2018 Nov 12]. Available from: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes\\_programas/site/home/nobrasil/programa\\_nacional\\_controle\\_cancer\\_colo\\_uterio/conceito\\_magnitude](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/conceito_magnitude)
  71. Ministério da Saúde do Brasil. SISCOLO / SISMAMA - DATASUS [Internet]. [cited 2018 Nov 12]. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/epidemiologicos/siscolo-sismama>
  72. Lovell B, Wetherell MA, Shepherd L. Barriers to cervical screening participation in high-risk women. *J Public Heal*. 2015;23(1):57–61.
  73. Theme Filha MM, Leal MDC, Oliveira EFV De, Esteves-Pereira AP, Gama SGN Da. Regional and social inequalities in the performance of Pap test and screening mammography and their correlation with lifestyle: Brazilian national health survey, 2013. *Int J Equity Health* [Internet]. 2016;15(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12939-016-0430-9>
  74. Pelkofski E, Stine J, Wages NA, Gehrig PA, Kim KH, Cantrell LA. Cervical Cancer in Women Aged 35 Years and Younger. *Clin Ther*. 2016;
  75. Renna NL, Silva GA e. Tendências temporais e fatores associados ao diagnóstico em estágio avançado de câncer do colo uterino: análise dos dados dos registros hospitalares de câncer no Brasil, 2000-2012\*. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2018 May 7 [cited 2019 Jan 5];27(2):e2017285. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2237-96222018000200302](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222018000200302)
  76. claudio Santos Thuler L, Bergmann A, casado L. Profile of the Patients with Cervical Cancer in Brazil [Internet]. Vol. 58, *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2012 [cited 2019 Jan 5]. Available from: <https://irhc.inca.gov.br>
  77. Elmajjaoui S, Ismaili N, El Kacemi H, Kebdani T, Sifat H, Benjaafar N. *Epidemiology*

- and outcome of cervical cancer in national institute of Morocco. *BMC Womens Health*. 2016;
78. Kosary CL. Figo stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: An analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Semin Surg Oncol*. 1994;
  79. Hoellen F, Waldmann A, Banz-Jansen C, Holtrich U, Karn T, Oberliç½nder M, et al. Claudin-1 expression in cervical cancer. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 2017;880–4. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2017.1391>
  80. Roik EE, Nieboer E, Kharkova OA, Grijbovski AM, Postoev VA, Odland J. Do cervical cancer patients diagnosed with opportunistic screening live longer? An arkhangel'sk cancer registry study. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;
  81. Haelens A, Roche L, Bastos J, Woronoff A-S, Zorzi M, Francart J. Trends in net survival from cervical cancer in six European Latin countries. *Eur J Cancer Prev* [Internet]. 2017 Jan [cited 2018 Nov 12];26:S92–9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00008469-201701001-00014>
  82. Landy R, Birke H, Castanon A, Sasieni P. Benefits and harms of cervical screening from age 20 years compared with screening from age 25 years. *Br J Cancer*. 2014;
  83. Dollin J. Preventing cervical cancer: Beyond following guidelines. *Cmaj*. 2013;185(1):13–4.
  84. Mema SC, Nation J, Yang H, Waghray R, Sun MC, Xu L, et al. Screening History in 313 Cases of Invasive Cancer: A Retrospective Review of Cervical Cancer Screening in Alberta, Canada. *J Low Genit Tract Dis*. 2017;
  85. SIB/ANS/MS. Informações em Saúde Suplementar [Internet]. ANS Tabnet. 2018. Available from: [http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet\\_02.def](http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_02.def)

## ANEXOS

Anexo 1 – Técnica de imuno-histoquímica adotada no presente estudo.

Anexo 2 – O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília-DF em 06 de Setembro de 2017 com os números CAAE 56700916.2.0000.5558 e 73536517.1.0000.5558.

## Anexo 1: TÉCNICA DE IMUNO-HISTOQUÍMICA

Para a imuno-histoquímica, as seguintes etapas foram realizadas: desparafinização e hidratação das lâminas contendo cortes histológicos de 3µm, recuperação antigênica, bloqueio de peroxidase endógena, bloqueio de proteínas inespecíficas, incubação de anticorpo primário, incubação de anticorpo secundário, incubação de streptavidina-peroxidase, revelação com DAB e montagem da lâmina.

1) Desparafinização e hidratação das lâminas – Para as lâminas preparadas com cortes histológicos de 3µm obtidos dos blocos de parafinas selecionados entre as pacientes do estudo, fez-se a desparafinização em xilol e a hidratação em álcool (99,5%, 95%, 80% e 70%) e água. Para as lâminas preparadas por citocentrifugação procedeu-se a hidratação em água.

2) Recuperação antigênica – As lâminas foram colocadas em cubas contendo solução de recuperação (dentro de um vaporizador previamente aquecido à 95° C por 20 minutos) em temperatura controlada de 95° e 99° C. Após, a cuba contendo as lâminas foi retirada do vaporizador. As lâminas permaneceram a temperatura ambiente por 20 minutos. Após, as mesmas foram lavadas em 10 cubas contendo água destilada.

### Solução de recuperação

- Tampão citrato - 250 mL
- Tween 20 – 500 µL

### Tampão citrato

- $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$  - 2,5 g
- $DH_2O$ - 800 mL
- Completar o volume para 1000 mL
- Ajustar o pH para 6 e armazenar em geladeira

3) Bloqueio de peroxidase endógena – As lâminas foram mergulhadas em cuba contendo peróxido de hidrogênio e água destilada na proporção de 140 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para 450 mL de DH<sub>2</sub>O em 2 banhos de 15 minutos cada. Após, as lâminas foram lavadas em 5 cubas contendo água destilada.

4) Bloqueio de proteínas inespecíficas – A área contendo as amostras nas lâminas foi delimitada com uma caneta hidrofóbica e nas amostras foi colocado o bloqueador de proteínas inespecíficas do kit [REVEAL - Biotin-Free Polyvalent DAB da Spring Bioscience](#).

5) Aguardou-se 10 minutos e em seguida as lâminas foram lavadas em 5 cubas contendo água destilada.

6) Incubação de anticorpo primário – As lâminas foram mergulhadas em cubas contendo tampão de lavagem por 5 minutos. Após, o excesso de tampão foi removido como auxílio de papel toalha. Cada caso estudado teve uma lâmina com corte histológico incubada com o anticorpo monoclonal de rato anti-humano contra IMP3 e outra lâmina com corte histológico incubada com anticorpo monoclonal de rato anti-humano contra SOX4 diluídos em albumina humana 1% em câmara úmida “*overnight*” (18 horas) sob refrigeração (2 a 8 °C).

#### Preparo do Tampão de lavagem

- **TBS - 500 mL**
- Tween 20 – 500 µL
- Conservar em geladeira

#### Preparo do Tampão TBS

- **Tris pH 7,3 - 500 mL**
- DH<sub>2</sub>O - 4 L
- NaCl - 38,25 g
- Completar para 4,5 L



- Ajustar para pH 7,3 e conservar em geladeira

#### Preparo do Tris pH 7,3

- Tris 0,2 M - 125 mL
- HCl N/10 - 225 mL
- DH<sub>2</sub>O -150 mL
- Ajustar para pH 7,3 e conservar em geladeira

7) Incubação de anticorpo secundário – As lâminas foram mergulhadas em cubas contendo tampão de lavagem por 5 minutos. Após, o excesso de tampão foi removido como auxílio de papel toalha. As lâminas foram incubadas com o anticorpo secundário biotinilado do kit [REVEAL - Biotin-Free Polyvalent DAB da Spring Bioscience](#) em câmara úmida à temperatura ambiente (ar condicionado 18 a 22 °C) por 20 minutos.

8) Incubação de estreptavidina-peroxidase – As lâminas foram mergulhadas em cubas contendo tampão de lavagem por 5 minutos. Após, o excesso de tampão foi removido como auxílio de papel toalha. As lâminas foram incubadas com o complexo streptavidina-peroxidase do kit [REVEAL - Biotin-Free Polyvalent DAB da Spring Bioscience](#) em câmara úmida à temperatura ambiente (ar condicionado 18 a 22 °C) por 20 minutos.

9) Revelação com DAB – As lâminas foram mergulhadas em cubas contendo tampão de lavagem por 5 minutos. Após, o excesso de tampão foi removido como auxílio de papel toalha. Adicionou-se o substrato cromogênico 3-4, diaminobenzidina - DAB - do kit [REVEAL - Biotin-Free Polyvalent DAB da Spring Bioscience](#) com tampão de diluição próprio (100 mg%) e aguardou-se ocorrer a revelação - marrom ou levemente turvado de marrom - em até 10 minutos. As lâminas foram então mergulhadas em água destilada em dois banhos de 2 minutos cada.

10) Contra-coloração com hematoxilina e montagem da lâmina – As lâminas foram mergulhadas em Hematoxilina de Harris por 30 segundos, lavadas em água corrente, desidratadas em álcool (70%, 80%, 99%, 99%, 99%) e diafanizadas em xilol. Após, foi feita a montagem da lamínula na lâmina com meio de montagem permanente.

## Anexo 2

UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** CARCINOMA DE COLO UTERINO EM MULHERES JOVENS: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, QUALIDADE DO RASTREAMENTO E BIOMARCADORES ENVOLVIDOS.

**Pesquisador:** LIANNA MARTHA SOARES MENDES

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 73536517.1.0000.5558

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UNB

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.261.972

**Apresentação do Projeto:**

“Trata-se de um estudo observacional a ser realizado em pacientes que foram atendidas e realizaram biópsias uterinas no Hospital São Marcos (HSM) no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015.” “O estudo observará retrospectivamente todas as pacientes que tenham de 20 a 29 anos (grupo I) e pacientes com 30 anos ou mais (pareadas com o grupo I para formar o grupo II onde tentar-se-á que apenas a idade seja diferente entre tais grupos) que receberam diagnóstico de carcinoma de colo uterino no HSM. A escolha do Hospital supracitado deve-se ao fato de ser ele o hospital responsável pela maioria dos diagnósticos e tratamento desta patologia no Estado no período estudado. Todas as pacientes que participarem da pesquisa terão seus prontuários de atendimento avaliados, seus exames histopatológicos analisados e os blocos de parafina contendo amostras do carcinoma serão utilizados para imuno-histoquímica. O tamanho da amostra será de no máximo 29 pacientes em cada grupo (58 no total), visto ser este o número de casos de carcinoma de colo uterino diagnosticados no período a ser estudado na faixa etária de 20 a 29 anos, e de no mínimo 23 pacientes em cada grupo (46 no total), para confiança de 95% e erro máximo de estimativa de 0,05%.” Dessa forma, “com a análise dos prontuários pretende-se:- Coletar informações sobre hábitos de vida, condições socioeconômicas e patologias associadas que possam contribuir para o aparecimento e/ou para a evolução da doença. - Confirmar o

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 2.261.972

diagnóstico histopatológico e o seu estadiamento na tentativa de definir quão avançada estava a doença no momento do seu diagnóstico nas pacientes e confirmar o diagnóstico histopatológico”; “com os blocos de histopatologia das pacientes pretende-se confirmar a presença de carcinoma de colo uterino invasor e o estadiamento patológico da doença nas pacientes e obter cortes histológicos do material para exames de imuno-histoquímica;” “com o exame imuno-histoquímico pretende-se avaliar a expressão da proteína ezrina e de outros marcadores de prognóstico para descobrir se há diferença entre a sua expressão no grupo de mulheres com carcinoma na faixa etária de 20 a 29 anos quando comparadas com mulheres de 30 anos ou mais. Para tanto, serão utilizados cortes histológicos dos blocos de parafina com representação do câncer das pacientes dos grupos I e II.” Os critérios de inclusão e exclusão de ambos os grupos estão definidos, a saber: Critério de Inclusão: “Grupo I:- Pertencer à faixa etária de 20 a 29 anos e ter recebido o diagnóstico histopatológico de carcinoma de colo uterino infiltrante no HSM entre janeiro de 2010 e dezembro de 2015;- Ter os dados suficientes para a realização da pesquisa registrados no prontuário e bloco de parafina arquivado no serviço em condições adequadas à realização de um corte histológico para exame imuno-histoquímico. Grupo II:- Pertencer à faixa etária de 30 anos ou mais (grupo II), ter recebido o diagnóstico histopatológico de carcinoma de colo uterino infiltrante no HSM entre janeiro de 2010 e dezembro de 2015 e ter dados relevantes (tais como condições sócio-econômicas, hábitos de vida e estadiamento clínico) pareados com pacientes do Grupo I.”; “- Ter os dados suficientes para a realização da pesquisa registrados no prontuário e bloco de parafina arquivado no serviço em condições adequadas à realização de exame imuno-histoquímico.” Quanto aos Critérios de Exclusão constam, para o grupo I: “- Ter idade igual ou superior a 30 anos de idade;- Não ter diagnóstico de carcinoma de colo uterino confirmado por exame histopatológico;- Não ter dados suficientes para a realização da pesquisa registrados no prontuário e/ou não ter bloco de parafina arquivado no serviço em condições adequadas à realização de um corte histológico para exame imuno-histoquímico.” E para o grupo II: “- Ter menos de 30 anos de idade; - Não ter diagnóstico de carcinoma de colo uterino confirmado por exame histopatológico;- Não ter dados suficientes para a realização da pesquisa registrados no prontuário e/ou não ter bloco de parafina arquivado no serviço em condições adequadas à realização de um corte histológico para exame imuno-histoquímico.”

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário: “Definir o perfil epidemiológico com variáveis socioeconômicas, comportamentais, expressão de biomarcadores, adesão a programa de rastreamento e possíveis comorbidades nas pacientes diagnosticadas com carcinoma de colo uterino na faixa etária de 20-

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

**UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 2.261.972

29 anos.”

Objetivos Secundários: “1-Descobrir se existe diferença estatisticamente significativa entre as variáveis socioeconômicas, comportamentais e adesão a programa de rastreamento de mulheres com carcinoma invasor de colo uterino na faixa etária de 20-29 anos, as de mulheres com carcinoma invasor de colo uterino na faixa etária maior que 30 anos. 2- Descobrir se existe correlação entre a expressão de biomarcadores que serão pesquisados com um pior prognóstico da doença na faixa etária de 20-29 anos e na faixa etária maior que 30 anos.”

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

De acordo com a pesquisadora responsável, “os riscos decorrentes da pesquisa são mínimos e relacionam-se com o levantamento de dados em prontuário médico, que é o possível constrangimento divulgação de informações de seus dados de vida e saúde a uma pesquisadora. Tal risco será minimizado pelo compromisso da pesquisadora de manter absoluto sigilo.” Além disso, refere “que não há risco de dano aos blocos de parafina visto que estes não serão retirados do HSM, serão feitos apenas um cortes histológico de um bloco de cada paciente (espessura de no máximo 5,0 micra) em lâmina silanizada.” Quanto aos benefícios, refere que “se relacionam com o melhor entendimento do carcinoma de colo uterino, especialmente na faixa etária de 20 a 29 anos. Ele permitirá que se conheça se há e quais são as falhas do programa de rastreamento da doença, e qual a expressão dos biomarcadores relacionados com pior prognóstico da doença entre as mulheres acometidas pela doença.”

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um projeto de pesquisa que visa à defesa de tese de doutorado da pesquisadora responsável. O presente projeto já havia sido submetido anteriormente ao CEP da FM-UnB sob o numero CAAE 56700916.2.0000.5558 e aprovado. No entanto, de acordo com a pesquisadora responsável em notificação encaminhada anteriormente ao CEP, como a instituição coparticipante rejeitou inicialmente o projeto e, por conseguinte, não conseguia mais ter acesso ao mesmo, restou inviabilizada a sua continuidade. Dessa forma, conforme a pesquisadora e seguindo orientação da CONEP, solicitou a suspensão do projeto aprovado por meio de notificação e procedeu a nova submissão do mesmo, mantendo inclusive o mesmo nome, qual seja “Carcinoma de colo uterino em mulheres de 20-29 anos: perfil epidemiológico, qualidade do rastreamento e biomarcadores envolvidos.” Haverá, portanto, dois projetos com o mesmo nome e CAAE diferentes, uma vez que o atual é 73536517.1.0000.5558.

O tamanho da amostra está definido, assim como a metodologia a ser empregada, e os critérios de

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 2.261.972

inclusão e exclusão. O formulário para coleta de dados está anexado, e a relação risco-benefício está adequada.

O estudo não é multicêntrico no Brasil e haverá consulta a fontes secundárias de dados (prontuários dos pacientes). Os currículos Lattes das duas pesquisadoras envolvidas estão anexados, assim como o cronograma, que prevê o início da “montagem dos formulários eletrônicos para levantamento de dados nos prontuários para 01/09/2017 e a “Revisão dos prontuários do HOSPITAL SAO MARCOS de todos os casos diagnosticados com câncer de colo uterino em mulheres com 20-29 anos (grupo I) e de 30 anos ou mais (grupo II) de janeiro de 2010 a dezembro de 2015” para 01/10/2017.

Há a Declaração da Associação Piauiense de Combate ao Câncer do Hospital São Marcos (Instituição coparticipante) referindo que o projeto foi submetido ao CEP daquela Instituição e que a pesquisa somente poderá ser realizada em suas dependências após sua aprovação.

O projeto está orçado em R\$25.000,00, e de acordo com a pesquisadora responsável terá “financiamento próprio” e não acarretará custos à Faculdade de Medicina. Não haverá retenção de amostras.

A pesquisadora solicita dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), justificando que “Na pesquisa não precisaremos entrevistar as mulheres que farão parte do trabalho. E os exames da pesquisa serão feitos em fatias de 0,5 micra de espessura, retiradas de materiais de biopsias anteriores dessas mulheres, que foram emblocados em parafinas e armazenados no Hospital São Marcos. A realização desses exames não inutiliza nem desgasta tais blocos, não trazendo nenhum dano a eles e não ocorrendo nenhuma nova intervenção às mulheres estudadas. Além disso, após conversar com a equipe do referido Hospital, descobrimos que aproximadamente metade das mulheres atendidas lá é de outra cidade, o que dificultaria a assinatura do TCLE pelas mulheres em questão.”

De fato, na Plataforma a pesquisadora refere “que não há risco de dano aos blocos de parafina visto que estes não serão retirados do HSM, serão feitos apenas um cortes histológico de um bloco de cada paciente (espessura de no máximo 5,0 micra) em lâmina silanizada.”

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Carta de requerimento de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); Projeto detalhado; Projeto na Plataforma; Carta de encaminhamento ao CEP datada de 2015; Currículo Lattes da pesquisadora responsável; Currículo Lattes da orientadora Profa Dra Fabiana Pirani Carneiro; Planilha de orçamento; Declaração de responsabilidade de 2016; Folha de rosto datado

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

**UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 2.261.972

de 2016; Cronograma; Declaração da Associação Piauiense de Combate ao Câncer.

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

Trata-se de um projeto de pesquisa que visa à defesa de tese de doutorado da pesquisadora responsável reapresentado ao CEP. Tendo em vista a metodologia da pesquisa e as justificativas da pesquisadora o TCLE poderá ser dispensado. O projeto encontra-se adequado e o parecer é pela aprovação, salvo melhor juízo dos membros do CEP/FM.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto apreciado na 6ª Reunião Ordinária do CEP-FM-UnB-2017. Após apresentação do parecer do (a) Relator (a), aberta a discussão para os membros do Colegiado. O projeto foi Aprovado.

De acordo com a Resolução 466/2012-CONEP/CNS, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, este Comitê chama a atenção da obrigatoriedade de envio do relatório parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_971635.pdf	02/08/2017 19:55:45		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ultimoProjetoLiannaMendesversaofinalCEP.docx	02/08/2017 19:54:23	LIANNA MARTHA SOARES MENDES	Aceito
Outros	CurriculoFabiana_Pirani_Carneiro.pdf	02/08/2017 19:51:08	LIANNA MARTHA SOARES MENDES	Aceito
Outros	CurriculoLianna_Martha_Soares_Mendes.pdf	02/08/2017 19:49:10	LIANNA MARTHA SOARES MENDES	Aceito
Outros	ultimoEncaminhamentoprojeto.pdf	02/08/2017 19:43:20	LIANNA MARTHA SOARES MENDES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ultimaCarta_de_solicitacao_de_dispensa_de_TCLE.doc	02/08/2017 19:39:05	LIANNA MARTHA SOARES MENDES	Aceito
Orçamento	ultimoplanilhaorcamentaria.doc	02/08/2017 19:35:39	LIANNA MARTHA SOARES MENDES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ultimotermoderesponsabilidadepesquisador.pdf	02/08/2017 19:35:15	LIANNA MARTHA SOARES MENDES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ultimadeclaracaoism.pdf	02/08/2017 19:34:30	LIANNA MARTHA SOARES MENDES	Aceito

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 2.261.972

Cronograma	ultimoCRONOGRAMACEPversaofinal.d ocx	02/08/2017 19:33:43	LIANNA MARTHA SOARES MENDES	Aceito
Folha de Rosto	ultimofolhaderosto.pdf	02/08/2017 19:29:58	LIANNA MARTHA SOARES MENDES	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BRASILIA, 06 de Setembro de 2017

Assinado por:

**Florêncio Figueiredo Cavalcanti Neto**  
(Coordenador)

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br