**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**Consumo alimentar e concentrações séricas de
micronutrientes:
associação com lesões neoplásicas e
câncer cervical**

Luciana Yuki Tomita

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Saúde Pública da Universidade de São Paulo, para
obtenção do Título de Doutor em Saúde Pública.**

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Nutrição

ORIENTADORA: Profa. Dra. Marly Augusto Cardoso

São Paulo

2007

**Consumo alimentar e concentrações séricas de
micronutrientes:
associação com lesões neoplásicas e câncer
cervical**

Luciana Yuki Tomita

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Saúde Pública da Universidade de São Paulo,
para obtenção do Título de Doutor em Saúde
Pública.**

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Nutrição

ORIENTADORA: Profa. Dra. Marly Augusto Cardoso

São Paulo

2007

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese.

DEDICATÓRIA

Ao nosso Pai pela benção diária.

Às participantes do presente estudo pela confiança
depositada em nosso trabalho.

AGRADECIMENTOS

Dedicação, amor, trabalho e fé de cada músico formam um conjunto belo e harmônico da orquestra sinfônica.

Dedicação, amor, paixão pela ciência, muito estudo e trabalho, muitas renúncias e fé de cada pesquisador formam um grande grupo de pesquisa.

Ofereço uma salva de palmas para os músicos que se dedicaram para esta sinfonia, sob regência da minha orientadora,

Profa. Dra. Marly Augusto Cardoso, que há uma década tenho o privilégio de acompanhar sua carreira de sucessos, um exemplo a ser seguido pela sua postura, atitude e dedicação. É uma honra tê-la como orientadora e amiga.

Prof. Dr. Eduardo L. Franco, o idealizador do presente projeto, o meu grande incentivador e apaixonado pela epidemiologia do câncer.

Dra. Cecília Roteli-Martins, médica ginecologista e pesquisadora entusiasta da saúde da mulher. Ela foi responsável pelo treinamento para a coleta de amostra cervical durante estudo piloto do presente trabalho.

Dra. Luisa Lina Villa, brilhante parceira, que junto com a sua equipe nos socorreu em momento decisivo.

Profa. Dra. Vânia D'Almeida, uma grande colaboradora e minha supervisora durante o estágio de minha orientadora na Universidade de Harvard.

Prof. Dr. Adhemar Longatto-Filho, um entusiasta da pesquisa em citologia cervical.

Aos demais membros do grupo de pesquisa *Brazilian Investigation into Nutrition and Cancer Study* (BRINCA Study): Lana C. Almeida (Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo -USP), Venâncio A.F. Alves (Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da USP) Maria Lúcia Utagawa, Luciana S. Aguiar, Maria da Glória M. C. Ferraz (Departamento de Patologia do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP), Ronaldo L. R. Costa (Instituto Brasileiro de Controle do Câncer, São Paulo, SP), Marcos Desidério Ricci (Hospital Perola Byngton, São Paulo, SP), Maria Cecília Costa, Maria Antonieta Andreoli, João S.P. Sobrinho, José Carlos M. Prado (Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, filial de São Paulo), Márcia A. Sperança, Anete M. Francisco-Bagnariolli (Laboratório de Biologia Molecular e Citogenética da Faculdade de Medicina de Marília, Marília, SP).

Às entrevistadoras Suzana Balkanyi, Juliana Araújo Teixeira, Adelisa Silva, Lucila Pereira e o digitador Carlos Teixeira pela dedicação ao projeto de pesquisa.

Aos médicos Dr. Francisco de Assis T. Miranda Filho e Dra. Alessandra M. de Campos Machado por encaminhar as pacientes para o presente estudo.

A minha caminhada não seria possível sem o amor e o apoio irrestritos:

Dos meus queridos pais Yoshiko e Hiroyoshi Tomita, que sempre me ofereceram o melhor ao alcance e pela confiança depositada nesta longa jornada.

Do meu noivo Alexandre pelo carinho e pelas palavras doces e confortantes.

Da minha irmã Carol pelo carinho, alegria e companheirismo.

Dos meus padrinhos Jaci e Aparecida pelos valiosos ensinamentos que carregarei para sempre.

Dos meus amigos da Aliança Beneficente Universitária pela torcida e alegria.

Da minha amiga Allita Rodrigues, Mário e Marcelo Matus, por me acolher com muito carinho durante a minha estadia em Montréal.

O meu agradecimento pelo apoio financeiro:

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela bolsa de estudo concedida.

À FAPESP e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelos auxílios à pesquisa concedidos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudo do Programa de Doutorado no País com Estágio no Exterior (PDEE).

À Pró-Reitoria de Pós-Graduação pelo auxílio para participação de evento internacional.

E aos hospitais Leonor Mendes de Barros, Instituto Brasileiro de Controle do Câncer, Pérola Byngton por apoiar e viabilizar o presente trabalho.

“A semente que germina, vencendo os empecilhos do solo,
obtem, mais tarde, o favor do fruto.”
Emmanuel

RESUMO

Tomita LY. **Consumo alimentar e concentrações séricas de micronutrientes: associação com lesões neoplásicas cervicais.** São Paulo, 2007 [Tese de Doutorado – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo].

Objetivos. O câncer cervical é o segundo câncer mais comum entre as mulheres em todo o mundo. A infecção por Papilomavirus (HPV) do tipo oncogênico é causa necessária. Estudos internacionais sugerem importante papel de carotenóides e tocoferóis séricos e dietéticos na redução do risco para lesões precursoras, mas os resultados dos estudos prévios são inconsistentes. **Indivíduos e métodos.** O presente estudo de casos e controles de base hospitalar conduzido na cidade de São Paulo analisou a associação entre concentrações séricas de carotenóides (licopeno, β -caroteno), tocoferóis (α - e γ -), consumo alimentar e casos incidentes, com confirmação histopatológica, de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) graus 1,2,3 e câncer cervical. O estudo incluiu 453 mulheres do grupo controle (sem lesões de colo uterino) e 4 grupos de casos (NIC1, n=140; NIC2, n=126; NIC3, n=231; câncer cervical, n=108) recrutadas em dois hospitais públicos de referência entre 2003 e 2005. **Resultados.** A concentração sérica de licopeno foi inversamente associada à NIC1, NIC3 e câncer cervical com os seguintes *Odds Ratio* (OR) (intervalo de confiança de 95%), respectivamente: 0,53 (0,27-1,00; p de tendência=0,05); 0,48 (0,22-1,04; p de tendência=0,05) e 0,18 (0,06-0,52; p de tendência=0,002) quando comparado o maior com o menor tercil após ajuste por variáveis de confusão e grupos de HPV. O maior tercil de β -caroteno sérico foi inversamente associado ao câncer quando comparado ao menor: OR ajustado = 0,36 (0,13-1,03; p de tendência=0,04). Maiores concentrações de α - e γ -tocopheróis foram inversamente associadas a NIC3 com redução do risco em 50%, após ajuste por covariáveis e HPV. Maior tercil de consumo do grupo de folhas verde-escuras, legumes e frutas de cor alaranjada ou amarela escura foi inversamente associado ao risco para NIC3: OR ajustado comparado ao menor foi 0,52 (0,27-1,00; p de tendência=0,05). **Conclusão.** Os resultados do presente estudo sugerem que maiores concentrações séricas de antioxidantes e o consumo de alimentos ricos em carotenóides podem reduzir o risco para NIC3 e câncer cervical em mulheres brasileiras.

Descritores: Neoplasia intraepitelial cervical. Câncer cervical. Antioxidantes. Dieta. Micronutrientes séricos.

SUMMARY

Tomita LY. **Consumo alimentar e concentrações séricas de micronutrientes: associação com lesões neoplásicas cervicais.** São Paulo, 2005. [Doctor's degree thesis – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo].

Objective. Cervical cancer is the second most common cancer in women worldwide. Human papillomavirus (HPV) infection has been recognized to be a necessary cause for cervical cancer. Serum concentrations and dietary carotenoids and tocopherols have been associated with the risk for cervical dysplasia, but results from previous studies were not consistent.

Subjects and methods. In this hospital-based case-control study conducted in São Paulo city, Brazil, we evaluated the association of serum carotenoids (β -carotene, lycopene), tocopherols (α - and γ -), and dietary intakes with the risk of incident histologically confirmed cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grades 1, 2, 3, and cervical cancer. The sample included 453 controls and four groups of cases (CIN1, n= 140; CIN2, n= 126; CIN3, n= 231; invasive cancer, n=108) recruited from two major public hospital-based clinics between 2003 and 2005. **Results.** Concentrations of serum lycopene were negatively associated with CIN1, CIN3 and cancer, with odds ratio (OR) (95% confidence interval) for the highest compared with the lowest tertile of 0.53 (0.27-1.00, $p_{\text{trend}}=0.05$) for CIN1, 0.48 (0.22-1.04, $p_{\text{trend}}=0.05$) for CIN2 and 0.18 (0.06-0.52, $p_{\text{trend}}=0.002$) for cervical cancer adjusted for confounding variables and HPV status. The adjusted OR for cancer of the highest versus the lowest tertile of serum β -carotene was 0.36 (0.13-1.03, $p_{\text{trend}}=0.04$). Increasing concentrations of serum α - and γ -tocopherols were associated with 50% decreasing risk of CIN3, for the women in the highest compared with the lowest quartile after adjusting for confounding variables and HPV. Increased dietary intakes of dark green and deep yellow vegetables and fruits were inversely associated with CIN3 among women in the highest compared to the lowest tertile (adjusted OR= 0.52, 95%CI = 0.27-1.00; $p_{\text{trend}}=0.05$). **Conclusion.** These results support the evidence that high serum levels of antioxidants as well as dietary intakes may reduce the risk for CIN3 and invasive cancer in Brazilian women.

Descriptors. Cervical dysplasia. Cervical cancer. Antioxidants. Diet. Circulating micronutrients.

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	FATORES MODIFICADORES DO RISCO DE CÂNCER CERVICAL ASSOCIADO AO HPV	17
1.1.1	Tabagismo	17
1.1.2	Alta paridade	18
1.1.3	Anticoncepcional oral	20
1.1.4	Fatores nutricionais	21
2	HIPÓTESE DE INVESTIGAÇÃO PRINCIPAL	26
3	OBJETIVO	27
4	METODOLOGIA	28
4.1	POPULAÇÃO E DESENHO DO ESTUDO	28
4.2	IDENTIFICAÇÃO DE CASOS E CONTROLES	29
4.2.1	Casos	29
4.2.2	Controles	30
4.3	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	31
4.4	ESTIMATIVA DO TAMANHO AMOSTRAL	31
4.5	COLETA DE DADOS	32
4.5.1	Questionário	32
4.5.2	Medidas Antropométricas	33
4.5.3	Avaliação do Consumo Alimentar	34
4.5.4	Avaliação Bioquímica	36
4.5.5	Coleta de Células Exfoliadas	37
4.5.6	Citologia do Meio Líquido	38
4.5.7	Identificação e Tipagem de HPV	39
4.5.7.1	Extração do DNA de Células	39
4.5.7.2	Extração de DNA de Tecido Contido em Parafina	39
4.5.7.3	Teste para Identificação e Tipagem de HPV	40
4.6	DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE	41
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	42
5	RESULTADOS	44
5.1	POPULAÇÃO DE ESTUDO E CASUÍSTICA	44
5.2	FATORES ASSOCIADOS A LESÕES NEOPLÁSICAS CERVICAIS E CÂNCER CERVICAL	47
5.3	FATORES NUTRICIONAIS ASSOCIADOS A LESÕES NEOPLÁSICAS CERVICAIS E CÂNCER CERVICAL	62
6	DISCUSSÃO	74
6.1	CARACTERÍSTICA DA POPULAÇÃO DE ESTUDO	74
6.2	FATORES ASSOCIADOS A LESÕES NEOPLÁSICAS E CÂNCER CERVICAL	76
6.3	FATORES NUTRICIONAIS ASSOCIADOS A LESÕES NEOPLÁSICAS E CÂNCER CERVICAL	82
7	CONCLUSÃO	94
8	REFERÊNCIAS	95
9	ANEXOS	112

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. <i>Odds Ratio</i> (OR) e intervalo com 95% de confiança (IC95%) para risco de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) segundo concentrações séricas de carotenóides e tocoferóis em estudos de casos e controles prévios.	24
Tabela 2. Distribuição das participantes segundo grupos de estudo e hospital, São Paulo, 2005 (N=1.058).....	46
Tabela 3. Distribuição do estadiamento clínico* das participantes com câncer cervical, São Paulo, 2005 (N=108).	47
Tabela 4. Características socioeconômicas das participantes segundo grupos de estudo, São Paulo, 2005.	48
Tabela 5. Tabagismo, consumo de álcool e índice de massa corporal das participantes segundo grupos de estudo, São Paulo, 2005.	50
Tabela 6. História sexual das participantes segundo grupos de estudo, São Paulo, 2005.	51
Tabela 7. História ginecológica das participantes segundo grupos de estudo, São Paulo, 2005.	52
Tabela 8. História reprodutiva e infecção por HPV das participantes segundo grupos de estudo, São Paulo, 2005.....	53
Tabela 9. <i>Odds Ratios</i> * (IC95%) de lesões neoplásicas e câncer cervical segundo dados socioeconômicos, São Paulo, 2005.	55
Tabela 10. <i>Odds Ratios</i> * (IC95%) de lesões neoplásicas e câncer cervical segundo estilo de vida, São Paulo, 2005.	56
Tabela 11. <i>Odds Ratios</i> * (IC95%) de lesões neoplásicas e câncer cervical segundo história sexual, São Paulo, 2005.	57
Tabela 12. <i>Odds Ratios</i> * (IC95%) de lesões neoplásicas e câncer cervical segundo uso de anticoncepcional oral, São Paulo, 2005.....	58
Tabela 13. <i>Odds Ratios</i> * (IC95%) de lesões neoplásicas e câncer cervical segundo história ginecológica, São Paulo, 2005.....	59
Tabela 14. <i>Odds Ratios</i> * (IC95%) de lesões neoplásicas e câncer cervical segundo história reprodutiva, São Paulo, 2005.....	60

Tabela 15. <i>Odds Ratios</i> * (IC95%) de lesões neoplásicas e câncer cervical segundo infecção por HPV, São Paulo,2005.	61
Tabela 16. Mediana (intervalo interquartil) das concentrações séricas de carotenóides (µmol/l) e tocoferóis (µmol/l) segundo grupos de estudo, São Paulo, 2005.	62
Tabela 17. Mediana (intervalo interquartil) do consumo de nutrientes segundo grupos de estudo, São Paulo, 2005.....	65
Tabela 18. Mediana (intervalo interquartil) do consumo de alimentos segundo grupos de estudo, São Paulo, 2005.....	66
Tabela 19. Associação entre concentração sérica de micronutrientes, fatores dietéticos e NIC1, São Paulo,2005.....	67
Tabela 20. Associação entre fatores dietéticos e NIC 2, São Paulo, 2005. ..	68
Tabela 21. Associação entre concentrações séricas de micronutrientes e NIC3, São Paulo, 2005.....	70
Tabela 22. Associação entre fatores dietéticos e NIC3, São Paulo,2005.	71
Tabela 23. Associação entre concentrações séricas de micronutrientes e câncer cervical, São Paulo, 2005.	72
Tabela 24. Associação entre fatores dietéticos e infecção por HPV, São Paulo, 2005.	73

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Casuística do estudo.....	45
--	----

SIGLAS UTILIZADAS

ASCUS	Atipias de significado indeterminado em células escamosas
AGUS	Atipias de significado indeterminado em células glandulares
BRINCA <i>Study</i>	<i>Brazilian Investigation into Nutrition and Cancer Study</i>
CAF	Cirurgia de alta frequência
DP	Desvio-padrão
EUA	Estados Unidos da América
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida
HLMB	Hospital Leonor Mendes de Barros
HPB	Hospital Pérola Byngton
HPV	Papilomavirus Humano
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IBCC	Instituto Brasileiro de Controle do Câncer
IC95%	Intervalo com 95% de confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LIEAG	Lesão intraepitelial de alto grau
LIEBG	Lesão intraepitelial de baixo grau
MET	Taxa de equivalente metabólico
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
OR	<i>Odds ratio</i>
RCBP	Registro de câncer de base populacional
PCR	Reação em cadeia de polimerase
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
vs	<i>versus</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde

1 INTRODUÇÃO

O câncer cervical é o segundo câncer mais comum em mulheres no mundo. Estimativas mundiais apontaram cerca de 471.000 casos novos e 233.000 mortes no ano 2000, correspondendo a 15% de todos os cânceres em mulheres, com aproximadamente 80% dos casos em países em desenvolvimento, particularmente América Latina, Caribe, sub-Saara Africano, sul e sudeste Asiático (PARKIN, 2001). Assim como se observa a variação das taxas de incidência e mortalidade por câncer cervical no mundo, há uma diferença entre as regiões brasileiras. Segundo dados do Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) de Campinas foi estimada a taxa de incidência padronizada por idade em 14,2/100.000 mulheres no período de 1991 a 1995, e para o RCBP de Goiânia em 38,2/100.000 mulheres no período de 1995 a 1998. Esses dois registros atendem os parâmetros preconizados pelo *International Agency for Research on Cancer* (IARC) da Organização Mundial da Saúde (OMS) e foram considerados no documento sobre incidência de câncer em vários países e etnias intitulado “*Cancer Incidence in Five Continents*” volume VIII (PARKIN *et al.*, 2002). As estimativas dos casos novos e óbitos para o Brasil no ano de 2000, que considerou os dados de mortalidade do Ministério da Saúde do Brasil do período de 1995 a 1998, foram respectivamente, 24.000 (taxa de incidência padronizada por idade de 31,3/100.000 mulheres) e 8.815 (taxa de mortalidade padronizada por idade de 11,6/100.000 mulheres) para o período de 2000 (ARROSSI *et al.*, 2003). Estas estimativas foram corrigidas de acordo com a porcentagem de sub-relatos devido à variabilidade da qualidade das informações entre as regiões brasileiras (ARROSSI *et al.*, 2003). De acordo com as estimativas do Instituto Nacional de Câncer para 2006, que consideraram dados de RCBP de várias cidades brasileiras, foram 19.260 casos novos de câncer cervical (taxa bruta de incidência de 20,31/100.000 mulheres), tornando-se este o segundo câncer mais

comumente diagnosticado entre as mulheres brasileiras precedido em importância apenas pelo câncer de mama (excluindo câncer de pele não melanoma) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

O principal fator etiológico para o câncer cervical é a infecção pelo vírus transmitido por relação sexual, o Papilomavirus humano (HPV) do tipo oncogênico, considerado uma causa necessária para o desenvolvimento do câncer cervical (WALBOOMERS *et al.*, 1999, BOSCH *et al.*, 2002). Mais de 120 tipos de HPV foram identificados até o momento; no entanto, apenas 15 tipos foram considerados como oncogênicos ou alto risco em análise conjunta de resultados de 11 estudos do tipo casos e controles conduzidos em vários países, que incluem os seguintes tipos de HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82 (MUÑOZ *et al.*, 2003). Já os tipos não-oncogênicos ou baixo risco, tais como o HPV 6 ou 11, estão associados a verrugas genitais (WHO, 2006). A infecção persistente pelo HPV poderá levar a alteração histopatológica denominada Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) com fases de evolução 1, 2, 3 (NIC1, 2 ou 3) e carcinoma invasor segundo terminologia proposta por RICHART (1968) ou, segundo terminologia citológica de Bethesda em atipias de significado indeterminado em células escamosas (ASCUS) ou atipias de significado indeterminado em células glandulares (AGUS), lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG), que corresponde ao NIC 1, e lesões intraepiteliais de alto grau (LIEAG), que incluem NIC 2 e 3 (WHO, 2006). NIC ou lesão intraepitelial são chamadas lesões precursoras, onde 60% dos casos de NIC 1 e 38% dos NIC 2 e 3 poderão reverter espontaneamente ao epitélio normal (GIULIANO e GAPSTUR, 1998). Porém, quando não tratadas, 40% das lesões de alto grau podem evoluir a câncer cervical, que pode ocorrer em um período médio de 10 anos (SAWAYA *et al.*, 2001).

A prevalência mundial de infecção por HPV em mulheres com citologia normal varia de 2-44% de acordo com a idade e sensibilidade do método de diagnóstico de HPV, sendo que a estimativa da prevalência mundial de HPV ajustada por idade é de 10,4%, variando de acordo com a

região: 8,1% na Europa, 8,0% na Ásia, 12,3% na América do Sul e 22,1% na África (IARC, 1995; FRANCO *et al.*, 1997; BOSCH e SANJOSE, 2003; RICHARDSON *et al.*, 2003; BASEMAN e KOUTSKY, 2005; de SANJOSE *et al.*, 2007). Estudos de meta-análise recentes considerando dados de vários países em 6 continentes (África, Ásia, Europa, América do Norte, Oceania, América Central e do Sul) têm mostrado que a infecção por HPV-16 ou HPV-18 é a mais associada ao câncer cervical mundialmente, sendo que o HPV16/18 estava presente em 2/3 dos casos de câncer cervical e 50% das LIEAG (CLIFFORD *et al.*, 2003; MUÑOZ *et al.*, 2004; SMITH *et al.*, 2007).

O reconhecimento do HPV oncogênico como causa necessária significa que o câncer cervical não se desenvolverá na ausência da infecção persistente do HPV, relação causal que tem sido reconhecida desde o início da década de 1990 evidenciada em vários estudos epidemiológicos e moleculares, atendendo todos os critérios de causalidade de Hill (força de associação, consistência, especificidade, temporalidade, gradiente biológico, plausibilidade biológica, evidência experimental, reversibilidade), principalmente após o advento dos métodos mais sensíveis para detecção do HPV, como a reação em cadeia de polimerase (*polymerase chain reaction*, PCR, em inglês) (BOSCH *et al.*, 2002). O comportamento sexual caracterizado pela idade da primeira relação sexual precoce e número de parceiros sexuais são as variáveis associadas à exposição ao vírus e à aquisição da infecção por HPV (quanto mais precoce a idade da primeira relação sexual, maior o número de parceiros sexuais e maior o período de exposição ao vírus durante a vida) para o desenvolvimento das lesões precursoras e câncer cervical. Estas lesões e o câncer ocorrem na grande maioria dos casos na zona de transformação cervical, cuja região é maior durante a puberdade, gestação e entre as usuárias de anticoncepcional oral, facilitando a infecção por HPV em caso de exposição ao vírus neste grupo de mulheres (WHO, 2006).

Apesar da necessidade da presença do HPV, a ocorrência do câncer cervical é uma consequência rara da infecção persistente pelo vírus, sendo

necessária também outras condições como tabagismo, alta paridade e uso prolongado de anticoncepcional oral, fatores que modificam o risco das mulheres infectadas por HPV de desenvolver o câncer cervical (PARKIN, 2001). Entre outras condições capazes de modificar o risco de câncer cervical associado à presença do HPV estão o estado nutricional e fatores dietéticos, tais como o consumo de carotenóides e tocoferóis, que poderiam atuar como moduladores da resposta imune frente à presença e/ou persistência da infecção por HPV e evolução de lesões neoplásicas.

1.1 FATORES ASSOCIADOS AO RISCO PARA INFECÇÃO POR HPV E AO CÂNCER CERVICAL

1.1.1 Tabagismo

O tabagismo tem sido associado ao câncer cervical desde 1977 (WINKELSTEIN, 1977). No entanto, em 1986, esta associação não era tão evidente para o IARC pelo possível efeito de confundimento causado pelo comportamento sexual, já que as mulheres fumantes tendem a ter a primeira relação sexual mais precoce do que as não fumantes. Mas, estudos com controle para idade da primeira relação sexual, número de parceiros sexuais e HPV mostraram o efeito independente do tabagismo nas lesões precursoras, principalmente para NIC 2 e NIC3, com risco estimado (*Odds Ratio*-OR) em torno de 2,0 (DEACON *et al.*, 2000; KJELLBERG *et al.*, 2000) e tendência de aumento do risco com número de cigarros fumados e tempo de tabagismo (BROCK *et al.*, 1989; BRISSON *et al.*, 1994; DEACON *et al.*, 2000).

Estudos de casos e controles multicêntricos organizados pelo IARC que analisou mulheres HPV positivas diagnosticadas por câncer cervical (casuística de 1.798 casos e 254 controles todos portadores de HPV) e do *International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer*

(13.541 casos de câncer cervical e 23.017 controles provenientes de 23 estudos epidemiológicos) têm encontrado risco para câncer cervical entre fumantes cerca de duas vezes maior quando comparado a não fumantes, após ajuste pelas variáveis de confusão. O gradiente dose-resposta com o maior o número de cigarros consumidos por dia foi observado com risco próximo de 2,0 para quem fuma mais de 15 cigarros/dia comparado a não fumante (p de tendência <0.001), e para as ex-fumantes que tinham o hábito de fumar mais de 15 cigarros/dia o risco foi 1,30 (1,11-1,53) mas sem tendência linear (p de tendência=0,10) comparado a não fumantes, independente de outros fatores de risco (PLUMMER *et al.*, 2003; INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER, 2006 a).

A plausibilidade biológica para esta associação é reforçada pela presença de metabólitos de nicotina na mucosa cervical de mulheres fumantes e pela menor quantidade de células Langerhans entre as fumantes quando comparadas às não fumantes ou ex-fumantes (SCHIFFMAN *et al.*, 1987). Um mecanismo possível relaciona-se à supressão da resposta imune causada pela diminuição das células de Langerhans (que são macrófagos presentes na epiderme derivados da medula óssea), que reconhecem e capturam o HPV e apresentam-no ao linfócito T ativando o antígeno (WINKELSTEIN, 1990; COX, 1995; PALEFSKY e HOLLY, 1998). A supressão destas células poderá favorecer a infecção por HPV e iniciar a carcinogênese (NADAIS *et al.*, 2006).

1.1.2 Alta paridade

A paridade tem sido associada ao câncer cervical há décadas (SMITH, 1931; BOYD e DOLL, 1964). Mas desconfiava-se de um possível efeito de confundimento proveniente da idade da primeira relação sexual e/ou confundimento residual do HPV, de modo que o efeito deste fator causal pode não ter sido eliminado de modo apropriado.

No estudo de casos e controles multicêntricos do IARC considerando apenas mulheres HPV positivas para qualquer tipo do vírus, o risco para câncer cervical em múltiparas (≥ 7 gestações) comparadas a mulheres que tiveram uma a duas gestações foi OR (IC95%): 2,25 (1,57-3,22) (p de tendência=0,003), e quando comparadas às mulheres nulíparas o risco foi próximo de quatro, após ajuste por centro do estudo, idade, educação, tabagismo, idade da primeira relação sexual, número de parceiros sexuais em toda a vida, uso de anticoncepcional oral, história de Papanicolaou, número total de gestações e idade da primeira gestação (MUÑOZ *et al.*, 2002). O risco para NIC3 foi menor OR=1,60 (1,30-1,98) para mulheres com ≥ 7 gestações quando comparadas às mulheres nulíparas (MUÑOZ *et al.*, 2002), após ajuste por idade, centro do estudo, idade da primeira relação sexual e número de parceiros sexuais. Associação similar foi observada entre mulheres HPV positivas para o tipo oncogênico do vírus com ≥ 7 gestações quando comparadas às mulheres nulíparas para câncer cervical considerando 16 estudos casos e controles e 9 estudos coortes, após ajuste por idade, centro do estudo, idade da primeira relação sexual e número de parceiros sexuais em toda a vida (INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER, 2006 b).

Em estudo caso-controle de base hospitalar conduzido na cidade de São Paulo, a paridade esteve associada ao aumento do risco para câncer cervical: OR (IC95%) para mulheres com 8 a 9 filhos e acima de 10 filhos foram respectivamente 3,95(0,92-16,90) e 4,08 (0,95-17,42) (p de tendência=0,02) quando comparado a mulheres nulíparas ou com uma gestação após ajuste por idade, estado socioeconômico, história de Papanicolaou, idade da primeira relação sexual, número de parceiros sexuais, uso de anticoncepcional oral e grupos de HPV (ELUF-NETO *et al.*, 1994).

A plausibilidade biológica pode ser o efeito hormonal durante a gestação com o aumento das concentrações de estrógeno e progesterona aumentando a área da zona de transformação, traumas durante o parto

natural que poderão causar eversão (projeção da endocérvice para a cavidade vaginal) do epitélio colunar favorecendo a exposição da junção escamo-colunar para a infecção por HPV (SINGER, 1975; WHO, 2006). Uma concomitante deficiência nutricional acentuada pela gestação poderia também favorecer a infecção pelo vírus (PETRUCCO *et al.*, 1976; MUÑOZ *et al.*, 2002).

1.1.3 Anticoncepcional oral

O uso de anticoncepcional oral tem sido apontado como possível fator de risco para lesões neoplásicas e câncer cervical em estudo de meta-análise conduzido por DELGADO-RODRIGUES *et al.* (1992). No entanto, esta associação pode estar confundida tanto pelo fato das mulheres que utilizam anticoncepcional oral relatarem vida sexual mais ativa sem uso habitual de métodos contraceptivos de barreira, que poderiam proteger contra a infecção do HPV (PATER *et al.*, 1994), como também pelas menores concentrações sanguíneas de beta-caroteno, vitamina C e ácido fólico entre usuárias de anticoncepcional oral (GIULIANO, 2000). Além disso, a associação pode estar relacionada ao vício de detecção, pois as usuárias de anticoncepcional oral podem freqüentar mais o ginecologista e realizar exames citológicos com maior freqüência do que as não usuárias (IRWIN *et al.*, 1988).

O estudo multicêntrico do IARC analisou mulheres HPV positivas e identificou que o uso prolongado de anticoncepcional oral (por 10 anos ou mais) foi risco para o câncer cervical (OR=4,03; IC95%: 2,09-7,79) quando comparado às mulheres que nunca usaram, após ajuste por idade, centro de estudo, escolaridade, número de exames de Papanicolaou realizados, paridade, idade da primeira relação sexual e número de parceiros sexuais. Neste estudo multicêntrico foi incluído um estudo brasileiro cujo risco para uso em algum momento da vida e o uso há mais de cinco anos foram OR=1,78 (1,05-2,99) e OR=2,68 (1,39-5,19), respectivamente, quando

comparado a mulheres que nunca usaram, após ajuste para idade e fatores socioeconômicos (ELUF-NETO *et al.*, 1994). No entanto, após o ajuste adicional por número de exames de Papanicolaou realizados, idade da primeira relação sexual, número de parceiros sexuais, paridade e grupos de HPV, a associação foi nula (ELUF-NETO *et al.*, 1994). Em outro estudo nacional, CAVALCANTI *et al.* (1996, 2000) verificaram que o uso de anticoncepcional oral esteve associado à progressão da lesão de baixo grau para câncer, observando-se OR (IC95%) ajustada por idade, tipo de HPV e doença sexualmente transmissível de 4,6 (1,1-18,4). A explicação para esta associação pode ser relacionada à ação hormonal dos anticoncepcionais orais, podendo iniciar eventos relacionados à carcinogênese (PATER *et al.*, 1994). No entanto, estudos prospectivos internacionais mais recentes que avaliaram positividade de HPV ou em análises considerando mulheres HPV positivas e o risco para lesões neoplásicas não encontraram nenhuma associação (CASTLE *et al.*, 2002a, 2005; RICHARDSON *et al.*, 2005; SRYJÄNEN *et al.*, 2006).

1.1.4 Fatores nutricionais

Os fatores nutricionais podem estar envolvidos na evolução das lesões precursoras iniciais para lesões mais avançadas (POTISCHMAN e BRINTON, 1996; GARCIA-CLOSAS *et al.*, 2005). Pesquisas em países desenvolvidos têm sugerido que baixo consumo de carotenóides (total, β -caroteno e outros carotenóides) e vitamina C tem sido associado a lesões precursoras. Mas essa associação não tem sido confirmada em ensaios clínicos aleatorizados e duplo-cegos com suplementação de um desses nutrientes, sugerindo até aumento do risco para câncer, mostrando que um provável efeito modulador para o risco de câncer cervical de vitaminas antioxidantes possa estar relacionado à presença simultânea de outros nutrientes ou fitoquímicos presentes nos alimentos fontes desses nutrientes, tais como verduras, legumes e frutas (POTISCHMAN e BRINTON, 1996;

WORLD CANCER RESEARCH FUND, 1997; GIULIANO e GAPSTUR, 1998). A interpretação dos estudos conduzidos antes do advento do PCR deve ser feita com cautela, já que os estudos estão passíveis ao viés de confundimento residual por não eliminar completamente o efeito do HPV nas associações. Além disso, poucos estudos ajustaram por potenciais fatores de confusão como tabagismo e anticoncepcional oral que podem estar associados tanto ao câncer como ao estado nutricional (POTSCHMAN e BRINTON, 1996; GIULIANO e GAPSTUR 1998). Menores concentrações sanguíneas de β -caroteno e vitamina C, assim como menor ingestão destes nutrientes, frutas e vegetais têm sido observadas em fumantes quando comparadas às não fumantes, cujo efeito persiste após ajuste por consumo destes nutrientes (NIEREMBERG *et al.*, 1989; WEI *et al.*, 2001; GIULIANO, 2000; PLUMMER *et al.*, 2003, GALAN *et al.*, 2005, FAURE *et al.*, 2006). Entretanto, com relação ao uso de anticoncepcional oral, a necessidade de ajuste nos modelos múltiplos não tem sido observada em estudos recentes, contrário do que alguns pesquisadores como PALAN *et al.* (1989), POTSCHMAN e BRINTON (1996), GIULIANO e GAPSTUR (1998) têm recomendado por observarem que as usuárias de anticoncepcional oral apresentavam concentrações menores de β -caroteno sanguíneo mesmo com ingestão adequada deste carotenóide.

Estudos recentes sugerem que o elevado consumo e concentração sérica de alguns carotenóides (β -caroteno encontrado em cenoura, folhas verdes escuras, vegetais de cor amarela ou alaranjada; e o licopeno encontrado em tomate e seus derivados, melancia, goiaba e mamão) e tocoferóis (encontrados em óleos vegetais) são inversamente associados a lesões neoplásicas, após ajuste por covariáveis e HPV identificado e tipado por PCR, porém os achados são imprecisos na estimativa do risco. A maioria destes estudos foi conduzida em poucos indivíduos (variando de 32 a 359 casos) considerando todos os graus de evolução das neoplasias em um único desfecho de interesse (desde atipias de significado indeterminado ou NIC 1 a NIC3), sem levar em consideração o processo de múltiplas

etapas da carcinogênese, conduzidos em países desenvolvidos com baixa incidência de câncer cervical (exceto SHANNON *et al.* 2002) e com diferentes níveis de precisão das medidas de exposição (WIDEROFF *et al.*, 1998; GOODMAN *et al.*, 1998; HO *et al.*, 1998; NAGATA *et al.*, 1999; YEO *et al.*, 2000; SCHIFF *et al.*, 2001; SHANNON *et al.*, 2002).

As associações que indicam proteção associada ao maior consumo de antioxidantes só são mais consistentes para concentrações séricas de micronutrientes e lesões neoplásicas cervicais, observando-se estimativas de risco ajustado de 0,5 a 0,7 para β -caroteno; 0,3 a 0,85 para licopeno; 0,3 a 0,5 para α -tocoferol (GOODMAN *et al.*, 1998; HO *et al.*, 1998; NAGATA *et al.*, 1999; YEO *et al.*, 2000; SCHIFF *et al.*, 2001) (**Tabela 1**).

Tabela 1. Odds Ratio (OR) e intervalo com 95% de confiança (IC95%) para risco de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) segundo concentrações séricas de carotenóides e tocoferóis em estudos de casos e controles prévios.

Estudo/nutriente	País	Tamanho amostral (Ncaso/Ncontrole)	Desfecho	Comparações	OR (IC 95%) ajustado	p de tendência
				(maior versus-vs- menor concentração)		
β-caroteno						
GOODMAN <i>et al.</i> 1998	EUA	147/191	NIC 1,2,3	>330 vs ≤103ng/mL	0,7 (0,3-1,7) ¹	0,33
HO <i>et al.</i> 1998	EUA	359/354	NIC 1,2,3	>16 vs <9,3 mg/dL	0,64 ²	0,48
NAGATA <i>et al.</i> 1999	Japão	152/152	NIC 1,2,3	2,1 vs 0,6μmol/L	0,65 (0,22-1,92) ³	0,38
SCHIFF <i>et al.</i> 2001	EUA	81/160	NIC 2,3	>18 vs <12,7μg/dL	0,46 (0,20-1,07) ⁴	0,08
Licopeno						
GOODMAN <i>et al.</i> 1998	EUA	147/191	NIC 1,2,3	>406 vs ≤231ng/mL	0,6 (0,2-1,4) ¹	0,28
NAGATA <i>et al.</i> 1999	Japão	152/152	NIC 1,2,3	1,0 vs 0,3μmol/L	0,28 (0,08-1,01) ³	0,05
SCHIFF <i>et al.</i> 2001	EUA	81/160	NIC 2,3	>40,8 vs 30,7 μg/dL	0,85 (0,38-1,91) ⁴	0,69
Retinol						
HO <i>et al.</i> 1998	EUA	359/354	NIC 1,2,3	>80 vs <51,5 mg/dL	0,58 ²	0,04
NAGATA <i>et al.</i> 1999	Japão	152/152	NIC 1,2,3	2,6 vs 1,6μmol/L	0,50 (0,14-1,80) ³	0,32
YEO <i>et al.</i> 2000	EUA	190/326	NIC 1	>0,4 vs <0,3 mg/L	0,4 (0,2-0,8) ⁵	0,002
YEO <i>et al.</i> 2000	EUA	112/326	NIC2,3	>0,4 vs <0,3 mg/L	0,9 (0,4-2,0) ⁵	0,69
α-tocoferol						
GOODMAN <i>et al.</i> 1998	EUA	147/191	NIC 1,2,3	>116 vs ≤75 ng/mL	0,3 (0,1-0,8) ¹	0,03
HO <i>et al.</i> 1998	EUA	359/354	NIC 1,2,3	>10 vs <6,2 mg/dL	0,48 ²	0,02
NAGATA <i>et al.</i> 1999	Japão	152/152	NIC 1,2,3	20,8 vs 13,8 μmol/L	0,85 (0,28-2,61) ³	0,80
YEO <i>et al.</i> 2000	EUA	190/326	NIC 1	>9,6 vs <6,8 mg/L	0,7 (0,4-1,2) ⁵	0,42
YEO <i>et al.</i> 2000	EUA	112/326	NIC2,3	>9,6 vs <6,8 mg/L	0,5 (0,3-1,1) ⁵	0,19
γ-tocoferol						
GOODMAN <i>et al.</i> 1998	EUA	147/191	NIC 1,2,3	>207 vs ≤110 ng/mL	1,0 (0,4-2,4) ¹	0,86

Todos os estudos citados acima identificaram a infecção por HPV por PCR.

¹ ajustado por idade, raça/etnia, tabagismo, álcool, HPV (simXnão)

² ajustado por idade, raça/etnia, renda, tabagismo, HPV (HPV baixo risco, HPV oncogênico exceto HPV-16, apenas HPV-16).

³ ajustado por idade, estado civil, tabagismo, comportamento sexual, paridade, HPV (simxnão). Os valores das concentrações apresentados são valores medianos do intervalo de cada tercil.

⁴ ajustado por idade, renda, residência, HPV (simxnão)

⁵ ajustado por idade, renda, residência, número de parceiros sexuais durante a vida, tabagismo (não significante), HPV (negativo, HPV-16 ou HPV-18, qualquer tipo de HPV)

Uma das explicações para a associação inversa entre carotenóides e tocoferóis relaciona-se ao papel antioxidante dessas vitaminas no bloqueio e prevenção do ataque dos radicais livres, produzidos diariamente pelo processo normal de respiração e da atividade dos linfócitos ou por agentes externos como fumo e poluentes. Estes radicais livres são altamente reativos podendo destruir membranas celulares, proteínas e ácidos nucleicos. O efeito dos radicais livres nas células imunológicas é prejudicial para a sua função, pois a membrana destas células é rica em ácidos graxos

poliinsaturados que podem ser oxidados por estes radicais. Com a oxidação, a membrana perde a sua integridade, altera a sua fluidez e afeta a distribuição e função dos receptores da superfície celular (CALDER e GRIMBLE, 2002). Para combater estes radicais livres o organismo produz antioxidantes endógenos para manter o equilíbrio entre oxidante/antioxidante. Mas quando os antioxidantes são insuficientes serão necessários os antioxidantes dietéticos que incluem tocoferóis (principalmente o α -tocoferol) e carotenóides (CHEW e PARK, 2004). O α -tocoferol doa hidrogênio e os carotenóides (β -caroteno ou licopeno) se ligam ao radical livre e doam hidrogênio ou elétrons (NIKI *et al.*, 1995; TSUCHIHASHI *et al.*, 1995; ZHANG *et al.*, 2000; KRINSKY, 2001). Além da atividade antioxidante, o β -caroteno é uma pró-vitamina A e pode ser convertido a retinol (ou vitamina A), um potente modulador das células epiteliais no crescimento e diferenciação celular (GIULIANO *et al.*, 1997). Outros componentes não nutricionais como os fitoquímicos presentes nas verduras, legumes e frutas podem atuar no processo da carcinogênese através do bloqueio à fase da iniciação ou reversão do estágio de promoção da carcinogênese (SURH, 2003).

Diante de resultados ainda controversos sobre dieta, estado nutricional e câncer cervical em função das limitações dos estudos anteriores conduzidos em diferentes países, sobretudo em países desenvolvidos, estudos epidemiológicos em mulheres de países em desenvolvimento com incidência elevada de câncer cervical e com diferentes padrões alimentares são necessários para se identificar a contribuição relativa da dieta e estado nutricional nos diferentes estágios de evolução das lesões neoplásicas cervicais, com devido controle de fatores de risco conhecidos para câncer cervical.

2 HIPÓTESE DE INVESTIGAÇÃO PRINCIPAL

Há associação inversa entre consumo alimentar e concentração sérica de β -caroteno, licopeno, retinol, α - e γ -tocoferóis, e risco para lesões neoplásicas e câncer cervical em mulheres brasileiras.

3 OBJETIVO

Estudar a associação entre consumo alimentar e concentração sérica de antioxidantes e lesões neoplásicas e câncer cervical.

4 METODOLOGIA

4.1 POPULAÇÃO E DELINEAMENTO DO ESTUDO

O *Brazilian Investigation into Nutrition and Cancer study* (BRINCA study) é um estudo epidemiológico de casos e controles de base hospitalar não pareado sobre dieta e lesões neoplásicas do colo uterino conduzido em três hospitais públicos da cidade de São Paulo: Hospital Leonor Mendes de Barros (HLMB), Hospital Pérola Byington (HPB) e Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC). As participantes do estudo foram entrevistadas no período de março de 2003 a maio de 2005. O HLMB é um hospital maternidade e referência para saúde da mulher localizado na zona leste da cidade. Em 2003, este hospital realizou campanha de prevenção do câncer cervical, ocasião em que as pacientes foram convidadas a participar do presente estudo. O HPB e IBCC são hospitais de referência em São Paulo: o primeiro é o centro de referência da saúde da mulher localizado na zona sul e o segundo é um instituto para prevenção e tratamento de câncer situado na zona leste da cidade. Esses hospitais atendem pacientes encaminhadas pelas unidades básicas de saúde com lesões neoplásicas e câncer cervical da área metropolitana de São Paulo.

Um estudo piloto foi realizado entre março e junho de 2003 no HLMB para avaliar a logística para recrutar participantes, os questionários e treinamento da equipe de pesquisa em procedimentos para a coleta e envio de amostras biológicas para as análises laboratoriais do estudo.

Os critérios de inclusão e exclusão das participantes foram:

Critérios de inclusão. Mulheres com diagnóstico atual (casos incidentes) de lesão neoplásica cervical ou câncer cervical foram incluídas como casos e como controles foram selecionadas mulheres sem lesão neoplásica e câncer cervical atendidas no mesmo ambulatório do grupo

de casos ou serviço de triagem, todas residentes na cidade de São Paulo com idade entre 21 e 65 anos.

Critérios de exclusão. Mulheres virgens, história de histerectomia ou qualquer câncer e lesões precursoras cervicais, conização, quimioterapia, radioterapia ou transplante, portadoras de doenças endócrinas (doença da tireóide ou síndrome de Cushing) ou resultado positivo para vírus da Imunodeficiência adquirida (HIV) (conferido através de consulta nos prontuários uma vez que todos os hospitais realizam exames de sorologia para HIV em suas pacientes); gravidez ou amamentação nos seis meses antecedentes à entrevista alimentar e uso de creme vaginal nas últimas 48 horas.

As mulheres que concordaram em participar da pesquisa foram entrevistadas individualmente, com a utilização de questionário semi-estruturado. Após a entrevista, foram obtidas as medidas antropométricas e procedeu-se ao exame ginecológico, obtendo-se amostras de ectocérvice e endocérvice das paredes cervicais (células exfoliadas) para realização de citologia do meio líquido e identificação e tipagem de HPV. Em seguida, as participantes que estavam em jejum foram encaminhadas para o laboratório para obtenção de amostras sanguíneas e as demais foram orientadas a retornar em jejum.

4.2 IDENTIFICAÇÃO DE CASOS E CONTROLES

4.2.1 Casos

Foram considerados casos incidentes as participantes do estudo com presença de anormalidade cervical denominada Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) com estágios de evolução grau 1, 2, 3 ou carcinoma invasor rastreada por citologia do meio líquido confirmada por exame histopatológico. O diagnóstico histopatológico foi proveniente de

biópsia orientada por colposcopia, cirurgia de conização, cirurgia de alta frequência (CAF), cirurgia de Wertheimer ou histerectomia. Para o presente estudo, nos casos em que se dispunha do resultado de mais de uma biópsia, o desfecho foi definido pelo diagnóstico da lesão mais avançada. Em casos de discordância (n=13), o patologista do *BRINCA Study*, Prof. Dr. Venâncio Avancini Ferreira Alves do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, juntamente com um segundo membro de sua equipe, revisaram lâminas de histologia das participantes do estudo.

Em alguns casos de câncer cervical (n=43), as pacientes se recusaram a oferecer amostra de células exfoliadas e foi obtido material histológico emblocado em parafina para identificação e tipagem de HPV. Em geral, a maioria dos casos de câncer cervical é do tipo carcinoma de células escamosas, compreendendo cerca de 80% de todos os casos de câncer cervical; os demais casos têm sido identificados como do tipo adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso (PARKIN *et al.*, 2002). Geralmente, os estudos têm considerado todos os tipos histológicos pois os fatores de risco são os mesmos encontrados para os casos de carcinoma escamosos, exceto para o tabagismo (CASTELLSAGUÉ *et al.*, 2006; INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER, 2006c). Desta forma, para o presente estudo foram considerados todos os casos de câncer invasor em um mesmo desfecho.

4.4.2 Controles

Foram considerados controles todas as mulheres com resultado de exame citológico normal para as lesões neoplásicas cervicais e câncer cervical atendidas no mesmo ambulatório dos grupos casos ou serviço de triagem.

Mulheres com diagnósticos de atipias de significado indeterminado em células escamosas (ASCUS) ou atipias de significado indeterminado em células glandulares (AGUS) por citologia do meio líquido, na ausência de histopatologia, não foram incluídas no presente estudo.

4.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

As mulheres elegíveis foram convidadas a participar do estudo pelas entrevistadoras antes do atendimento médico. Nesta oportunidade eram informadas sobre os principais objetivos da pesquisa e os procedimentos a serem realizados e receberam a garantia de que a participação era gratuita, não obrigatória, e que a recusa de participar não afetaria o tratamento a ser realizado no hospital. Foi assegurada confidencialidade dos dados e as participantes receberam retorno pelo correio das informações referentes ao consumo alimentar, avaliação do estado nutricional, resultados das análises bioquímicas e orientações sobre alimentação saudável e, se necessário, impresso sobre cuidados de saúde relativos a algumas doenças e condições reportadas por elas durante a entrevista, como diabetes mellitus, sobrepeso e obesidade, obstipação intestinal, hipertensão arterial e hipercolesterolemia.

O presente estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo e pelos hospitais envolvidos no estudo (**Anexo 1**). Consentimento esclarecido por escrito ou impressão digital foi obtido de todas as participantes deste estudo (**Anexo 2**).

4.4 ESTIMATIVA DO TAMANHO AMOSTRAL

O tamanho amostral inicialmente previsto no *BRINCA Study* foi de aproximadamente 200 pacientes em cada um dos quatro grupos de casos (NIC 1,2,3 e câncer cervical) e cerca de 600 controles. Comparações

caso-controle na proporção de 1 para 1, com prevalência de exposição de 20% e um erro alfa de 5% alcançarão níveis de poder de 40%, 72%, 86% e 98% para *Odds Ratios* (ORs) de 1,5; 1,8; 2,0 e 2,5; respectivamente. Para uma prevalência de exposição de 50%, o poder equivalente será de 52%, 83%, 93% e 99%, respectivamente. Estas estimativas conservadoras assumiram um número igual de controles disponível para cada grupo de casos. Na prática, as comparações terão poder maiores uma vez que as associações foram determinadas em análise não-pareada e a proporção de controles por caso variou de dois a três.

4.5 COLETA DE DADOS

4.5.1 Questionário

Foi utilizado um questionário semi-estruturado com as seguintes informações: história médica (uso de medicamentos, doenças prévias, tratamentos e cirurgias realizados, história de sangramento recente), características demográficas (idade, escolaridade em anos de estudos completos, ocupação atual, renda mensal per capita, raça/etnia auto-referida), estilo de vida (tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas e atividade física), história sexual (idade da primeira relação sexual, número de parceiros sexuais em toda a vida, número de parceiros sexuais no último ano) e história ginecológica (idade da menarca, data da última menstruação, número total de exames de Papanicolaou realizados, mês do último exame de Papanicolaou normal, presença de doenças sexualmente transmissíveis, cauterização), e história reprodutiva (idade da primeira e última gestação, número de partos completos, número de abortos, número total de filhos, uso de anticoncepcional oral, uso de outros métodos anticoncepcionais) (**Anexo 3**).

A raça/etnia foi determinada perguntando-se a participante a cor do pai e da mãe, e adotou-se a seguinte classificação: a) Negra: filha de pais

Negros; b) Branca: filha de pais Brancos; c) Indígena: filha de pais Indígenas; d) Amarela: filha de pais Amarelos; e) Mulata: filha de pais Mulatos, ou Negro com Branco, ou Negro com Mulato, ou Branco com Mulato; f) Mestiça com Indígena (cafuzos e mamelucos): filha de Indígena com outra raça/etnia; g) Mestiça com Amarelo: filho de Amarelo com outra raça/etnia.

Para estimativa do gasto energético na atividade física, todas as atividades referidas em minutos por semana ou por dia, após conversão em horas por semana, foram multiplicadas pelas respectivas taxas de equivalente metabólico (MET – *Metabolic Equivalent Task*, em inglês). Foram atribuídos os seguintes valores para cada atividade: esporte: 3,0 METs; exercício físico: 5,5 METs; caminhada: 3,0 METs; jardinagem: 2,5 METs; atividade doméstica: 2,3 METs; trabalho pesado: 3,0 METs; cuidar de crianças: 2,5 METs. Para obtenção do MET total por horas por semana, somaram-se todas as atividades realizadas por hora segundo o MET para cada tipo de tarefa (AMORIM e GOMES, 2003).

4.5.2 Medidas Antropométricas

Após o preenchimento do questionário, as medidas de peso (em kg) e estatura (em cm) foram obtidas com as participantes descalças e vestindo roupas leves em balança digital marca Sohenle (modelo BE03, capacidade para 150kg, precisão 100g, Murrhardt, Alemanha) e em antropômetro marca SECA (Birmingham, UK), respectivamente. Todas as medidas foram realizadas em duplicata, utilizando-se a média das medidas para calcular o Índice de Massa Corporal (IMC) em Kg/m^2 . A classificação do IMC foi realizada de acordo com os seguintes critérios preconizados pela WHO (2000): baixo peso ($<18,5$); eutrófico ($18,5$ a $24,9$); sobrepeso ($25,0$ a $29,9$) e obesidade ($\geq 30,0$).

4.5.3 Avaliação do Consumo Alimentar

Para avaliação de consumo alimentar, todas as participantes responderam a versão reduzida com 76 itens alimentares de um Questionário de Frequência Alimentar (QFA) validado para comunidade nipo-brasileira de São Paulo (CARDOSO e STOCCO, 2000; CARDOSO *et al.*, 2001) e adaptado para ser utilizado em unidades básicas de saúde no Estado de São Paulo (RIBEIRO e CARDOSO, 2002). Embora a versão reduzida desse QFA tenha se mostrado capaz de detectar alterações em parâmetros antropométricos e bioquímicos em estudo de intervenção nutricional em unidade básica de saúde (Sartorelli *et al.*, 2005), nova avaliação de acurácia e confiabilidade do QFA foi realizada em amostra aleatória das participantes do presente estudo. No total, para estudo de reprodutibilidade, foram obtidos em 96 participantes duas entrevistas com QFA em intervalo de até 1 mês entre os dois questionários e, para análise de validade, três inquéritos recordatórios de 24 horas (IR24h) foram conduzidos por telefone ao longo do período de um ano. Na análise de reprodutibilidade, coeficientes de correlação intra-classe ajustados pelas calorias totais variaram de 0,40 a 0,61 (para vitaminas do complexo B, ferro, zinco, magnésio, fósforo e cálcio) a 0,70 (para vitamina A e folato). Na avaliação de validade, coeficientes de correlação ajustados pelas calorias totais e corrigidos pela variabilidade intra-individual entre o QFA e a média de consumo alimentar obtida nos IR24h variaram de 0,30-0,40 (para macronutrientes e vitaminas do complexo B) a 0,50-0,80 (para fibra, vitamina A, cálcio, folato e fósforo)¹.

O QFA avaliou a dieta habitual referente ao ano anterior ao momento da entrevista. Para cada item alimentar do QFA, as participantes informaram a frequência média usual de consumo de cada item, a respectiva unidade de tempo (se diariamente, semanalmente,

¹ CARDOSO MA, LAGUNA EC, TOMITA LY, DALMEIDA V. Evaluation of a food frequency questionnaire with multiple-day recalls and biomarkers among low-income women in Sao Paulo, Brazil In: Sixth International Conference on Dietary Assessment Methods, 2006, Copenhagen. **Program & Abstracts**. Copenhagen: Diet Research Foundation, 2006. p.P01-1.

mensalmente ou anualmente) e qual o tamanho de sua porção individual usual (se pequena, média, grande ou extra-grande em relação à porção média de referência) e uso de suplemento vitamínico e minerais. Os dados obtidos foram codificados e digitados duplamente no programa *Dietsys* desenvolvido pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América (BLOCK *et al.*, 1994). O banco de dados dos nutrientes foi organizado com informações do Ministério da Agricultura dos Estados Unidos da América com dados adicionais de composição química de alimentos compilados da Tabela de Composição de Alimentos da Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Os grupos de alimentos incluídos nas análises contemplaram os seguintes itens alimentares:

Legumes e verduras: Tomates e suco de tomate, brócolis, couve-flor, espinafre, couve, repolho, cenoura, berinjela, abóbora, sopas de vegetais, vegetais mistos, pratos chineses e saladas verdes;

Folhas verde-escuras, frutas e vegetais de cor alaranjada ou amarela escura: Brócolis, espinafre, couve, saladas verdes, cenoura, abóbora, batata doce, mamão, manga;

Folhas verde-escuras: Brócolis, espinafre, couve e saladas verdes;

Frutas e sucos de fruta em geral: Maçãs, bananas, pêras, melancia, morango, laranjas, mexerica, abacaxi, ameixa, manga, mamão, limão, nectarina, caqui e respectivos sucos;

Total de frutas cítricas e sucos de frutas cítricas: Laranja, mexerica, limão, morango e respectivos sucos;

Leite e derivados: Leite integral, leite desnatado, leite semi-desnatado, queijos, iogurtes e pizza/pratos com queijo;

Óleos, gorduras, salgadinhos e pastelaria: Óleo, azeite de oliva, manteiga, margarinas, maionese, bacon, salgadinhos, produtos de pastelaria, amendoim e manteiga de amendoim;

Carnes e vísceras: Carnes bovina e suína, hambúrguer, fígado e respectivas preparações;

Aves: Frango, peru, cheddar e respectivas preparações;

Pescados: Peixes, frutos do mar e respectivas preparações;

Embutidos: Salsichas, presunto, mortadela, bacon e respectivas preparações.

Ovos: Ovos de qualquer animal;

Doces: Doces de frutas, doces com leite, leite condensado.

Sete participantes (2 do grupo controle, 3 com NIC1, 1 com NIC2 e 1 com NIC3) que referiram o consumo alimentar menor do que 470 Kcal/dia não foram consideradas nas análises sobre dieta por ter possivelmente sub-relatado o consumo.

4.5.4 Avaliação Bioquímica

Foram obtidas amostras sanguíneas em jejum de 12 horas para obtenção do soro. O tubo de ensaio seco foi envolto por papel alumínio para proteção da luz, mantido em temperatura ambiente para centrifugação em até 1 hora após a coleta. Após centrifugação a uma velocidade de 13.000rpm/15 minutos/temperatura ambiente, o soro foi mantido sob refrigeração até ser transportado para o Laboratório de Nutrição Humana do Departamento de Nutrição (FSP/USP) onde foram realizadas alíquotas e armazenadas a -70°C. Todas as análises bioquímicas foram realizadas em até 6 meses após a coleta das amostras sanguíneas.

As análises de β -caroteno, licopeno, retinol, α - e γ -tocoferol foram realizadas por Cromatografia Líquida de Alta Performance em fase reversa (HPLC-110, Hewlett Packard), conforme metodologia adaptada de VUILLEMUMIER *et al.* (1983) realizadas no Laboratório VitaE - Cromatografia Líquida em Análises Clínicas, sob responsabilidade da farmacêutica bioquímica Dra. Virgínia Berlanga Campos Junqueira (Departamento de Química, Biologia, Engenharia Química, Farmácia e Bioquímica da Universidade Federal de São Paulo). Os picos de carotenóides menores do que os limites de detecção foram considerados como zero (3 indivíduos para β -caroteno, 1 para licopeno e 2 para γ -tocoferol). As concentrações mínimas de detecção foram 0,5 $\mu\text{mol/l}$ para β -caroteno e 0,2 $\mu\text{mol/l}$ para licopeno e γ -tocoferol. Os coeficientes de variação (CVs) intra e entre-ensaios foram inferiores a 7 %.

A análise de colesterol total foi realizada por método colorimétrico enzimático automático (colesterol oxidase) em reação de ponto final segundo Trinder, realizada no sistema analítico ADVIA (Bayer-EUA). As dosagens foram realizadas no Laboratório Clínico do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, sob responsabilidade da Profa. Dra. Marina Baquerizo Martinez (Departamento de Análises Clínicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP).

4.5.5 Coleta de Células Exfoliadas

A coleta de material cervical foi realizada pela equipe treinada para o trabalho de campo do estudo. Inicialmente, retirou-se o excesso de secreção vaginal utilizando uma gaze estéril seca. As células exfoliadas foram coletadas conforme instruções do fabricante do kit DNACITOLIQ[®] introduzindo-se a escova cervical do kit com as cerdas menores mantidas na endocérvice e a última camada de suas cerdas na ectocérvice. Foram realizados movimentos em sentido único, horário ou anti-horário, completando-se cinco voltas e a seguir imergido em tubo contendo

solução da DNACITOLIQ® *Universal Médium Collection*®, conservando-se o material sob refrigeração.

4.5.6 Citologia do Meio Líquido

O preparado de células exfoliadas mantido em solução da DNACITOLIQ® foi homogeneizado em vórtex por 20 segundos e reservado alíquota de 200µL para a confecção da lâmina utilizando as membranas da Digene Brasil para a citologia do meio líquido. O diagnóstico da citologia foi realizado pelos citopatologistas Dr. Adhemar Longatto Filho e Maria Lúcia Utagawa, ambos do Instituto Adolfo Lutz da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo e confirmado pela patologista Dra. Maria da Glória Mattosinho de Castro Ferraz do departamento de patologia da Universidade Federal de São Paulo.

A classificação citológica foi realizada originalmente segundo a terminologia da OMS (1988) em displasia (leve, moderada, acentuada, carcinoma *in situ*); associada à terminologia proposta por RICHART (1968) (neoplasia intraepitelial cervical ou NIC grau 1, 2, 3, carcinoma invasor) e também segundo Bethesda (SOLOMON, 1989) para os diagnósticos de incerteza em atipias de significado indeterminado em células escamosas (ASCUS) ou atipias de significado indeterminado em células glandulares (AGUS), conforme impresso oficial de requisição do exame citopatológico do Programa Nacional de Controle do Câncer de colo uterino da Secretaria de Estado da Saúde. Para o presente estudo, a classificação inicial foi convertida posteriormente segundo a terminologia da OMS, considerando-se displasia leve como NIC1; displasia moderada como NIC2; displasia acentuada/carcinoma *in situ* em NIC3; inflamação, metaplasia escamosa, reparação, atrofia com inflamação como negativo para células neoplásicas e mantendo-se os ASCUS e AGUS (WHO, 2006). Após o diagnóstico da citologia, as amostras de células exfoliadas foram mantidas em -70° C para identificação e tipagem de HPV.

4.5.7 Identificação e Tipagem de HPV

4.5.7.1 Extração do DNA de Células

A extração do DNA do HPV foi realizada a partir de 200µL do preparado de células exfoliadas mantido em solução da DNACITOLIQ®. As amostras foram centrifugadas a 5.000 rpm/10minutos/temperatura ambiente. Após a retirada do sobrenadante, o *pellet* de células foi ressuspenso em 50µL de tampão de digestão (100mM NaCl, 10mM Tris-HCl pH 8,0; 25mM EDTA pH 8,0; 0.5% SDS e 0,2 mg/mL proteinase K) e incubados por 2-16 horas a 60°C. Posteriormente os DNAs foram purificados do produto de digestão conforme protocolo estabelecido pelo Kit GFXTM da Amersham/Pharmacia. Neste, os lisados foram colocados em contacto com uma coluna contendo resina apropriada para a adsorção do DNA. Em seguida foram realizadas lavagens da resina contendo DNAs com soluções descontaminantes e ao final os DNAs foram diluídos em 200 µL de TE (10mM Tris-HCl pH8.0 e 1mM EDTA pH8.0). A qualidade e quantificação dos DNAs foram, posteriormente, determinadas através da análise de 2µL em gel de agarose 0,7% corado com brometo de etídeo com a utilização de um marcador de massa molecular da Invitrogen (BAUER *et al.*, 1991; HILDESHEIM *et al.*, 1994).

A extração do DNA foi realizada no Laboratório Citogenética e Biologia Molecular da Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA) pelas professoras Dra. Márcia Aparecida Sperança e Dra. Anete Maria Francisco-Bagnariolli.

4.5.7.2 Extração de DNA de Tecido Contido em Parafina

Os materiais histológicos provenientes de biópsia, cirurgias de conização, de alta frequência, de Wertheimer ou histerectomia total fixados em formaldeído e emblocados em parafina foram submersos em tampão de digestão entre 200 e 400µL, homogeneizados e levados ao forno microondas na potência máxima durante 15 segundos. As amostras foram centrifugadas a 12.000 rpm/15minutos/temperatura ambiente. Após a retirada da parafina, as amostras foram incubadas durante 48 horas a 50°C com 200 µL de solução de tampão de proteinase K (TEP) (10mM de Tris-HCl, 1mM de EDTA, 200µg/mL de Proteinase-K) em banho-maria, seguida de inativação da proteinase K em banho-maria a 96°C durante 15 minutos. Posteriormente, adicionou-se 200µL de acetato de amônia 6M pH 8,5 e as amostras foram centrifugadas a 12.000 rpm/15minutos. Retiraram-se os sobrenadantes para um tubo limpo contendo 600 µL de isopropanol gelado e mantido a -70°C durante 2 horas para precipitar o DNA. Em seguida, as amostras foram centrifugadas a 12.000 rpm/15minutos e os sobrenadantes foram descartados. Nestas soluções foram adicionadas 1 mL de etanol gelado a 70% e foram centrifugadas a 12.000rpm/15 minutos. O etanol foi decantado e os DNAs foram ressuspensos em 50 µL de TE pH 7,5 (10mM de Tris-HCl pH 7,5 e 1mM de EDTA pH8,0).

A extração do DNA de material conservado em parafina foi realizada pela técnica de laboratório Maria Antonieta Avilla Andreoli sob supervisão da pesquisadora Dra. Luisa Lina Villa do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, filial de São Paulo.

4.5.7.3 Teste para Identificação e Tipagem de HPV

O DNA extraído foi submetido a PCR Multiplex utilizando iniciadores (*primers*) de globina para verificar a integridade da amostra e *primers*

genéricos para HPV para a genotipagem do vírus. Para a detecção do DNA de HPV foram utilizados os primers PGMY 9/11 para as amostras provenientes de células exfoliadas e GP5+/6+ para DNA proveniente de parafina, que amplificaram uma região muito conservada de 450 pares de bases (pb) do gene L1 do HPV (BAUER *et al.*, 1991, GRAVITT *et al.*, 2000). Após a reação, o produto da PCR foi transferido para membrana (Nylon tipo Hybond-N, Amersham) para posterior hibridização em pontos (*Dot-Blot hybridization*) com 27 sondas específicas para HPV marcadas radioativamente para identificar o vírus. Os casos não identificados por hibridização foram processados por hibridização reversa utilizando o kit *Linear Array HPV Genotyping Test*[®] da Roche Molecular Diagnostics, USA, capaz de identificar 34 tipos diferentes de HPV (COUTLÉE *et al.*, 2006). Os produtos que foram amplificados com primers genéricos e não foram identificados no *Linear Array HPV Genotyping Test*[®] foram considerados positivos para tipo de HPV não identificado.

4.6 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS DE INTERESSE

Para o presente estudo, as variáveis de exposição de interesse foram fatores dietéticos e concentrações séricas de β -caroteno, licopeno, retinol, α - e γ -tocoferóis.

As variáveis de exposição de interesse e as covariáveis contínuas foram categorizadas segundo tercís ou quartis baseadas na distribuição do grupo controle, exceto para idade que foram categorizadas em faixas etárias de 10 anos. Raça/etnia foram categorizadas entre Brancas ou não-Brancas pela pequena distribuição dos Negros (19 entre controles, 6 com NIC1, 8 com NIC2, 6 com NIC3 e 3 com câncer cervical), Amarelas e Indígenas. A renda per capita foi convertida para dólar americano utilizando-se a média da taxa de câmbio mensal do período de realização das entrevistas.

O tabagismo foi categorizado entre não-fumantes, ex-fumantes (mulheres que pararam de fumar há pelo menos 6 meses) e fumantes (mulheres que fumam há pelo menos um ano). Para os ex-fumantes e fumantes foi calculada a variável “pacotes-ano” para avaliar a exposição cumulativa equivalente a fumar um pacote de cigarro diariamente durante um ano (PINTOS *et al.*, 1999; CASTLE *et al.*, 2002b; RICHARDSON *et al.*, 2005).

Os grupos de infecção por HPV foram criados segundo o grau de oncogenicidade baseado em estudos epidemiológicos e a magnitude das associações entre o tipo de HPV e câncer cervical (MUÑOZ *et al.*, 2003). As mulheres foram classificadas em categorias mutuamente exclusivas: HPV negativo, positivo apenas para HPV de baixo risco, positivo para pelo menos um HPV de alto risco exceto HPV-16 ou HPV-18, positivo para pelo menos um HPV-16 ou HPV-18. Os tipos de HPV de alto risco incluíram os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82 (MUÑOZ *et al.*, 2003).

4.7 ANÁLISE DOS DADOS

Todas as informações codificadas e digitadas foram duplamente conferidas. Toda a equipe envolvida na coleta e processamento dos dados foi cega para a condição caso ou controle das participantes do estudo.

Foram calculadas as distribuições de frequências absolutas e relativas dos grupos segundo hospitais de estudo, estadiamento clínico dos casos de câncer cervical e covariáveis associadas aos desfechos de interesse. Foram realizadas as comparações entre os grupos utilizando o teste estatístico χ^2 . Medianas e intervalos interquartis (percentis 25 e 75) das concentrações séricas de carotenóides, nutrientes dietéticos brutos e grupos de alimentos foram comparados entre os grupos de casos e controle utilizando-se a prova **U** de Mann-Whitney.

O consumo de nutrientes foi ajustado pelas calorias totais pelo método residual, utilizando-se modelo de regressão linear simples. Após transformação logarítmica dos dados, as calorias totais foram consideradas como variável independente e os nutrientes foram considerados como variável dependente. O mesmo procedimento foi adotado para ajustar as concentrações séricas de tocoferóis (variáveis dependentes) por colesterol sérico total (variável independente) (WILLETT *et al.*, 1997).

Odds Ratios (OR) e respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram calculados utilizando-se modelos múltiplos de regressão logística não-condicional para estimar o risco de NIC e câncer cervical associado aos fatores dietéticos e níveis séricos de micronutrientes, após ajuste por potenciais variáveis de confusão ou mediadores do processo de carcinogênese. As potenciais variáveis de confusão foram consideradas nos modelos múltiplos caso alterassem a estimativa pontual do OR ajustado por idade em mais de 10%, de acordo com critério “*change-in-estimate*” (MICKEY e GREENLAND, 1989; MALDONADO e GREENLAND, 1993). Foi testada a tendência de variação linear no risco (p de tendência) considerando-se os valores medianos do intervalo de cada tercil ou quartil das categorias das variáveis de exposição de interesse como valores de uma variável contínua. Foram também realizadas análises de casos e controles restritas às mulheres infectadas por HPV (pelo menos um HPV-16 ou HPV-18) com o objetivo de verificar a contribuição adicional das variáveis de exposição de interesse para o risco de NIC e câncer cervical na presença do fator etiológico principal, independente das covariáveis.

As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do programa de computador STATA (Stata Statistical Software, release 9.0, Stata College Station, Texas, USA), adotando-se nível de significância $p < 0,05$ (testes bicaudais).

5 RESULTADOS

5.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO e CASUÍSTICA

Foram convidadas 1.721 mulheres para participar da pesquisa. Destas, 45 (2,6%) se recusaram a participar da pesquisa pelos seguintes motivos: 8 não concordaram em oferecer amostras de células exfoliadas, 2 informaram ansiedade, 1 recusou-se a oferecer amostra de sangue, 7 informaram que não gostariam de perder tempo e as outras mulheres não informaram o motivo da recusa. Assim, 1.676 mulheres concordaram em participar da pesquisa (97,4% das contatadas). As participantes do estudo piloto (n=327) não foram consideradas na presente análise dado que as amostras de células exfoliadas foram coletadas pelas próprias participantes (*self-sampling*, em inglês), o que não atende os procedimentos padronizados de coleta de material biológico adotados nesta pesquisa.

Desta forma, das 1.676 mulheres que concordaram em participar da pesquisa, 327 participaram do estudo piloto e não foram incluídas na presente análise, 4 foram excluídas por apresentarem sorologia positiva para HIV, 4 eram casos não incidentes, 6 eram virgens e 2 apresentavam diagnóstico de outro tipo de câncer cujo tratamento poderia interferir no estado nutricional e/ou hábitos alimentares. Entre as 1.378 elegíveis para este estudo e que responderam o questionário, 83 (6,0%) não forneceram células exfoliadas e 116 (8,4%) apresentaram amostras inadequadas para citologia ou identificação de infecção e tipagem de HPV. Do total de 1.179 participantes com dados de questionário e amostras de células exfoliadas, 64 casos (24 com NIC1, 19 com NIC2, 16 com NIC3, 4 com câncer cervical e 1 com adenocarcinoma invasor) diagnosticados pela citologia do meio líquido não foram confirmados por histologia, 48 participantes

apresentaram diagnóstico de ASCUS ou AGUS pela citologia do meio líquido sem avaliação histopatológica e 9 amostras de células exfoliadas apresentaram resultado negativo para a β -globina, indicando ausência de material genético para determinação de infecção por HPV. Ao final, 1.058 participantes foram consideradas na presente análise conforme ilustrado na **Figura 1**.

Figura 1. Casuística do estudo.

Do total de 1.058 mulheres com diagnóstico de HPV, 453 foram classificadas como controles, 140 com NIC1, 126 com NIC2, 231 com NIC3, 108 com câncer cervical (99 com carcinoma escamoso e 9 com adenocarcinoma invasores.) Entre os casos de câncer cervical, 33 (30,6

%) mulheres apresentaram estadiamento clínico 1 (1A1, 1A2) e 54 (50,0%) apresentaram estadiamentos clínicos 2 e 3, segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia, FIGO (BENEDET e PECORELLI, 2000). A distribuição de participantes segundo grupos de estudo foi maior no hospital Instituto Brasileiro de Controle do Câncer para controles e NIC1, com maior frequência das demais lesões e câncer cervical no hospital Pérola Byngton (**Tabelas 2 e 3**). Foram considerados todos os estadiamentos clínicos do câncer cervical por serem casos incidentes.

Tabela 2. Distribuição das participantes segundo grupos de estudo e hospital, São Paulo, 2005 (N=1.058).

Grupos de estudo	Hospital		Total N
	Instituto Brasileiro de Controle do Câncer	Pérola Byngton	
	N (%)	N (%)	
Controle	350 (77,3)	103 (22,7)	453
Casos:			
NIC 1*	72 (51,4)	68 (48,6)	140
NIC 2*	52 (41,3)	74 (58,7)	126
NIC 3*	95 (41,1)	136 (58,9)	231
Câncer cervical	30 (27,8)	78 (72,2)	108
χ^2	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$

*NIC, neoplasia intraepitelial de colo uterino graus 1, 2 ou 3.

Tabela 3. Distribuição do estadiamento clínico* das participantes com câncer cervical, São Paulo, 2005 (N=108).

Estadiamento Clínico	N (%)
1- “confinada ao útero”	33 (30,6%)
2- “além do útero, mas não comprometeu a parede pélvica ou terço II inferior da vagina”	28 (25,9%)
3- “Tumor atinge a parede pélvica e/ou envolve terço inferior da vagina”	26 (24,1%)
Indeterminado	21 (19,4%)
χ^2	ns
Total	108 (100,0)

*Classificação adaptada segundo Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria (FIGO), 2000.

ns: não significante

5.2 FATORES ASSOCIADOS A LESÕES NEOPLÁSICAS CERVICAIS E CÂNCER CERVICAL

As idades médias (desvio padrão-DP) das mulheres do grupo controle, NIC1, NIC2, NIC3 e câncer cervical foram respectivamente: 40,3 (11,4); 35,2 (9,8); 35,1 (10,1); 38,1 (9,7) e 46,2 (9,9) anos. A escolaridade média (DP) em anos de estudos completos foi: 7,5 (3,7) no grupo controle; 7,7 (3,5) no NIC1; 6,5 (3,8) no NIC2; 5,6 (3,5) no NIC3 e 4,2 (3,3) no câncer cervical. A maioria das participantes foi classificada como não-Branca, reportou renda per capita mensal menor do que 50 dólares americanos, era desempregada ou dona de casa, era casada independente do grupo de estudo. A média (DP) do MET total (MET/hora/semana) foi 151,9 (99,3); 148,6 (88,6); 175,2 (103,7); 165,7 (108,1) e 130,3 (92,8) respectivamente para controles e participantes com NIC1, NIC2, NIC3 e câncer cervical (**Tabela 4**).

Tabela 4. Características socioeconômicas das participantes segundo grupos de estudo, São Paulo, 2005.

Variável	Controle (N=453)	NIC1 (N=140)	NIC2 (N=126)	NIC 3 (N=231)	Câncer cervical (N=108)
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Grupos de idade, anos					
21 - 30	108 (23,8)	55 (39,3)	50 (39,7)	56 (24,2)	6 (5,6)
31 - 40	113 (24,9)	44 (31,4)	45 (35,7)	86 (37,2)	28 (25,9)
41 - 50	143 (31,6)	32 (22,9)	18 (14,3)	62 (26,8)	36 (33,3)
51 - 65	89 (19,6)	9 (6,4)	13 (10,3)	27 (11,7)	38 (35,2)
χ^2	$p=0,004$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Raça/etnia					
Branca	176 (38,9)	40 (28,6)	33 (26,2)	54 (23,4)	29 (26,9)
Não-branca	277 (61,1)	100 (71,4)	93 (73,8)	177 (76,6)	79 (73,2)
χ^2	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Ocupação					
Dona de casa, desempregada	222 (49,0)	62 (44,3)	53 (42,1)	105 (45,5)	62 (57,4)
Serviços gerais (diarista, mensalista)	103 (22,7)	36 (25,7)	34 (26,9)	73 (31,6)	24 (22,2)
Serviços técnicos e administrativos	128 (28,3)	42 (30,0)	39 (31,0)	53 (22,9)	22 (20,4)
χ^2	$p<0,001$	$p=0,02$	ns	$p<0,001$	$p<0,001$
Estado civil					
Casada	310 (68,4)	90 (64,3)	72 (57,1)	161 (69,7)	55 (50,9)
Divorciada e viúva	57 (12,6)	15 (10,7)	22 (17,5)	25 (10,8)	27 (25,0)
Solteira	86 (19,0)	35 (25,0)	32 (25,4)	45 (19,5)	26 (24,1)
χ^2	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Escolaridade, anos					
≥ 11	153 (33,8)	48 (34,3)	31 (24,6)	36 (15,6)	7 (6,5)
6 - 10	135 (29,8)	50 (35,7)	43 (34,1)	71 (30,7)	24 (22,2)
≤ 5	165 (36,4)	42 (30,0)	52 (41,3)	124 (53,7)	77 (71,3)
χ^2	ns	ns	ns	$p<0,001$	$p<0,001$
Renda per capita, Dólar Americano (US)					
≥ 100	150 (33,1)	38 (27,1)	33 (26,2)	42 (18,2)	22 (20,4)
51 - 99	150 (33,1)	38 (27,1)	40 (31,7)	69 (29,9)	28 (25,9)
≤ 50	150 (33,1)	61 (43,6)	51 (40,5)	115 (49,8)	58 (53,7)
χ^2	ns	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$

ns: não significante

A **Tabela 5** apresenta a distribuição das características comportamentais e índice de massa corporal das participantes do estudo segundo lesões neoplásicas e câncer cervical. A frequência de tabagismo (atual e ex-fumante) foi maior nos grupos casos quando comparado ao grupo controle. O tempo de exposição ao fumo foi maior nos casos de lesões mais avançadas do que o grupo controle e com NIC1. Observou-se elevada prevalência de sobrepeso e obesidade, atingindo cerca de metade das participantes de todos os grupos de estudo. Foram identificadas algumas participantes com baixo peso: 14 (3,1%) entre controles; 7 (5,0%) com NIC1; 5 (4,0%) com NIC2; 8 (3,5%) com NIC3 e 3 com (2,8%) câncer cervical, que foram somadas ao grupo de mulheres eutróficas devido ao pequeno número de indivíduos.

A **Tabela 6** descreve os resultados relativos à história sexual. Observou-se que idade precoce da primeira relação sexual e maior número de parceiros sexuais em toda a vida foram mais frequentemente referidos nos grupos com lesões do que no grupo controle.

O uso de anticoncepcional oral foi menor no grupo com câncer invasor. A duração do uso foi maior entre as mulheres diagnosticadas com NIC2 e 3. A frequência de mulheres que nunca realizaram o exame de Papanicolaou e o tempo desde o último exame entre as que já realizaram foram maiores em mulheres com lesões mais avançadas (**Tabela 7**).

História reprodutiva e prevalências da infecção por HPV são descritos na **Tabela 8**. As mulheres portadoras de NIC3 e câncer apresentaram maior número de filhos e maior prevalência de história de aborto. A infecção por HPV foi mais frequente entre os casos, principalmente a infecção por HPV do tipo oncogênico.

Tabela 5. Tabagismo, consumo de álcool e índice de massa corporal das participantes segundo grupos de estudo, São Paulo, 2005.

	Controle (N=453)	NIC1 (N=140)	NIC2 (N=126)	NIC 3 (N=231)	Câncer cervical (N=108)
Variável	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Tabagismo					
Nunca	261 (57,6)	73 (52,1)	59 (46,8)	66 (28,6)	48 (44,4)
Ex-fumante	93 (20,5)	26 (18,6)	23 (18,3)	46 (19,9)	20 (18,5)
Fumante	99 (21,9)	41 (29,3)	44 (34,9)	119 (51,5)	40 (37,0)
χ^2	$p=0,004$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Tabagismo e pacotes-ano de cigarro					
Nunca	261 (57,6)	73 (52,1)	59 (46,8)	66 (28,6)	48 (44,4)
Ex-fumante,					
$\leq 5,80$ pacotes-ano	47 (10,4)	16 (11,4)	14 (11,1)	18 (7,8)	5 (4,7)
$\geq 5,81$ pacotes-ano	46 (10,2)	10 (7,1)	8 (6,3)	28 (12,1)	14 (13,1)
Fumante,					
$\leq 4,80$ pacotes-ano	24 (5,3)	15 (10,7)	11 (8,7)	22 (9,5)	4 (3,7)
4,81 – 14,0 pacotes-ano	33 (7,3)	14 (10,0)	22 (17,5)	53 (22,9)	17 (15,9)
$\geq 15,0$ pacotes-ano	42 (9,3)	12 (8,6)	11 (8,7)	44 (19,0)	19 (17,8)
χ^2	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Ingestão alcoólica					
Não	231 (51,2)	56 (40,9)	56 (44,8)	100 (43,5)	76 (70,4)
Sim	220 (48,8)	81 (59,1)	69 (55,2)	130 (56,6)	32 (29,6)
χ^2	ns	$p=0,03$	ns	$p=0,05$	$p<0,001$
Índice de massa corporal (Kg/m²)					
$\leq 24,9$	220 (48,6)	81 (57,9)	77 (61,1)	119 (51,5)	59 (54,6)
24,9 - 29,9	144 (31,8)	43 (30,7)	34 (27,0)	74 (32,0)	27 (25,0)
≥ 30	89 (19,6)	16 (11,4)	15 (11,9)	36 (15,6)	21 (19,4)
χ^2	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$

ns: não significante

Tabela 6. História sexual das participantes segundo grupos de estudo, São Paulo, 2005.

	Controle (N=453)	NIC1 (N=140)	NIC2 (N=126)	NIC 3 (N=231)	Câncer cervical (N=108)
Variável	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Idade da primeira relação sexual, anos					
≥ 21	121 (26,7)	31 (22,1)	19 (15,1)	16 (6,9)	5 (4,8)
19 - 20	141 (31,1)	36 (25,7)	34 (27,0)	58 (25,1)	30 (28,6)
16 - 18	119 (26,3)	42 (30,0)	36 (28,6)	74 (32,0)	41 (39,0)
≤ 15	72 (15,9)	31 (22,1)	35 (27,8)	82 (35,5)	29 (27,6)
χ^2	$p<0,001$	ns	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Número de parceiros sexuais em toda a vida					
1	191 (42,2)	40 (28,6)	28 (22,2)	39 (16,9)	24 (22,2)
2 - 3	181 (40,0)	67 (47,9)	61 (48,4)	105 (45,5)	31 (28,7)
≥ 4	80 (17,7)	33 (23,6)	37 (29,4)	86 (37,2)	53 (49,1)
χ^2	$p<0,001$	$p=0,001$	$p=0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Número de parceiros sexuais no último ano					
0	55 (12,2)	13 (9,3)	13 (10,3)	19 (8,2)	32 (29,6)
1	380 (84,1)	111 (79,3)	101 (80,2)	201 (87,0)	72 (66,7)
≥2	17 (3,7)	16 (11,4)	12 (9,5)	11 (4,8)	4 (3,7)
χ^2	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$

ns: não significante

Tabela 7. História ginecológica das participantes segundo grupos de estudo, São Paulo, 2005.

	Controle (N=453)	NIC1 (N=140)	NIC2 (N=126)	NIC 3 (N=231)	Câncer cervical (N=108)
Variável	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Anticoncepcional oral					
Nunca	112 (24,7)	27 (19,3)	27 (21,4)	60 (26,0)	30 (27,8)
Ex-usuária	261 (57,6)	71 (50,7)	68 (54,0)	119 (51,5)	70 (67,8)
Usuária	80 (17,7)	42 (30,0)	31 (24,6)	52 (22,5)	8 (7,4)
χ^2	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Duração do uso do anticoncepcional oral, meses					
Nunca	112 (25,0)	27 (19,4)	27 (21,8)	60 (26,4)	30 (28,8)
≤ 24	98 (21,9)	33 (23,7)	21 (16,9)	31 (13,7)	17 (16,3)
25 - 81	106 (23,7)	37 (26,6)	43 (34,7)	43 (18,9)	16 (15,4)
≥ 82	132 (29,4)	42 (30,2)	33 (26,6)	93 (41,0)	41 (39,4)
χ^2	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Número de exames de Papanicolaou realizados					
≥14	140 (31,3)	27 (19,6)	28 (22,4)	49 (21,3)	25 (23,4)
5 - 13	153 (34,2)	55 (40,0)	42 (33,6)	59 (25,6)	30 (28,0)
≤4	135 (30,1)	50 (36,2)	49 (39,2)	94 (40,9)	41 (38,3)
Nunca	20 (4,5)	6 (4,3)	6 (4,8)	28 (12,1)	11 (10,2)
χ^2	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Tempo desde o último exame de Papanicolaou normal, meses					
≤12	95 (21,0)	40 (28,6)	38 (30,2)	37 (16,0)	10 (9,3)
13 - 16	187 (40,8)	37 (26,4)	30 (23,8)	41 (17,7)	17 (15,7)
≥17	151 (33,8)	57 (40,7)	52 (41,3)	125 (54,1)	70 (67,8)
Nunca	20 (4,4)	6 (4,3)	6 (4,8)	28 (12,1)	11 (10,2)
χ^2	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Cauterização					
Não	266 (59,5)	87 (62,1)	94 (75,2)	177 (77,6)	84 (78,5)
Sim	181 (40,5)	53 (37,9)	31 (24,8)	51 (22,4)	23 (21,5)
χ^2	$p<0,001$	$p=0,04$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Método contraceptivo masculino (preservativo)					
Não	344 (75,9)	91 (65,0)	89 (70,6)	183 (79,2)	89 (82,4)
Sim	109 (24,1)	49 (35,0)	37 (29,4)	48 (20,8)	19 (17,6)
χ^2	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$

ns: não significante

Tabela 8. História reprodutiva e infecção por HPV das participantes segundo grupos de estudo, São Paulo, 2005.

	Controle (N=453)	NIC1 (N=140)	NIC2 (N=126)	NIC 3 (N=231)	Câncer cervical (N=108)
Variável	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Número de gestações					
Nunca engravidou	57 (12,6)	16 (11,4)	13 (10,3)	10 (4,3)	4 (3,7)
1	82 (18,1)	28 (20,0)	16 (12,7)	20 (8,7)	10 (9,3)
2	111 (24,5)	30 (21,4)	33 (26,2)	24 (10,4)	18 (16,7)
3	90 (19,9)	34 (24,3)	21 (16,7)	59 (25,5)	12 (11,1)
≥ 4	113 (24,9)	32 (22,9)	43 (34,1)	118 (51,1)	64 (59,3)
χ^2	$p<0,001$	ns	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Intervalo entre gestações, meses					
Nunca engravidou	57 (12,6)	16 (11,4)	13 (10,3)	10 (4,3)	4 (3,7)
Apenas 1 gestação	82 (18,1)	28 (20,0)	16 (12,7)	20 (8,7)	10 (9,3)
≥ 30	135 (29,8)	32 (22,9)	40 (31,7)	81 (35,1)	38 (35,5)
16 - 29	118 (26,0)	45 (32,1)	39 (31,0)	93 (40,3)	40 (37,4)
≤ 15	61 (13,5)	19 (13,6)	18 (14,3)	26 (11,3)	15 (14,0)
χ^2	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Aborto					
Não	331 (73,1)	103 (73,6)	89 (70,6)	124 (53,7)	58 (53,7)
Sim	121 (26,7)	37 (26,4)	37 (29,4)	107 (46,3)	50 (46,3)
χ^2	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	ns	ns
Infecção por HPV					
Não	324 (71,5)	47 (33,6)	20 (15,9)	15 (6,5)	17 (15,7)
Sim	129 (28,5)	93 (66,4)	106 (84,1)	215 (93,1)	91 (84,3)
χ^2	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Tipos de HPV					
Não	324 (71,5)	47 (33,6)	20 (15,9)	15 (6,5)	17 (15,7)
Apenas baixo risco	24 (5,3)	4 (2,9)	7 (5,6)	3 (1,3)	5 (4,6)
Pelo menos 1 HPV* de alto risco exceto HPV-16 ou HPV-18	45 (9,9)	43 (30,7)	31 (24,6)	52 (22,5)	15 (13,9)
Pelo menos 1 HPV-16 ou HPV-18	60 (13,2)	46 (32,9)	68 (54,0)	161 (69,7)	71 (65,7)
χ^2	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$

* Tipos de HPV de alto risco: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82.

ns: não significante

As **Tabelas 9 a 15** apresentam os fatores associados a lesões neoplásicas e câncer cervical após ajuste por idade e hospital. Destacaram-se os seguintes fatores de risco associados às lesões neoplásicas de alto grau (NIC2 e 3) e câncer: baixa escolaridade, ser fumante, início precoce da relação sexual, elevado número de parceiros sexuais, múltiparas, reduzido intervalo entre gestações. O risco de NIC3 entre as mulheres que reportaram não usar preservativo como método contraceptivo foi OR (IC95%) foi 1,79 (1,15-2,78) (p de tendência=0,01) após ajuste por idade e hospital. Menor número de exames de Papanicolaou, maior intervalo desde o último exame citológico normal e multiparidade foram fatores de risco para NIC3 e câncer cervical. Com relação a NIC1, apenas renda per capita e menor intervalo entre as gestações foram significativamente associados. A infecção por HPV, principalmente o HPV do tipo 16 ou 18 estava fortemente associada a todos os níveis de lesões precursoras e câncer cervical em gradiente dose-resposta exceto para NIC1. Como possível fator protetor para as lesões neoplásicas grau 2 e 3 e câncer cervical foi ter realizado cauterização em algum momento da vida.

Entre as mulheres portadoras de HPV-16 ou HPV-18, o tipo de HPV mais freqüente foi o HPV-16, presente em 32 mulheres (86,5%) do grupo controle; 33 (86,8%) com NIC1; 52 (92,9%) com NIC2; 142 (95,9%) com NIC3 e 53 (94,6%) com câncer cervical em 3 das 5 mulheres (60,0%) com adenocarcinoma invasor.

Entre os casos de câncer cervical, não houve diferença estatisticamente significativa entre as prevalências de HPV segundo material utilizado para sua detecção: 76,7% no material histológico em parafina e 89,2% em amostras de células de exfoliadas (teste χ^2 , $p=0.08$).

Tabela 9. Odds Ratios* (IC95%) de lesões neoplásicas e câncer cervical segundo dados socioeconômicos, São Paulo, 2005.

Variável	Controle	NIC1		NIC2		NIC3		Câncer cervical	
	(N=453)	N	OR* (IC95%)	N	OR* (IC95%)	N	OR* (IC95%)	N	OR* (IC95%)
Raça/etnia									
Branca	176	40	1,00	33	1,00	54	1,00	29	1,00
Não-Branca	277	100	1,18 (0,76-1,82)	93	1,37 (0,85-2,19)	177	1,58 (1,08-2,33)	79	1,31 (0,76-2,23)
Escolaridade, anos									
≥ 11	153	48	1,00	31	1,00	36	1,00	7	1,00
6 - 10	135	50	1,25 (0,77-2,01)	43	1,80 (1,03-3,13)	71	2,31 (1,40-3,79)	24	3,75 (1,49-9,49)
≤ 5	165	42	1,10 (0,65-1,85)	52	2,15 (1,22-3,80)	124	3,72 (2,27-6,08)	77	6,44 (2,65-15,64)
p de tendência	..	..	0,67	..	0,008	..	<0,001	..	<0,001
Renda per capita, Dólar americano (USD)									
≥ 100	150	38	1,00	33	1,00	42	1,00	22	1,00
51 - 99	150	38	0,90 (0,57-1,53)	40	1,05 (0,61-1,83)	69	1,45 (0,90-2,33)	28	1,16 (0,59-2,29)
≤ 50	150	61	1,37 (0,84-2,22)	51	1,36 (0,80-2,32)	115	2,44 (1,56-3,81)	58	2,67 (1,44-4,95)
p de tendência	..	..	0,04	..	0,32	..	0,001	..	0,02

*Ajustado por idade e hospital.

Tabela 10. Odds Ratios* (IC95%) de lesões neoplásicas e câncer cervical segundo estilo de vida, São Paulo, 2005.

Variável	Controle (N=453)	N	NIC 1 (N=140) OR* (IC95%)	N	NIC 2 (N=126) OR* (IC95%)	N	NIC 3 (N=231) OR* (IC95%)	N	Câncer cervical (N=108) OR* (IC95%)
Tabagismo e pacotes-ano de cigarro									
Nunca	261	73	1,00	59	1,00	66	1,00	48	1,00
Ex-fumante,									
≤ 5,80 pacotes-ano	47	16	1,45 (0,75-2,80)	14	1,68 (0,82-3,46)	18	1,89 (0,90-3,63)	5	0,82 (0,28-2,40)
≥ 5,81 pacotes-ano	46	10	0,92 (0,42-1,99)	8	0,98 (0,40-2,28)	28	2,67 (1,47-4,86)	14	1,45 (0,67-3,15)
Fumante,									
≤ 4,80 pacotes-ano	24	15	1,80 (0,86-3,76)	11	1,84 (0,78-4,31)	22	3,73 (1,87-7,46)	4	2,58 (0,76-8,77)
4,81 - 14,0 pacotes-ano	33	14	1,23 (0,60-2,51)	22	2,13 (1,10-4,12)	53	5,11 (2,95-8,87)	17	2,31 (1,06-5,05)
≥ 14,1 pacotes-ano	42	12	1,25 (0,59-2,62)	11	1,60 (0,73-3,53)	44	4,35 (2,50-7,57)	19	1,85 (0,89-3,86)
p de tendência	..	..	0,28	..	0,008	..	<0,001	..	0,003
Ingestão alcoólica									
Não	231	56	1,00	56	1,00	100	1,00	76	1,00
Sim	220	81	1,18 (0,78-1,77)	69	0,99 (0,64-1,53)	130	1,11 (0,78-1,58)	32	0,47 (0,28-0,80)

* Ajustado por idade e hospital

Tabela 11. Odds Ratios* (IC95%) de lesões neoplásicas e câncer cervical segundo história sexual, São Paulo, 2005.

Variável	Controle (N=453)	NIC1 (N=140)		NIC2 (N=126)		NIC3 (N=231)		Câncer cervical (N=108)	
		N	OR* (IC95%)	N	OR* (IC95%)	N	OR* (IC95%)	N	OR* (IC95%)
Idade da primeira relação sexual, anos									
≥ 21	121	31	1,00	19	1,00	16	1,00	5	1,00
19 - 20	141	36	0,76 (0,43-1,34)	34	1,33 (0,69-2,58)	58	2,64 (1,39-4,98)	30	3,56 (1,46-8,71)
16 - 18	119	42	1,01 (0,57-1,78)	36	1,48 (0,76-2,89)	74	4,42 (2,35-8,33)	41	7,74 (3,21-18,71)
≤ 15	72	31	0,95 (0,50-1,78)	35	1,63 (0,80-3,34)	82	6,29 (3,25-12,19)	29	6,86 (2,64-7,68)
p de tendência	..	..	0,85	..	0,02	..	<0,001	..	<0,001
Número de parceiros sexuais em toda a vida									
1	191	40	1,00	28	1,00	39	1,00	24	1,00
2 -3	181	67	1,38 (0,87-2,20)	61	1,76 (1,03-2,99)	105	2,33 (1,49-3,64)	31	2,72 (1,39-5,33)
≥4	80	33	1,36 (0,78-2,38)	37	2,73 (1,50-4,98)	86	4,29 (2,61-7,03)	53	2,67 (1,45-4,92)
p de tendência	..	..	0,35	..	0,003	..	<0,001	..	0,01
Número de parceiros sexuais no último ano									
0	55	13	1,00	13	1,00	19	1,00	32	1,00
1	380	111	0,80 (0,40-1,60)	101	0,64 (0,63-1,31)	201	1,30 (0,71-2,37)	72	0,35 (0,19-0,66)
≥2	17	16	1,85 (0,69-4,96)	12	1,81 (0,63-5,24)	11	1,95 (0,70-5,37)	4	0,89 (0,21-3,68)
p de tendência	..	..	0,56	..	0,69	..	0,48	..	0,01

*Ajustado por idade e hospital.

Tabela 12. Odds Ratios* (IC95%) de lesões neoplásicas e câncer cervical segundo uso de anticoncepcional oral, São Paulo, 2005.

Variável	Controle	NIC 1 (N=140)		NIC2 (N=126)		NIC3 (N=231)		Câncer cervical (N=108)	
	(N=453)	N	OR* (IC95%)	N	OR* (IC95%)	N	OR* (IC95%)	N	OR* (IC95%)
Uso de anticoncepcional oral									
Nunca	112	27	1,00	27	1,00	60	1,00	30	1,00
Ex-usuária	261	71	1,09 (0,65-1,82)	68	1,14 (0,67-1,96)	119	0,84 (0,55-1,28)	70	1,29 (0,73-2,26)
Usuária atual	80	42	1,49 (0,80-2,77)	31	0,98 (0,50-1,92)	52	1,00 (0,58-1,74)	8	0,84 (0,31-2,27)
p de tendência	..	..	0,22	..	0,22	..	0,91	..	0,86
Duração de uso do anticoncepcional oral, meses									
Nunca	112	27	1,00	27	1,00	60	1,00	30	1,00
≤ 24	98	33	1,25 (0,68-2,31)	21	0,83 (0,41-1,65)	31	0,56 (0,32-0,99)	17	1,12 (0,52-2,34)
25 - 81	106	37	1,11 (0,61-2,02)	43	1,42 (0,77-2,62)	43	0,65 (0,38-1,10)	16	0,78 (0,36-1,68)
≥ 82	132	42	1,20 (0,67-2,13)	33	0,99 (0,53-1,82)	93	1,21 (0,74-1,91)	41	1,51 (0,80-2,84)
p de tendência	..	..	0,70	..	0,30	..	0,11	..	0,06

*Ajustado por idade e hospital.

Tabela 13. Odds Ratios* (IC95%) de lesões neoplásicas e câncer cervical segundo história ginecológica, São Paulo, 2005.

Variável	Controle (N=453)	NIC 1 (N=140)		NIC2 (N=126)		NIC3 (N=231)		Câncer cervical (N=108)	
		N	OR* (IC95%)	N	OR* (IC95%)	N	OR* (IC95%)	N	OR* (IC95%)
Número de exames de Papanicolaou realizados									
≥14	140	27	1,00	28	1,00	49	1,00	25	1,00
5 - 13	153	55	1,28 (0,72-2,27)	42	0,88 (0,48-1,62)	59	0,98 (0,61-1,61)	30	1,47 (0,78-2,86)
≤4	135	50	1,27 (0,69-2,36)	49	1,12 (0,60-2,09)	94	2,11 (1,31-3,41)	41	2,72 (1,42-5,21)
Nunca	20	6	0,77 (0,26-2,32)	6	0,63 (0,21-1,92)	28	3,11 (1,50-6,45)	11	4,88 (1,56-15,24)
p de tendência	..	..	0,41	..	0,92	..	0,003	..	0,002
Tempo desde o último exame de Papanicolaou normal, meses									
≤12	95	40	1,00	38	1,00	37	1,00	10	1,00
13 - 16	187	37	0,48 (0,28-0,82)	30	0,36 (0,20-0,64)	41	0,47 (0,28-0,81)	17	0,61 (0,25-1,49)
≥17	151	57	0,85 (0,51-1,42)	52	0,61 (0,35-1,06)	125	1,53 (0,94-2,49)	70	2,57 (1,18-5,61)
Nunca	20	6	0,45 (0,16-1,27)	6	0,37 (0,13-1,07)	28	2,20 (1,05-4,62)	11	4,25 (1,27-14,25)
p de tendência	..	..	0,48	..	0,10	..	<0,001	..	<0,001
Cauterização									
Não	266	87	1,00	94	1,00	177	1,00	84	1,00
Sim	181	53	1,14 (0,75-1,72)	31	0,53 (0,33-0,85)	51	0,42 (0,29-0,63)	23	0,35 (0,20-0,61)

*Ajustado por idade e hospital.

Tabela 14. Odds Ratios* (IC95%) de lesões neoplásicas e câncer cervical segundo história reprodutiva, São Paulo, 2005.

Variável	Controle (N=453)	NIC1 (N=140)		NIC2 (N=126)		NIC3 (N=231)		Câncer cervical (N=108)	
		N	OR* (IC95%)	N	OR* (IC95%)	N	OR* (IC95%)	N	OR* (IC95%)
Número de gestações									
Nunca engravidou	57	16	1,00	13	1,00	10	1,00	4	1,00
1	82	28	1,30 (0,63-2,70)	16	0,99 (0,42-2,33)	20	1,42 (0,59-3,43)	10	1,47 (0,39-5,50)
2	111	30	1,39 (0,66-2,89)	33	1,91 (0,86-4,21)	24	1,39 (0,59-3,31)	18	1,51 (0,44-5,21)
3	90	34	2,19 (1,04-4,61)	21	1,81 (0,77-4,25)	59	5,10 (2,25-11,58)	12	1,18 (0,33-44,28)
≥ 4	113	32	1,74 (0,82-3,71)	43	3,27 (1,46-7,32)	118	10,64 (4,73-24,01)	64	4,60 (1,41-15,02)
p de tendência	..	..	0,07	..	0,001	..	<0,001	..	<0,001
Intervalo entre gestações, meses									
Nunca engravidou	57	16	1,00	13	1,00	10	1,00	4	1,00
Apenas 1 gestação	82	28	1,29 (0,62-2,67)	16	0,99 (0,42-2,32)	20	1,40 (0,58-3,36)	10	1,46 (0,39-5,54)
≥ 30	135	32	1,33 (0,67-2,82)	40	2,38 (1,07-5,29)	81	4,38 (1,97-9,76)	38	2,29 (0,69-7,59)
16 - 29	118	45	2,00 (0,99-4,05)	39	2,32 (1,06-5,06)	93	5,83 (2,66-12,78)	40	2,90 (0,88-9,60)
≤ 15	61	19	1,72 (0,76-3,89)	18	1,90 (0,78-4,59)	26	2,84 (1,18-6,80)	15	1,71 (0,47-6,27)
p de tendência	..	..	0,05	..	0,03	..	<0,001	..	0,08

*Ajustado por idade e hospital.

Tabela 15. Odds Ratios* (IC95%) de lesões neoplásicas e câncer cervical segundo infecção por HPV, São Paulo, 2005.

Variável	Controle (N =453)	NIC1 (N =140)		NIC2 (N =126)		NIC3 (N =231)		Câncer cervical (N =108)	
		N	OR* (IC95%)	N	OR* (IC95%)	N	OR* (IC95%)	N	OR* (IC95%)
Infecção por HPV									
Negativo	324	47	1,00	20	1,00	15	1,00	17	1,00
Positivo	129	93	3,64 (2,32-5,73)	106	8,92 (5,14-15,46)	215	28,75 (15,92-51,91)	91	9,59 (5,16-17,81)
Infecção por grupos dos tipos de HPV									
Negativo	324	47	1,00	20	1,00	15	1,00	17	1,00
Positivo:									
Apenas baixo risco	24	3	1,00 (0,32-3,09)	4	3,52 (1,32-9,38)	7	2,65 (0,71-9,96)	5	3,33 (1,05-10,51)
Pelo menos 1 HPV [†] de alto risco exceto HPV-16 ou HPV-18	45	44	4,73 (2,72-8,23)	43	8,03 (4,11-15,70)	31	23,10 (11,67-45,72)	15	6,12 (2,63-14,27)
Pelo menos 1 HPV-16 ou HPV-18	60	46	3,84 (2,23-6,61)	44	12,15 (6,60-22,37)	68	51,80 (27,39-97,98)	71	15,22 (7,67-30,14)
p de tendência	..	..	<0,001	..	<0,001	..	<0,001	..	<0,001

*Ajustado por idade e hospital.

[†] Tipos de HPV de alto risco: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82.

5.3 FATORES NUTRICIONAIS ASSOCIADOS A LESÕES NEOPLÁSICAS CERVICAIS E CÂNCER CERVICAL

A **Tabela 16** apresenta a distribuição das concentrações séricas dos micronutrientes avaliados segundo grupos de estudo. Foram observadas concentrações medianas séricas menores de β -caroteno, licopeno e tocoferóis entre as mulheres que apresentaram lesão de alto grau e câncer cervical ($p \leq 0,05$) quando comparadas ao grupo controle. Com relação aos casos de NIC1, as concentrações séricas de licopeno e α -tocoferol foram menores que os valores observados no grupo controle ($p \leq 0,05$).

O uso habitual de suplementos de vitamina E e β -caroteno foi raramente praticado no presente estudo: 11 (2,4%) entre o grupo controle, 1 com NIC1, 1 com NIC2, 3 com NIC3 e 4 entre pacientes com câncer cervical.

Tabela 16. Mediana (intervalo interquartil) das concentrações séricas de carotenóides ($\mu\text{mol/l}$) e tocoferóis ($\mu\text{mol/l}$) segundo grupos de estudo, São Paulo, 2005.

Variável	Controle (N =331)	NIC1 (N =99)	NIC2 (N =95)	NIC3 (N =185)	Câncer cervical (N =61) ³
β -caroteno	0,80 (0,47-1,40)	0,70 (0,35-1,20)	0,57 (0,31-0,94)*	0,50 (0,29-0,95)*	0,46 (0,29-0,79)*
Licopeno	1,10 (0,60-1,60)	0,89 (0,40-1,35) [§]	0,77 (0,50-1,57) [§]	0,74 (0,41-1,30) [§]	0,68 (0,35-1,09)*
Retinol	1,70 (1,40-2,30)	1,77 (1,22-2,33)	1,70 (1,11-2,30)	1,72 (1,22-2,44)	1,51 (1,03-1,93) [§]
α -tocoferol ¹	16,59 (12,50-22,10)	15,10 (11,60-18,86) [§]	12,40 (9,75-17,99)*	13,74 (10,10-18,00)*	15,22 (11,22-1,55)
γ -tocoferol ¹	1,90 (1,50-2,40)	1,68 (1,30-2,30) [§]	1,60 (1,20-2,30) [§]	1,60 (1,20-2,10)*	1,90 (1,30-2,83)

¹ajuste por colesterol total pelo método residual.

Teste Mann-Whitney em comparações em relação ao grupo controle: * $P \leq 0,001$; [§] $P \leq 0,05$

Os valores medianos e intervalos interquartis do consumo habitual de nutrientes (dados brutos) e grupos de alimentos são apresentados nas **Tabelas 17 e 18**. O consumo de colesterol total da dieta foi maior entre as mulheres portadoras de NIC1, possivelmente relacionado ao elevado consumo de carnes e vísceras e baixo consumo de vegetais, sobretudo de frutas em geral e grupo de folhas verdes, frutas e vegetais de cor alaranjada ou amarela escura quando comparado às participantes do grupo controle ($p \leq 0,05$). Para o grupo de NIC2, houve menor consumo de leite e derivados e maior consumo de óleos, gorduras, salgadinhos e doces quando comparado ao grupo controle ($p \leq 0,05$). Com relação ao grupo de NIC3, houve maior consumo de calorias totais, ácido-graxo oléico e colesterol em decorrência do maior consumo de óleos, gorduras e salgadinhos e menor ingestão de α - e β - carotenos, β - criptoxantina, luteína, vitamina C, associado à menor ingestão do grupo de folhas verdes, frutas e vegetais de cor alaranjado ou amarelo escura, frutas e sucos em geral, frutas cítricas e sucos quando comparado ao grupo controle ($p \leq 0,005$). Para o grupo de câncer cervical, houve menor consumo de licopeno e pescados estatisticamente significante quando comparado ao grupo controle ($p \leq 0,05$).

A **Tabela 19** apresenta as associações entre concentração sérica de licopeno, fatores dietéticos e NIC1 em modelos ajustados por covariáveis e grupos de HPV. Houve associação inversa entre concentração sérica de licopeno, consumo dietético de folato e risco para NIC1, após ajuste múltiplo. O consumo dietético de carnes e vísceras esteve positivamente associado ao NIC1 após ajuste por covariáveis e grupos de HPV.

O consumo de cálcio e gordura total da dieta foi inversamente associado ao NIC 2, após ajuste por variáveis de confusão e HPV (**Tabela 20**). A associação entre o maior tercil de consumo de cálcio quando comparado ao menor e risco para NIC2 se manteve significante após ajuste pelas covariáveis, HPV, proteína total da dieta e gordura total da dieta, cujo OR (IC95%) foi 0,33 (0,16-0,70; p de tendência=0,008). Em outra análise, a associação entre maior consumo de cálcio e risco para

NIC2 quando comparado ao menor tercil persistiu após ajuste pelas potenciais variáveis de confusão, grupos de HPV, consumo de leite e pescados, cujo risco estimado por OR (IC95%) foi 0,28 (0,10-0,81; p de tendência=0,04).

Tabela 17. Mediana (intervalo interquartil) do consumo de nutrientes segundo grupos de estudo, São Paulo, 2005.

Variável	Controle (N=453)	NIC1 (N =140)	NIC2 (N =126)	NIC3 (N =231)	Câncer cervical (N =108)
Calorias (kcal/dia)	2.058 (1.658-2.586)	2.109 (1.756-2.534)	2.191 (1.781-2.703)	2.149 (1.728-2.750) [§]	2.133 (1.538-2.630)
Percentagem de calorias (%)					
Carboidratos	52,6 (48,1-57,6)	50,8 (46,7-55,6) [§]	52,7 (48,5-58,2)	52,8 (47,3-58,9)	52,9 (50,0-59,3)
Proteínas	14,6 (12,7-16,9)	14,9 (13,0-17,0)	14,2 (12,5-16,1)	14,3 (12,0-16,5)	14,7 (12,1-16,8)
Gorduras	32,0 (28,1-35,5)	32,8 (30,0-36,7) [§]	31,1 (27,9-36,7)	31,9 (27,1-35,9)	30,6 (26,4-34,9) [§]
Ácido-graxo saturado (g/dia)	19,7 (14,5-26,5)	21,2 (30,0-36,7)	20,0 (14,2-28,2)	20,8 (15,0-29,3)	17,3 (13,2-24,8)
Ácido-graxo oléico (g/dia)	23,6 (18,2-30,2)	25,2 (19,7-31,3)	24,8 (18,6-31,0)	25,3 (18,6-33,5) [§]	21,9 (16,3-30,5)
Ácido-graxo linoléico (g/dia)	8,6 (6,5-11,9)	9,2 (7,2-12,9)	9,0 (7,0-13,2)	9,4 (6,8-13,4)	7,9 (6,0-11,1)
Colesterol (md/dia)	223,1 (173,2-295,6)	263,3 (194,3-343,9)*	239,1 (175,2-324,9)	251,2 (177,4-356,4) [§]	210,0 (147,8-313,5)
Fibra total (g/dia)	14,7 (11,2-18,4)	13,8 (10,5-17,2)	13,9 (10,3-18,0)	14,3 (9,5-18,3)	16,5 (9,3-19,5)
α-caroteno (µg/dia)	154,7 (73,0-298,7)	146,7 (69,3-276,3)	172,3 (67,1-373,0)	115,3 (43,7-264,2) [§]	141,9 (44,8-290,7)
β-caroteno (µg/dia)	1.898 (1.056-3.013)	1.506 (922-3023)	1.934 (956-3.233)	1.528 (835-2.803) [§]	1.526 (773-3.314)
β-criptoxantina (µg/dia)	102,9 (40,3-214,8)	95,2 (31,8-167,4)	110,6 (44,0-190,4)	82,6 (31,1-159,9) [§]	109,4 (41,5-233,9)
Licopeno (µg/dia)	932,5 (537,3-1566,8)	807,3 (475,7-1500,0)	1023,3 (552,2-1865,5)	1.023,1 (618,5-1.645,3)	729,1 (294,6-1628,2) [§]
Luteína (µg/dia)	529,1 (334,8-805,9)	448,0 (262,1-703,5) [§]	50,3 (272,5-760,8)	441,7 (275,8-742,2) [§]	524,2 (260,8-836,2)
Vitamina A (retinol/dia)	1.111,6 (669,7-1.780,6)	1.116,5 (770,4-2.099,1)	1.062,4 (714,1-1.998,5)	1.112 (683,7-1.894,9)	961,6 (562,7-1565,4)
Vitamina E (mg/dia)	7,2 (6,0-8,9)	7,2 (6,1-8,9)	7,5 (6,0-9,5)	7,5 (5,8-9,5)	6,9 (5,2-8,8)
Vitamina C (mg/dia)	132,6 (72,6-205,6)	121,1 (78,5-175,7)	118,4 (73,5-193,2)	106,9 (66,8-177,3) [§]	117,7 (66,4-242,7)
Cálcio (mg/dia)	630,4 (423,4-840,4)	579,6 (421,8-799,3)	545,0 (385,4-809,6)	550,6 (391,9-773,0)	541,3 (383,3-793,2)

Teste Mann-Whitney comparado ao grupo controle: * $P \leq 0,001$; # $P \leq 0,005$; § $P \leq 0,05$.

Tabela 18. Mediana (intervalo interquartil) do consumo de alimentos segundo grupos de estudo, São Paulo, 2005.

Variável	Controle (N=453)	NIC1 (N =140)	NIC2 (N =126)	NIC3 (N =231)	Câncer cervical (N =108)
Verduras e legumes	99,9 (62,9-327,4)	92,7 (61,5-132,8)	107,1 (66,2-162,3)	97,6 (61,0-143,3)	91,1 (45,3-148,2)
Folhas verde-escuras, frutas e vegetais de cor alaranjada ou amarela escura	28,2 (12,1-59,0)	20,1 (7,7-46,6) [§]	27,9 (10,6-50,6)	16,2 (6,7-37,6)*	22,8 (4,4-59,4)
Frutas e sucos em geral	161,8 (69,1-327,4)	137,9 (60,4-132,8) [§]	164,9 (62,6-287,4)	124,2 (44,8-225,8)*	134,4 (49,8-387,1)
Frutas cítricas e sucos	88,1 (22,9-212,4)	78,1 (24,3-173,3)	84,6 (26,3-183,9)	60,7 (11,7-167,2)#	79,4 (21,1-217,8)
Leite e derivados	196,0 (99,1-358,1)	181,0 (76,0-333,0)	163,9 (72,0-292,1) [§]	154,1 (62,1-283,9)*	182,5 (64,6-380,1)
Óleos, gorduras e salgadinhos	139,3 (76,6-219,3)	134,6 (80,7-216,2)	153,5 (98,0-249,3) [§]	156,6 (89,6-266,3)#	143,1 (83,9-270,5)
Carnes e vísceras	55,5 (30,8-92,3)	68,6 (42,9-100,9)#	62,0 (29,4-93,8)	61,3 (34,1-100,9)	52,5 (20,6-61,2)
Aves	28,6 (14,3-57,1)	28,6 (18,6-57,1)	38,6 (14,3-59,7)	38,6 (14,3-57,9)	32,9 (14,3-63,3)
Pescados	6,6 (0,9-18,6)	4,3 (0,7-18,6)	5,7 (0,8-16,1)	4,3 (0,5-16,7) [§]	3,3 (0,4-12,0)#
Embutidos	12,1 (4,3-23,9)	11,4 (7,6-25,7)	9,9 (3,8-23,5)	11,7 (5,8-25,7)	8,1 (1,6-21,4)
Ovos	7,1 (1,7-14,3)	7,1 (1,7-21,4)	7,1 (3,3-14,3)	7,1 (1,7-21,4)	7,1 (0-14,3)
Doces	114,2 (57,2-190,0)	104,0 (60,7-193,5)	132,5 (81,5-209,8) [§]	134,1 (65,2-222,7)	131,6 (59,2-223,1)
Álcool	0 (0-20,0)	1,40 (0-50,50) [§]	0,70 (0-27,50)	0,70 (0-35,05) [§]	0 (0-4,75)#

Teste Mann-Whitney comparado ao grupo controle: * $P \leq 0,001$; # $P \leq 0,005$; § $P \leq 0,05$.

Tabela 19. Associação entre concentração sérica de micronutrientes, fatores dietéticos e NIC1, São Paulo, 2005.

Variável	NIC1 N (%)	Controle N (%)	Odds Ratios (IC95%)		
			Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Concentrações séricas					
Licopeno, µmol/L (tercis)					
0,08 - 0,78	47 (47,5)	107 (32,3)	1,00	1,00	1,00
0,79 - 1,39	29 (29,3)	106 (32,0)	0,69 (0,40-1,20)	0,78 (0,43-1,42)	0,64 (0,34-1,21)
1,40 - 6,30	23 (23,2)	118 (35,6)	0,52 (0,29-0,94)	0,56 (0,31-1,03)	0,53 (0,27-1,00)
p de tendência	..	..	0,03	0,06	0,05
Consumo alimentar					
Carnes e vísceras, g (tercis)					
0 - 42,1	32 (23,0)	148 (32,7)	1,00	1,00	1,00
42,2 - 75,4	46 (33,1)	153 (33,8)	1,40 (0,84-2,35)	1,47 (0,48-1,52)	1,40 (0,79-2,49)
75,5 - 324,3	61 (43,9)	151 (33,4)	1,74 (1,06-2,85)	1,79 (1,08-2,96)	1,78 (1,03-3,10)
p de tendência	..	..	0,03	0,03	0,04
Folato, mg* (tercis)					
4,2 - 5,1	59 (43,1)	149 (33,0)	1,00	1,00	1,00
5,2 - 5,4	53 (38,7)	157 (34,8)	0,92 (0,59-1,44)	1,00 (0,63-1,56)	1,10 (0,67-1,80)
5,5 - 6,4	25 (18,2)	145 (32,2)	0,49 (0,29-0,83)	0,56 (0,33-0,96)	0,51 (0,28-0,94)
p de tendência	..	..	0,01	0,05	0,05

Modelo 1: ajustado por idade.

Modelo 2: modelo 1 e ajustado por hospital.

Modelo 3: modelo 2 e grupos de HPV (negativo para HPV, apenas HPV de baixo risco, pelo menos 1 HPV de alto risco exceto HPV-16 ou HPV-18, pelo menos 1 HPV-16 ou HPV-18).

* ajuste pelas calorias totais pelo método residual.

Tabela 20. Associação entre fatores dietéticos e NIC 2, São Paulo, 2005.

Variável	NIC2	Controle	Odds Ratios (IC95%)		
	N (%)	N (%)	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
<i>Consumo alimentar</i>					
Cálcio, mg* (tercis)					
4,92 - 6,24	60 (48,0)	153 (34,0)	1,00	1,00	1,00
6,25 - 6,61	43 (34,4)	149 (33,0)	0,77 (0,48-1,22)	0,97 (0,58-1,64)	0,95 (0,52-1,74)
6,62 - 7,72	22 (17,6)	149 (33,0)	0,40 (0,23-0,69)	0,53 (0,28-0,99)	0,33 (0,16-0,66)
<i>p</i> de tendência	..	..	0,001	0,07	0,004

Modelo 1: ajustado por idade.

Modelo 2: modelo 1 e ajustado por hospital, raça/etnia, escolaridade, tabagismo, idade da primeira relação sexual, número de parceiros sexuais e paridade.

Modelo 3: modelo 2 e ajustado por grupos de HPV (negativo para HPV, apenas HPV de baixo risco, pelo menos 1 HPV de alto risco exceto HPV-16 ou HPV-18, pelo menos 1 HPV-16 ou HPV-18).

* ajuste pelas calorias totais pelo método residual.

As **Tabelas 21 e 22** apresentam as associações entre concentrações séricas de tocoferóis, fatores dietéticos e NIC3 em modelos múltiplos. Houve associação inversa entre concentrações de tocoferóis e licopeno, consumo do grupo de folhas verde-escuras, frutas e vegetais de cor alaranjada ou amarela escura (incluindo cenoura) e NIC 3, com redução de pelo menos 50% no risco, após ajuste por covariáveis e HPV. Considerando-se a infecção por HPV como causa necessária para lesões neoplásicas e câncer cervical, principalmente o HPV oncogênico do tipo HPV-16 e HPV-18, em análise incluindo somente as mulheres portadoras de pelo menos uma infecção por HPV-16 ou HPV-18 observou-se associação estatisticamente significativa entre concentrações séricas de licopeno e β -caroteno e NIC3 cujos OR (IC95%) para o maior tercil quando comparado ao menor foram respectivamente, 0,19 (0,05-0,70; *p* de tendência=0,01) e 0,26 (0,08-0,91; *p* de tendência=0,02) (dado não apresentado).

Foi realizada análise adicional considerando as participantes com NIC2 e 3 em um mesmo desfecho com o objetivo de aumentar o poder do estudo em identificar as possíveis associações. No entanto, entre as variáveis de exposição associadas a NIC3, não foi observada alteração importante na magnitude das associações, provavelmente em razão do grande tamanho amostral das participantes com NIC3 em relação ao NIC2.

As concentrações séricas de licopeno e β -caroteno estavam inversamente associadas ao câncer cervical e sugerem uma redução no risco do tumor de pelo menos 60% para as maiores concentrações sanguíneas destes carotenóides independente das covariáveis e grupos de HPV (p de tendência $\leq 0,05$) (**Tabela 23**).

As concentrações sanguíneas dos micronutrientes não foram estatisticamente diferentes segundo estadiamento clínico do câncer cervical e presença de sangramento reportada pelas participantes. No entanto, realizamos uma análise adicional excluindo as mulheres que reportaram sangramento em grande quantidade nos últimos seis meses ($n=21$) e o OR (IC95%) de câncer do maior tercil de concentração sérica de licopeno foi 0,10 (0,02-0,48; p de tendência=0,005), e do maior tercil de β -caroteno sanguíneo foi 0,17 (0,04-0,76; p de tendência=0,02) quando comparados ao menor (dado não apresentado).

Para avaliar os fatores associados à presença/positividade de HPV no estágio inicial da carcinogênese, foi realizada análise entre fatores dietéticos e presença de qualquer tipo de HPV utilizando-se somente as mulheres do grupo controle (**Tabela 24**). O consumo de folhas verde-escuras foi inversamente associado à presença de HPV, após ajuste por idade, hospital, raça/etnia, escolaridade, tabagismo, idade da primeira relação sexual, número de parceiros sexuais e paridade (p de tendência=0,007). Maior tercil de consumo de gorduras, ácido-graxo saturado e oléico foi positivamente associado à presença de HPV, após ajuste múltiplo (p de tendência $< 0,05$).

O uso de anticoncepcional oral não foi selecionado como um potencial fator de confusão no presente estudo pelo critério de *change-in-estimate*, mas mesmo assim conduzimos análises adicionais ajustadas por esta variável (categorias: ex-usuária, usuária ou nunca usou). No entanto, essa variável não se mostrou estatisticamente significativa e não foi associada a nenhuma alteração nas estimativas apresentadas. Portanto, não foi considerada nos modelos múltiplos finais.

Tabela 21. Associação entre concentrações séricas de micronutrientes e NIC3, São Paulo, 2005.

Concentrações séricas	NIC3	Controle	Odds Ratio (IC95%)		
	N (%)	N (%)	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
α-tocoferol ajustado por colesterol total, μmol/l* (quartis)					
0,18 - 0,55	84 (45,4)	84 (25,7)	1,00	1,00	1,00
0,56 - 0,73	41 (22,2)	90 (27,5)	0,41 (0,25-0,68)	0,47 (0,25-0,88)	0,60 (0,26-1,35)
0,74 - 0,90	40 (21,6)	75 (22,9)	0,49 (0,30-0,79)	0,55 (0,29-1,01)	0,52 (0,22-1,22)
0,91 - 1,69	20 (10,8)	78 (23,9)	0,26 (0,15-0,47)	0,36 (0,18-0,74)	0,40 (0,16-1,01)
p de tendência	..	..	<0,001	0,004	0,03
γ-tocoferol ajustado por colesterol total, μmol/l* (tercis)					
0,32 - 0,96	98 (53,0)	105 (33,5)	1,00	1,00	1,00
0,97 - 1,14	46 (24,9)	105 (33,5)	0,47 (0,30-0,73)	0,42 (0,23-0,75)	0,44 (0,20-0,95)
1,15 - 1,82	41 (22,2)	103 (33,0)	0,46 (0,29-0,73)	0,51 (0,28-0,91)	0,45 (0,21-0,97)
p de tendência	..	..	<0,001	0,01	0,03
Licopeno, μmol/l (tercis)					
0,08 - 0,78	96 (51,9)	107 (32,3)	1,00	1,00	1,00
0,79 - 1,39	48 (25,9)	106 (32,0)	0,54 (0,35-0,85)	0,61 (0,35-1,06)	0,47 (0,22-0,99)
1,40 - 6,30	41 (22,2)	118 (35,6)	0,43 (0,27-0,68)	0,49 (0,28-0,88)	0,48 (0,22-1,04)
p de tendência	..	..	<0,001	0,01	0,05
β-caroteno, μmol/l (tercis)					
0,0 - 0,61	102 (58,3)	115 (36,3)	1,00	1,00	1,00
0,62 - 1,10	37 (21,1)	97 (30,6)	0,47 (0,30-0,75)	0,46 (0,25-0,84)	0,48 (0,23-1,05)
1,11 - 6,63	36 (20,6)	36 (33,1)	0,39 (0,25-0,62)	0,53 (0,29-0,96)	0,57 (0,25-1,26)
p de tendência	..	..	<0,001	0,02	0,10

Modelo 1: ajustado por idade.

Modelo 2: modelo 1 e ajustado por hospital, raça/etnia, escolaridade, tabagismo, idade da primeira relação sexual, número de parceiros sexuais e paridade.

Modelo 3: modelo 2 e ajustado por grupos de HPV (negativo para HPV, apenas HPV de baixo risco, pelo menos 1 HPV de alto risco exceto HPV-16 ou HPV-18, pelo menos 1 HPV-16 ou HPV-18).

* ajustado por colesterol total por método residual.

Tabela 22. Associação entre fatores dietéticos e NIC3, São Paulo, 2005.

Consumo alimentar	NIC3	Controle	Odds Ratio (IC95%)		
	N (%)	N (%)	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Folhas verde-escuras, legumes e frutas de cor alaranjada ou amarela escura, g (tercis)					
0 - 16,7	118 (51,3)	148 (32,8)	1,00	1,00	1,00
16,8 - 45,7	68 (29,6)	151 (33,5)	0,59 (0,40-0,86)	0,66 (0,41-1,06)	0,77 (0,43-1,39)
45,8 - 499,0	44 (19,1)	152 (33,7)	0,39 (0,25-0,59)	0,52 (0,31-0,87)	0,52 (0,27-1,00)
<i>p</i> de tendência	..	..	<0,001	0,01	0,05
Cenoura, g (tercis)					
0 - 69,0	114 (49,4)	152 (33,6)	1,00	1,00	1,00
70,0 - 203,0	68 (29,4)	148 (32,7)	0,63 (0,43-0,92)	0,80 (0,50-1,28)	0,90 (0,49-1,64)
204,0 - 1.321	49 (21,2)	152 (33,6)	0,46 (0,30-0,69)	0,60 (0,36-0,98)	0,51 (0,27-0,96)
<i>p</i> de tendência	..	..	<0,001	0,04	0,05
Cálcio, mg* (tercis)					
0 - 6,26	123 (53,5)	153 (33,9)	1,00	1,00	1,00
6,27 - 6,62	65 (28,3)	149 (33,0)	0,56 (0,38-0,82)	0,87 (0,54-1,40)	1,19 (0,64-2,20)
6,63 - 7,77	42 (18,3)	149 (33,0)	0,37 (0,24-0,57)	0,59 (0,35-0,98)	0,51 (0,27-0,97)
<i>p</i> de tendência	..	..	<0,001	0,05	0,06

Modelo 1: ajuste por idade.

Modelo 2: modelo 1 e ajustado por hospital, raça/etnia, escolaridade, tabagismo, idade da primeira relação sexual, número de parceiros sexuais e paridade.

Modelo 3: modelo 2 e grupos de HPV (negativo para HPV, apenas HPV de baixo risco, pelo menos 1 HPV de alto risco exceto HPV-16 ou HPV-18, pelo menos 1 HPV-16 ou HPV-18).

* ajustado por calorias totais pelo método residual.

Tabela 23. Associação entre concentrações séricas de micronutrientes e câncer cervical, São Paulo, 2005.

Concentrações séricas	Câncer cervical N (%)	Controle N (%)	Odds Ratio (IC 95%)		
			Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Licopeno (tercis)					
0,08 - 0,78	48 (58,5)	107 (32,3)	1,00	1,00	1,00
0,79 - 1,39	23 (28,0)	106 (32,0)	0,42 (0,24-0,76)	0,71 (0,34-1,47)	0,56 (0,24-1,33)
1,40 - 6,30	11 (13,4)	118 (35,6)	0,17 (0,08-0,35)	0,32 (0,13-0,75)	0,18 (0,06-0,52)
p de tendência	..	..	<0,001	0,01	0,002
β-caroteno (tercis)					
0,07 - 0,60	53 (65,4)	119 (36,0)	1,00	1,00	1,00
0,61 - 1,09	18 (22,2)	101 (30,5)	0,34 (0,18-0,62)	0,46 (0,21-1,03)	0,45 (0,17-1,17)
1,10 - 6,23	10 (12,3)	111 (33,5)	0,17 (0,08-0,35)	0,45 (0,19-1,11)	0,36 (0,13-1,03)
p de tendência	..	..	<0,001	0,04	0,04

Modelo 1: ajustado por idade.

Modelo 2: modelo 1 e ajustado por hospital, raça/etnia, escolaridade, tabagismo, idade da primeira relação sexual, número de parceiros sexuais e paridade.

Modelo 3: modelo 2 e grupos de HPV (negativo para HPV, apenas HPV de baixo risco, pelo menos 1 HPV de alto risco exceto HPV-16 ou HPV-18, pelo menos 1 HPV-16 ou HPV-18).

Tabela 24. Associação entre fatores dietéticos e infecção por HPV, São Paulo, 2005.

Consumo alimentar	HPV +	HPV -	HPV + OR (IC95%)	
	N (%)	N (%)	Modelo 1	Modelo 2
Folhas verde-escuras, g (duplas)				
0 - 2,0	88 (68,2)	161 (49,8)	1,00	1,00
2,1 - 45,0	41 (31,8)	162 (50,2)	0,49 (0,32-0,76)	0,51 (0,31-0,83)
Gordura, g* (duplas)				
3,44 - 4,28	42 (32,8)	158 (48,8)	1,00	1,00
4,29 - 4,68	86 (67,2)	165 (50,9)	1,76 (1,13-2,73)	1,68 (1,02-2,77)
Ácido-graxo saturado, g* (duplas)				
1,68 - 2,99	46 (35,9)	162 (50,2)	1,00	1,00
3,00 - 3,66	82 (64,1)	161 (49,8)	1,65 (1,07-2,55)	1,77 (1,08-2,90)
Ácido-graxo oléico, g* (duplas)				
2,35 - 3,17	45 (35,2)	169 (52,3)	1,00	1,00
3,18 - 3,63	83 (64,8)	154 (47,7)	1,89 (1,23-2,90)	1,91 (1,17-3,12)

Modelo 1: ajuste por idade.

Modelo 2: modelo 1 e ajuste por hospital, raça/etnia, escolaridade, tabagismo, idade da primeira relação sexual, número de parceiros sexuais e paridade.

* ajuste pelas calorias totais pelo método residual.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo apresentou resultados importantes por: a) ser o primeiro estudo que avaliou o consumo alimentar e indicadores bioquímicos e risco para lesões neoplásicas e câncer cervical em país de alta incidência de câncer cervical; b) alcançar casuística considerável em todos os estágios de evolução da lesão neoplásica e câncer cervical quando comparada a estudos prévios tanto em países em desenvolvimento como desenvolvidos; c) utilizar método sensível para diagnóstico e identificação de infecção por HPV; d) considerar covariáveis com maior número possível de categorias com o propósito de atenuar um possível efeito de confundimento residual; e) avaliar fatores associados à presença de HPV entre as mulheres do grupo controle, a fase inicial da carcinogênese.

No entanto, os resultados obtidos neste trabalho devem ser vistos sob a luz de algumas limitações. Os dados apresentados são provenientes de um estudo de casos e controles de natureza hospitalar; portanto, a magnitude das associações poderá diferir do estudo de casos e controles de base populacional, uma vez que a amostra estudada não é representativa da população geral residente em São Paulo.

6.1 CARACTERÍSTICA DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

As prevalências de sobrepeso e obesidade do presente estudo foram respectivamente, 30,4% e 16,7%. Resultados da última Pesquisa Orçamentária Familiar (POF) realizada entre 2002 e 2003 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostraram prevalência de 40% de sobrepeso e obesidade entre as mulheres na região metropolitana de São Paulo (IBGE, 2004). Os resultados dos estudos

epidemiológicos prévios conduzidos em várias regiões do Brasil têm mostrado que a prevalência de obesidade aumentou com a idade, e a maior proporção de obesas estava entre as mulheres de menor escolaridade, seguindo a tendência dos resultados de estudos realizados em países desenvolvidos (MONTEIRO *et al.*, 2001 e 2003; DA FONSECA *et al.*, 2006; GIGANTE *et al.*, 2006). É provável que estes fatores estejam associados à maior prevalência de sobrepeso e obesidade encontrada na nossa população de estudo.

No presente estudo, os valores medianos de concentração sérica de β -caroteno e licopeno estavam acima dos valores descritos em mulheres americanas saudáveis e não fumantes que participaram do *National Health and Nutrition Examination Survey* III (NHANES III). A média de ingestão de β -caroteno na população americana (2.669 μ g/dia) foi maior que o consumo reportado por nossas participantes; no entanto, é possível que a estimativa de consumo de β -caroteno em nossa população de estudo tenha sido subestimada pela tabela de composição de alimentos americana uma vez que a concentração de β -caroteno parece ser maior em regiões tropicais (RODRIGUEZ-AMAYA, 1999).

Para as concentrações séricas de retinol e α -tocoferol, os valores medianos observados no presente estudo estavam de acordo com as recomendações do *Institute of Medicine* (2000) para todos os grupos de estudo (WEI *et al.*, 2001; INSTITUTE OF MEDICINE, 2000).

Com relação ao consumo alimentar habitual, os percentuais medianos de calorias provenientes de carboidratos, proteínas e gorduras e ingestão de vitamina C atenderam as recomendações do *Food and Nutrition Board* para todos os grupos de estudos, entretanto, houve menor ingestão de vitamina E (recomendação é de 15 mg de α -tocoferol/dia) (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000). É provável que o consumo desta vitamina em nossa população de estudo tenha sido sub-relatada devido à dificuldade em estimar a quantidade de óleo vegetal, principal fonte dietética de vitamina E, habitualmente utilizada no preparo das refeições e saladas (TRABER, 2006).

O consumo mediano (intervalo interquartil) habitual de vegetais e frutas reportado em nosso estudo foi 263,70 g (152,60-431,90). Os dados da Pesquisa sobre Orçamento Familiar (POF) da Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) realizada entre 2002 e 2003, identificaram que a oferta diária de verduras e legumes, frutas e sucos per capita na região Sudeste foi de 88g e 76g, enquanto que no grupo que reportaram renda familiar mensal de até R\$400,00 foi, respectivamente 59,6g e 36,40g (IBGE, 2002). Portanto, observa-se que o consumo nacional deste grupo de alimentos é muito baixo, não atingindo a recomendação da OMS de consumo de 400g/dia para prevenção das doenças crônicas (WHO, 2003).

6.2 FATORES ASSOCIADOS A LESÕES NEOPLÁSICAS E CÂNCER CERVICAL

Em estudo de casos e controles conduzido em São Paulo por ELUF-NETO *et al.* (1994), os fatores de risco para câncer cervical foram: idade da primeira relação sexual (p de tendência=0,004), número de parceiros sexuais (p de tendência=0,003), paridade (p de tendência=0,001), uso de anticoncepcional oral (p de tendência=0,004) independente da idade e condições socioeconômicas. Neste mesmo estudo, o OR (IC95%) para câncer cervical em mulheres infectadas por HPV do tipo oncogênico (HPV16/18/31/33) foi 69,70 (28,65-169,60) após ajuste por idade da primeira relação sexual, número de parceiros sexuais, uso de anticoncepcional oral, paridade e número de exames de Papanicolaou. Ainda referente ao mesmo trabalho, apenas o número de exames de Papanicolaou (p de tendência<0,001) e paridade (p de tendência=0,02) permaneceram significantes após ajuste por idade, condições socioeconômicas, idade da primeira relação sexual, número de parceiros sexuais, uso de anticoncepcional oral, paridade, número de exames de Papanicolaou e HPV.

No estudo de casos e controles de base hospitalar realizado no Rio de Janeiro por PEREIRA *et al.* (2007), os fatores associados à LIEAG foram: idade ($p<0,001$), escolaridade ($p<0,001$), tabagismo ($p=0,001$), paridade ($p<0,001$), idade da primeira relação sexual ($p=0,02$) e HPV oncogênico ($p<0,001$). Em estudo prospectivo realizado no Rio de Janeiro, o risco de progressão para o câncer em mulheres com lesões neoplásicas foram: infecção por HPV16/18 ($p=0,003$), tabagismo e uso de anticoncepcional oral ($p=0,002$), história de doença sexualmente transmissível ($p=0,003$) entre eles sífilis, HIV, herpes simples, *Chlamydia trachomatis* e gonorréia (CAVALCANTI *et al.*, 1996, 2000). A sorologia positiva para HIV tem sido apontada como fator de risco para câncer cervical por comprometer a resposta imune celular e aumentar o risco para várias infecções, inclusive por HPV (MANDELBLATT *et al.*, 1999; WRIGHT, 1997; TEMMERMAN *et al.*, 1999; ELLERBROCK *et al.*, 2003; JAY *et al.*, 2000). Em nosso estudo, a prevalência de infecção por outras doenças sexualmente transmissíveis foi rara: sífilis (reportada por 5 controles, 2 com NIC3 e 2 com câncer cervical); gonorréia (informada por 1 com NIC2, 1 com NIC3), crista de galo (reportada por 4 controles, 2 com NIC3) e herpes (reportada por 4 controles, 1 com NIC1, 1 com NIC2). Nenhuma participante referiu donovanose, mula, bubão ou linfogranuloma. Em estudo multicêntrico coordenado pelo IARC a infecção por herpes vírus tipo 2 (HSV-2) foi associada ao câncer cervical cujo OR (IC95%) foi 2,08 (IC95%: 1,13-2,13) após ajuste por idade e centro de estudo, mas no estudo caso-controle aninhado conduzido nos países Nórdicos não foi encontrada nenhuma associação (LEHTINEN *et al.*, 2002; SMITH *et al.*, 2004; VACCARELLA *et al.*, 2006). Com relação à *Chlamydia trachomatis*, o estudo de casos e controles multicêntrico organizado pelo IARC encontrou associação com câncer cervical, observando-se OR (IC95%) de 1,83 (IC95%: 1,33-2,52) após ajuste por idade, centro de estudo, história de Papanicolaou, uso de anticoncepcional oral, paridade, infecção por herpes tipo 2 e HPV (SMITH *et al.*, 2004).

A frequência de uso de anticoncepcional oral entre as participantes do presente estudo foi de 20%. Esta proporção foi semelhante à encontrada na Pesquisa Nacional sobre Demografia e Saúde (PNDS) realizada em 1996, numa subamostra da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio (PNAD) conduzida pelo IBGE em 1995, que foi de 21,4% entre mulheres não-solteiras e 17,0% entre solteiras, no estado de São Paulo (VIEIRA *et al.*, 2001). Outro método contraceptivo, o uso de preservativo masculino (“camisinha”) pelo companheiro foi reportado por 24,8% das participantes do nosso estudo. Segundo o PNAD de 1995, aproximadamente 6,6% das mulheres sexualmente ativas reportaram tê-lo usado na última relação sexual que antecedeu a entrevista (VIEIRA *et al.*, 2001). O uso de preservativo masculino parece proteger parcialmente contra o HPV por proteger as áreas genitais cobertas, exceto a vulva, mas os resultados são controversos (MANHART *et al.*, 2002). Em estudos internacionais, o uso do preservativo masculino em todas as relações sexuais sugere proteção contra infecção por HPV para meninas que iniciaram a relação sexual recentemente com diminuição do risco em 70%, mas em estudos multicêntricos conduzidos pelo IARC não houve associação à positividade para o HPV (VACARELLA *et al.*, 2006; WINER *et al.*, 2006). Em estudo de meta-análise, parece haver papel protetor para lesões e câncer cervical mas não para a infecção por HPV (MANHART *et al.*, 2002).

Em nosso estudo, o número de exames de Papanicolaou realizados foi inversamente associado a NIC3 e câncer cervical. Estudos em países desenvolvidos têm evidenciado que um programa de rastreamento bem organizado, com cobertura de cerca de 80% da população alvo, poderá resultar em redução da incidência e mortalidade por câncer cervical em 70%, por diagnosticar lesões neoplásicas assintomáticas precocemente e oferecer tratamento adequado pouco invasivo com alta taxa de cura (WALTON, 1976 a,b,c; NIEMINEN *et al.*, 1999; HAKAMA, 1986; LYNGE e POLL, 1986). No entanto, no Brasil, não há estimativas acuradas sobre a cobertura do exame de Papanicolaou, apenas número de exames

realizados cadastrados no Sistema de Informação do Câncer de Colo do Útero (SISCOLO) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). O inquérito epidemiológico conduzido no município de São Paulo em 2000 em amostra representativa da população feminina em idade reprodutiva (15 a 49 anos) identificou que 86,1% realizaram exame alguma vez na vida e 77,3% fizeram nos últimos três anos, sendo que 87,0% das mulheres que realizaram-no receberam o resultado (PINHO *et al.*, 2003). No entanto, em Rio Grande (RS), apenas 43% das mulheres entrevistadas pelo inquérito epidemiológico reportaram a realização do exame alguma vez na vida (QUADROS *et al.*, 2004). Diante da ausência de informação referente à cobertura do Papanicolaou, o Ministério da Saúde tem utilizado a razão de exames citológicos realizados em mulheres entre 25 e 59 anos de idade cadastrados no SISCOLO e a população feminina nesta faixa etária, um indicador do Pacto de Atenção Básica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Em 2005, esta razão foi 0,17 exames/mulher/ano no Brasil, variando de 0,12 exames/mulher/ano da região Norte a 0,19 exames/mulher/ano na região Sul (no Sudeste foi 0,17 exames/mulher/ano), muito aquém da razão mínima esperada de 0,30 exames/mulher/ano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Apesar da provável baixa cobertura do exame, o esforço parece ter sido responsável pela queda das taxas de mortalidade por este câncer no estado de São Paulo (de 4,5 a 3,8 por 100.000 mulheres respectivamente de 1987 a 1998) segundo a Fundação de Oncologia do Estado de São Paulo, embora a incidência de mortalidade esteja sujeita a subestimação principalmente entre os casos avançados pela impossibilidade de avaliar precisamente o órgão de origem do tumor (FOSP, 2006).

A prevalência de infecção por HPV identificada por PCR em estudo de meta-análise considerando os dados de seis continentes foi 85,0% em LIEAG e 87,0% em câncer cervical em amostras de células exfoliadas, biópsias frescas e/ou tecido conservado em parafina (SMITH *et al.*, 2007). Esta frequência foi semelhante à nossa população de estudo (84,1% em NIC2; 93,1% em NIC3 e 84,3% câncer cervical), no entanto, a prevalência

de HPV entre os casos de câncer cervical variou com o material utilizado para a identificação do vírus, cujas frequências foram 89% em amostras de células exfoliadas e 77% em amostra de tecido embocado em parafina. As prevalências reportadas em estudos prévios que identificaram o vírus em biópsia congelada de mulheres com câncer cervical variaram entre 90% e 100% (BOSCH *et al.*, 1995; WALBOOMERS *et al.* 1999). WALBOOMERS *et al.* (1999) identificou HPV em 99,7% das amostras de câncer cervical. Estes autores selecionaram tecido tumoral sem necrose e sugerem que os casos falsos negativos sejam decorrentes da ausência de células cancerígenas na amostra ou da quebra da seqüência-alvo do PCR causada pela integração do vírus.

A prevalência de HPV entre controles no nosso estudo foi elevada (28%) quando comparada ao estudo prospectivo Ludwig-McGill *longitudinal study* conduzido em mulheres atendidas em hospital maternidade da cidade de São Paulo, cuja prevalência no início do estudo era de 13,8% (FRANCO *et al.*, 1999). Os estudos transversais prévios nacionais encontraram prevalências de infecção por HPV de 41/196 (20,9%) em mulheres atendidas no serviço de ginecologia de serviços público ou privado no Rio de Janeiro e 263/975 (27%) em mulheres atendidas em serviço público em Porto Alegre (NONNENMACHER *et al.*, 2002; OLIVEIRA *et al.*, 2006). A alta prevalência do vírus na nossa população de estudo pode ter sido decorrente da característica do grupo controle, mulheres atendidas nos mesmos ambulatórios dos casos ou do serviço de triagem.

No presente estudo, raça/etnia, baixa escolaridade e menor renda foram os fatores de risco associados a lesões neoplásicas e câncer cervical. Em populações multiétnicas, raça/etnia tem sido apontada como uma variável de difícil mensuração. Em um estudo prévio conduzido em Minas Gerais, o fenótipo de um entrevistado, classificado por entrevistadores treinados segundo cor da pele, cor e tipo do cabelo, formato do nariz e da boca, apresentou uma associação fraca com a distribuição porcentual de herança genética (PARRA *et al.*, 2003). Outra

variável adotada para caracterizar a condição socioeconômica é a escolaridade, a mais adotada em estudos epidemiológicos pela sua validade internacional para comparação dos achados, por ser uma informação de fácil obtenção e não sofrer variação como a ocupação e a renda familiar (FAGGIANO *et al.*, 1997). Em nosso estudo, ambas as variáveis (raça/etnia e escolaridade) foram consideradas como marcadores da condição socioeconômica e incluídas nos modelos múltiplos. A primeira (raça/etnia) porque, conforme a OPAS, as minorias étnicas (Indígenas, Afro-descendentes, migrantes e descendentes de migrantes) têm menor acesso aos serviços de saúde independente dos níveis de renda, e a segunda (escolaridade) por estar associada ao acesso a informação (OPAS, 2003). Além disso, os estudos prévios sugerem que existam variantes do HPV-16 e HPV-18 associadas à raça e à persistência prolongada do vírus (a infecção por HPV da variante Européia parece persistir por período maior em mulheres brancas, enquanto a variante africana possui maior persistência entre as americanas africanas) (BERUMEN *et al.*, 2001; HILDESHEIM *et al.*, 2001; XI *et al.*, 2006). A possível explicação para o risco maior entre os grupos com condições socioeconômicas mais desfavoráveis pode estar relacionada a um complexo emaranhado de fatores: comportamento sexual com risco elevado para aquisição do HPV (início precoce da primeira relação sexual, maior número de parceiros sexuais, comportamento de maior risco do parceiro sexual), maior paridade, maior frequência de tabagismo, menor acesso aos exames de rastreamento para o câncer cervical e menor consumo de vegetais frescos (DE SANJOSÉ *et al.*, 1997; DOS SANTOS e BERAL, 1997; POTTER, 1997; SEGNAN, 1997; STELLMAN *et al.*, 1997; DIAS-DA-COSTA *et al.*, 2003; PARIKH *et al.*, 2003; QUADROS *et al.*, 2004; LEAL *et al.*, 2005; AMORIM *et al.*, 2006).

O efeito cumulativo do fumo foi mensurado no presente estudo levando-se em conta a duração e a quantidade de cigarro consumido diariamente comparado a fumar diariamente 1 pacote de cigarro durante

um ano (PINTOS *et al.*, 1998; GOODMAN *et al.*, 2003; MARCHIONI *et al.*, 2007). O objetivo desta análise mais detalhada foi evitar o provável efeito do confundimento residual na associação entre consumo alimentar e níveis séricos de micronutrientes e desfechos de interesse, já que o tabagismo está associado a todas as etapas da carcinogênese, desde o início da infecção por HPV até evolução dos diferentes estágios de lesões e câncer, além da associação com o consumo de frutas, verduras e legumes (THUN *et al.*, 2000; WEI *et al.*, 2001; MCINTYRE *et al.*, 2005; RICHARDSON *et al.*, 2005; NADAIS *et al.*, 2006).

6.3 FATORES NUTRICIONAIS ASSOCIADOS A LESÕES NEOPLÁSICAS E CÂNCER CERVICAL

No presente estudo, observou-se associação inversa entre: maior consumo de folato e NIC1, maior consumo de cálcio, gordura total e ácido graxo saturado e NIC2; maior consumo do grupo de folhas verde-escuras, frutas e vegetais de cor alaranjada ou amarela escura, cenoura e NIC3 após ajuste por covariáveis e HPV. Verificou-se também no presente estudo que o consumo maior de folhas verdes esteve negativamente associado à positividade de HPV, avaliado entre as mulheres do grupo controle com o objetivo de se identificar os fatores associados ao início do processo da carcinogênese. A avaliação do HPV foi realizada em um único momento, não sendo possível identificar se a infecção foi persistente ou transitória. Entretanto, caso a infecção tenha sido persistente, a ingestão elevada de folhas verde-escuras esteve negativamente associada a sua persistência e provavelmente poderá diminuir o risco para evoluir a NIC1.

Em trabalhos prévios, o consumo elevado de β -caroteno foi inversamente associado a anormalidades citológicas. Em estudo

americano de casos e controles aninhado o OR (IC95%) de ASCUS, NIC1,2,3 para maior quartil de consumo de β -caroteno ($\geq 2,1$ $\mu\text{g}/\text{dia}$) comparado ao menor ($\leq 0,7$ $\mu\text{g}/\text{dia}$) consumo foi 0,6 (0,2-2,0) após ajuste por idade, tabagismo, raça, renda, uso de anticoncepcional oral, paridade entre as mulheres que apresentaram HPV oncogênico no início do estudo (WIDEROFF *et al.*, 1998). Em outro estudo de casos e controles conduzido na Tailândia, o consumo de β -caroteno esteve inversamente associado ao risco para câncer cervical 0,80 (0,39-1,63) para maior quartil de consumo ($>1,6$ porções diárias) comparado ao menor ($<0,3$ porções diárias) após ajuste por idade, caloria total da dieta, entrevistador, realização de exame de raios X e infecção por HPV (SHANNON *et al.*, 2002). O maior quartil de consumo de retinol ($>3,0$ $\mu\text{g}/\text{dia}$) foi associado ao NIC3 OR=0,03 (IC95%= 0,01-0,14; p de tendência $<0,001$) quando comparado ao menor consumo ($<1,0$ $\mu\text{g}/\text{dia}$) após ajuste pelas mesmas variáveis relacionadas acima, mas apenas 3 indivíduos reportaram consumo maior e não há informações referente a validade do questionário alimentar utilizado (SHANNON *et al.*, 2002).

Em um estudo de casos e controles conduzido na Polônia, mulheres com NIC2 e 3 reportaram freqüência maior de consumo de gordura proveniente de carnes, queijos amarelos; pães refinados e menor freqüência de consumo de frutas, leite e derivados e folhas verdes quando comparadas às mulheres do grupo controle ($p<0,05$) (KWASNIEWSKA *et al.*, 1998). WIDEROFF *et al.* (1998) em estudo de casos e controles aninhado utilizando QFA validado encontrou associação inversa entre consumo de vitamina E e anormalidades (ASCUS, LIEBG e LIEAG) entre as mulheres HPV negativas no início do estudo, cujo OR (IC95%) foi 0,5 (0,3-0,9) para o maior tercil (≥ 25 α -tocoferol) comparado ao menor (≤ 5 α -tocoferol) após ajuste por idade, tabagismo, raça, renda, anticoncepcional oral, paridade, gestação, duração no estudo coorte.

No presente estudo, o consumo de cálcio foi inversamente associado a NIC2. Esta variável provavelmente indica o perfil de

alimentação saudável das participantes com NIC2, tendo sido observado coeficiente de correlação de *Spearman* de ($R=0,20$; $p<0,001$) para vegetais ($R=0,39$; $p<0,001$) para frutas.

O maior consumo de gordura, ácido graxo saturado e ácido graxo oléico esteve positivamente associado à positividade de HPV. É provável que o consumo de total de gordura e ácido graxo saturado também indique o perfil da alimentação neste grupo, cujo coeficiente de correlação de *Spearman* entre consumo de gordura total da dieta foi positivamente correlacionado com embutidos, carnes e vísceras e ovos ($p<0,001$) e negativamente correlacionado com consumo de frutas e folhas verde-escuras ($p<0,001$).

Em relação às concentrações séricas, em nosso estudo houve associação inversa entre concentração sérica de antioxidantes e lesões neoplásicas e câncer cervical ajustados pelos potenciais fatores de confusão e HPV. Nossos resultados relativos à associação das concentrações séricas de β -caroteno e licopeno com NIC 3 foram significantes em análise realizada apenas com mulheres positivas para pelo menos um HPV-16 ou HPV-18. Esta estratégia tem sido utilizada pela IARC e pelo *International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer* nos estudos de meta-análises para avaliar o efeito das variáveis de exposição de interesse que possam atuar na progressão da infecção por HPV até o câncer considerando que a infecção por estes tipos de HPV é necessária (MORENO *et al.*, 2002; MUÑOZ *et al.*, 2002; PLMMUER *et al.*, 2003; INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER, 2006 a, b).

Com relação ao licopeno sérico, o presente estudo encontrou associação significativa entre concentrações séricas de licopeno e NIC1, NIC 3 e câncer cervical após ajuste pelas covariáveis e grupos de HPV. Os resultados de estudos de casos e controles prévios sugerem que maiores concentrações séricas deste micronutriente protegem contra as lesões neoplásicas quando comparadas ao grupo de menores concentrações em análise bruta (GOODMAN *et al.*, 1998; KANETSKY *et*

al., 1998; NAGATA *et al.*, 1999; SCHIFF *et al.*, 2001). Porém, após ajuste pelas variáveis de confusão e HPV, apenas NAGATA *et al.* (1999) encontraram associação significativa com NIC1, 2, 3 entre o maior tercil quando comparado ao menor, cujo OR (IC95%) foi: 0,28 (0,08-1,01), *p* de tendência=0,05 após ajuste por idade, paridade, estado civil, comportamento sexual, tabagismo e HPV. Uma das possíveis explicações para a imprecisão da estimativa da medida de associação nos estudos prévios pode ser decorrente do pequeno tamanho amostral (com cerca de 150 casos e 190 controles). Outra possível explicação pode ser relacionada à grande variabilidade intra-indivíduo da concentração sérica de licopeno, produzindo vício de classificação não diferencial e, consequentemente, ter atenuado as medidas de associação entre as concentrações séricas de licopeno e as lesões neoplásicas e câncer cervical (BLOCK *et al.*, 2006). No entanto, resultado do estudo americano *Health Professional Follow-up Study* identificou pequena variabilidade na concentração sérica de licopeno intra-indivíduo, com coeficiente de variação de 8,9% (Wu *et al.*, 2003). Não está claro se a doença influencia as concentrações séricas de licopeno ou se o avanço das lesões neoplásicas iniciais para lesões mais avançadas é consequência de longo período de baixa concentração deste carotenóide. Em nosso estudo, observou-se redução gradativa da concentração sérica de licopeno segundo o avanço das lesões e aumento da magnitude da associação com a gravidade da lesão. No entanto, não foi possível identificar associação entre licopeno sérico e risco para NIC2, provavelmente pela distribuição dos casos segundo os tercís das concentrações, que não diferiram do grupo controle. O licopeno sérico tem sido considerado um potente antioxidante por ser uma vitamina que não é transformada em vitamina A, como ocorre com α - e β -caroteno e β -criptoxantina. Desta forma, todo o seu potencial antioxidante será destinado para este fim no metabolismo humano (RAO e RAO, 2007).

A imprecisão da medida de associação entre as concentrações séricas de β -caroteno e lesões precursoras do câncer cervical do

presente estudo foi concordante com os resultados dos estudos casos e controles anteriores (GOODMAN *et al.*, 1998; HO *et al.*, 1998; NAGATA *et al.*, 1999; SCHIFF *et al.*, 2001). HO *et al.* (1998) conduziram análise com as mulheres HPV positivas e com risco para lesão neoplásica (NIC 1, 2 e 3 no mesmo desfecho de interesse) segundo as concentrações séricas de β -caroteno, mas não encontraram nenhuma associação após ajuste por idade, etnia, renda anual e tabagismo. Segundo BLOCK *et al.* (2006), a medida da concentração sérica de β -caroteno também apresenta uma grande variabilidade intra-indivíduo sendo necessárias pelo menos duas medidas repetidas do mesmo indivíduo em dias diferentes para obter estimativa da concentração sérica usual de β -caroteno.

O presente estudo apresentou resultados semelhantes em relação à concentração sérica de α -tocoferol aos encontrados em estudos de casos e controles de base hospitalar prévios. HO *et al.* (1998) identificaram redução do risco de lesões neoplásicas em 50% entre as mulheres com maior concentração sérica de α -tocoferol após ajuste por idade, etnia, renda anual, tabagismo e grupos de HPV. GOODMAN *et al.* (1998) que encontraram OR=0,3 (IC95%=0,1-0,8) para NIC1, 2 e 3 no maior quartil sérico de α -tocoferol quando comparado ao menor após ajuste por idade, etnia, tabagismo e HPV. No entanto, YEO *et al.* (2000) e NAGATA *et al.* (1999) não observaram nenhuma associação entre concentração sanguínea de α -tocoferol e lesões precursoras, provavelmente pelo vício de classificação não diferencial por não ter ajustado a vitamina E por colesterol sérico total, principal transportador dos tocoferóis que estão fortemente correlacionadas, acarretando no vício de classificação (WILLETT, 1998). Nenhum estudo prévio encontrou associação com concentrações séricas de γ -tocoferol e lesões precursoras de câncer cervical provavelmente por ser um antioxidante de baixa atividade biológica (GOODMAN *et al.* 1998; KANETSKY *et al.*, 1998).

Não foi encontrada associação entre maior concentração sérica de retinol e lesões neoplásicas e câncer cervical no presente estudo, assim como nos estudos casos e controles prévios cujos desfechos de interesse

foram as LIEBG e LIEAG (NAGATA *et al.*, 1999; YEO *et al.*, 2000). Uma possível explicação pode estar relacionada ao controle homeostático e a fraca correlação entre concentração sérica de retinol do fígado, o órgão de reserva, com concentração sanguínea (ROSS, 2006). O retinol sérico apenas refletirá o estado nutricional em situação de depleção. Esta pode ser a possível explicação para a associação encontrada em dois estudos casos e controles cuja estimativa do OR para o maior tercil da concentração sérica de retinol quando comparado ao menor (que apresentavam depleção do retinol) foram: OR=0,58 (p de tendência=0,04) para NIC1, 2, 3 após ajuste por idade, raça/etnia, renda, tabagismo, HPV e OR=0,4 (IC95%: 0,2-0,8; p de tendência=0,002) para NIC1 após ajuste por idade, renda, residência, comportamento sexual, tabagismo e grupos de HPV (HO *et al.*, 1998; YEO *et al.*, 2000).

Entre os estudos prévios apenas NAGATA *et al.* (1990) e KANETSKY *et al.* (1998) avaliaram dieta e concentrações séricas de micronutrientes na mesma população, apesar de não terem encontrado nenhuma associação entre consumo de retinol, carotenóides, tocoferóis e lesões neoplásicas. NAGATA *et al.* (1990) provavelmente não observaram associação porque utilizaram questionário curto avaliando apenas alimentos ricos nestes nutrientes, não sendo possível captar diferenças de consumo já que o consumo alimentar está intimamente correlacionado ao valor calórico total da dieta (WILLETT, 1998). Já KANETSKY *et al.* (1998) utilizaram QFA validado mas a população de estudo era pequena ($n=32$ casos de NIC1, 2, 3). A avaliação da dieta e concentrações sanguíneas de nutrientes em mesmo estudo é interessante porque o biomarcador do estado nutricional é uma medida direta e que não está sujeita ao vício de informação (de memória e/ou do entrevistador), apesar de ser uma medida de exposição recente e, em algumas doenças, como o câncer, pode sofrer alteração, enquanto que ao avaliar a dieta pode-se estimar uma exposição relativa a um período de tempo maior, mais adequado na investigação de doenças crônicas com longo período de latência (WALD *et al.*, 1986; WILLETT, 1998). Estudos prévios que avaliaram as

concentrações séricas de retinol, carotenóides e tocoferóis em pacientes recém diagnosticadas com câncer cervical e que não receberam tratamento para o tumor, não têm encontrado diferença estatisticamente significativa das concentrações séricas segundo estadiamento clínico do câncer cervical, exceto para os tumores mais avançados com estadiamento clínico IV quando ocorre a invasão para outros órgãos além da área pélvica (POTISCHMAN *et al.*, 1991 e 1994).

O presente estudo encontrou associação entre os desfechos de interesse e concentrações séricas de micronutrientes. Estudos prévios transversais conduzidos em grande número de indivíduos têm considerado os carotenóides (β -caroteno, licopeno, luteína/criptoxantina) como bons marcadores do consumo de frutas, verduras e legumes (CAMPBELL *et al.*, 1994; MICHAUD *et al.*, 1998; WILLETT, 1998; INSTITUTE OF MEDICINE, 2000; RESNICOW *et al.*, 2000; BOGERS *et al.*, 2004; AL-DELAIFY *et al.*, 2005; BERMUDEZ *et al.*, 2005; FAURE *et al.*, 2006).

Apesar da associação entre as concentrações séricas de tocoferóis e licopeno com as lesões neoplásicas encontrada em nosso estudo, a associação com os grupos de alimentos, principalmente para licopeno, não foi significativa, provavelmente em razão da menor acurácia do QFA em captar as diferenças entre ingestão de alimentos fontes de licopeno (melancia e melão, por exemplo, foram considerados no mesmo item alimentar, embora o melão não contenha licopeno). Entretanto, na calibração do QFA utilizado nesta análise em participantes do estudo piloto, foram observados coeficientes de correlação semelhantes a estudos prévios de validação de QFA, que variaram entre 0,40 e 0,70 (WILLETT, 1998; SUBAR *et al.*, 2001).

Os resultados do presente estudo foram identificados em população com baixo consumo de vegetais e frutas, mostrando que, apesar da menor acurácia do QFA em relação a outros métodos de avaliação do consumo alimentar, houve diferenças entre os grupos extremos de consumo (menor *versus* maior tercil). É possível que essa

associação tenha sido atenuada em nosso estudo em decorrência do nível de precisão do instrumento de avaliação de consumo (BLOCK *et al.*, 2006) ou mesmo ao uso de controles hospitalares com padrão de consumo de vegetais e frutas semelhante aos casos e muito aquém das recomendações nutricionais.

Apesar dos possíveis vícios de informação que estão sujeitos os estudos de casos e controles, o presente estudo entrevistou as mulheres logo após o diagnóstico de lesões precursoras, cujas lesões são assintomáticas e alcançou alta taxa de participação em ambos dos grupos. Os nossos achados foram semelhantes aos encontrados pelos estudos prospectivos com relação ao consumo de vegetais, concentrações séricas de licopeno, β -caroteno e tocoferóis associados à persistência ou eliminação do HPV (SEDJO *et al.*, 2003; RICHARDSON *et al.*, 2005; GOODMAN *et al.*, 2007).

No Ludwig-McGill HPV *Natural History Study*, observou-se que o consumo freqüente (pelo menos 1 vez por semana) de mamão e laranja foi inversamente associado à persistência de HPV (definido como presença para o mesmo tipo de HPV pelo menos em duas visitas consecutivas, com intervalo entre as visitas de 4 meses) com valores de OR (IC95%) de 0,30 (0,14-0,64) e 0,51 (0,24-1,06), respectivamente, quando comparados a mulheres que nunca ou raramente consomem essas frutas (<1 vez por ano) após ajuste por calorias totais, escolaridade, renda per capita, tabagismo, idade da primeira relação sexual, número de parceiros sexuais nos últimos 5 anos e paridade (GIULIANO *et al.*, 2003). O consumo elevado de carotenóides (β -criptoxantina, luteína e zeaxantina) e vitamina C, presente nestas frutas, foi também associado à redução independente e estatisticamente significativa de 50% do risco de persistência da infecção por HPV em mulheres quando comparado ao menor quartil de consumo (GIULIANO *et al.*, 2003). No entanto, quando se avaliou os tercís dos níveis séricos nesta mesma população de estudo, apenas o segundo tercil de α -tocoferol esteve associado à persistência de HPV de baixo risco, OR= 0,18 (IC95%: 0,06-0,50) quando comparado ao

menor tercil após ajuste por colesterol sérico, idade, etnia, renda per capita e número de parceiros sexuais no último ano (SIEGEL *et al.*, 2006). É provável que no estudo anterior tenha ocorrido viés classificatório não diferencial, pois os autores utilizaram como variável de exposição de interesse a média de três concentrações séricas, coletadas em intervalos de 4 meses, desconsiderando a temporalidade entre nível sérico anterior à persistência da infecção pelo HPV ou dosagem sérica após a eliminação do vírus.

Outros estudos prospectivos têm avaliado os fatores nutricionais associados à eliminação do HPV. Em um estudo conduzido em estudantes universitárias canadenses observou-se que a ingestão diária de vegetais quando comparada ao consumo semanal estava positivamente associada à eliminação do HPV oncogênico, cujo OR= 2,5 (IC95%: 1,4-5,0) após ajuste por idade, idade da primeira relação sexual, etnia, uso de absorventes (higiênico ou íntimo), uso de anticoncepcional oral, tabagismo, uso de preservativo, higiene após relação sexual e irritação vaginal (RICHARDSON *et al.*, 2005). No *Young Women's Health Study* conduzido nos EUA, a maior concentração sérica de licopeno esteve associada à eliminação do HPV oncogênico cujo risco estimado foi 2,8 (1,2-6,7) quando comparado ao menor tercil após ajuste por idade, estado civil, número de parceiros novos (SEDJO *et al.*, 2003). Em estudo recente conduzido em Hawaii avaliou-se os fatores associados à eliminação do HPV incidente: maiores concentrações séricas de β -caroteno, licopeno e α -tocoferol (considerado a concentração determinada na visita anterior ao aparecimento do HPV incidente) estavam associadas à eliminação rápida do HPV oncogênico (em menos de 120 dias), observando-se OR (IC95%) de 3,79 (1,59-9,00) (p de tendência=0,005); 2,06 (1,23-3,44) (p de tendência=0,01) e 3,48 (1,33-9,11) (p de tendência=0,02) respectivamente, após ajuste por tabagismo, número de parceiros sexuais em toda vida e idade da primeira relação sexual (GOODMAN *et al.*, 2007).

Há extenso debate referente à discordância entre resultados de estudos epidemiológicos com câncer, cuja magnitude das associações dos estudos de casos e controles é maior quando comparada aos resultados dos estudos de coorte, relacionado, provavelmente, ao vício de informação e seleção dos participantes do estudo de casos e controles (WILLETT, 2005). No presente estudo, apesar de ser estudo do tipo caso-controle, os resultados estão de acordo com os estudos prospectivos sobre persistência ou eliminação do HPV.

Dentre as limitações do presente estudo, não podemos descartar a possibilidade de ter ocorrido vício do entrevistador, principalmente em entrevistas realizadas nos dias da cirurgia de conização, intervenção para a retirada de lesão neoplásica cervical, realizada mensalmente no IBCC, momento em que 60 dos 249 casos (24,1%; 7 com NIC1, 20 com NIC2, 32 com NIC3 e 1 com câncer cervical) foram convidadas a participar da pesquisa. No entanto, este vício é improvável na classificação de medidas bioquímicas; ainda assim, em análise após exclusão das participantes que foram entrevistadas no dia da cirurgia, não foi observada diferença estatisticamente significativa na estimativa pontual do OR de NIC2 e NIC3 comparada ao risco estimado na amostra inicial para os resultados de concentrações séricas de micronutrientes e fatores dietéticos.

A grande preocupação dos epidemiologistas em conduzir um estudo de casos e controles refere-se ao viés de memória, acarretando em viés de classificação diferencial, com maior probabilidade das mulheres dos grupos de casos em relatar as exposições diferentemente das participantes do grupo controle. Porém, no presente estudo, todas as participantes do estudo foram provenientes do mesmo ambulatório e serviço de triagem do hospital, e como foi mostrado em estudo prévio conduzido no município de São Paulo em 1998, há pouca informação e instrução sobre a importância da realização e a regularidade do exame, sugerindo que, no presente estudo, o vício de informação pode ter sido minimizado (AMORIM *et al.*, 2006).

O presente estudo sugere o provável papel protetor das folhas verde-escuras à positividade do HPV; do grupo das folhas verde-escuras, frutas e vegetais de cor alaranjada ou amarela escura, entre eles cenoura contra NIC3. No entanto, a renda per capita esteve positivamente correlacionada com o consumo de vegetais; principalmente folhas verde-escuras; grupo das folhas verde-escuras, frutas e vegetais de cor alaranjada ou amarela escura; grupo das frutas e sucos em geral, gordura saturada, percentual de calorias proveniente de proteína (todas com $p < 0,001$) e negativamente à participação percentual de calorias proveniente de e ovo ($p \leq 0,005$). Segundo estudo de meta-análise baseado em 57 estudos de vários países, o risco para câncer cervical nos países em desenvolvimento difere entre as mulheres de classe socioeconômica mais baixa comparada às mais alta, cujos riscos para NIC3 e câncer invasor são respectivamente 60% e 100% (PARIKH *et al.*, 2003).

Portanto, com base nas recomendações da OMS (2006), medidas de prevenção e controle do câncer cervical incluem:

a) atingir cobertura do exame de Papanicolaou em 80% da população alvo. O Programa Viva Mulher - Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo de útero e Mama do Ministério da Saúde recomenda a realização do exame em mulheres entre 25 e 60 anos de idade, ou entre aquelas que iniciaram a atividade sexual antes desta faixa etária, uma vez por ano e, após dois exames de Papanicolaou anuais consecutivos negativos, realizar a cada 3 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002);

b) informar a população sobre a medida de prevenção do câncer cervical;

c) realizar a busca ativa ou mecanismos para convidar as mulheres a participar dos programas de prevenção;

d) criar estratégias de controle e busca ativa das mulheres que realizaram o exame e apresentaram resultado anormal;

e) planejar campanhas para mudança do comportamento sexual em ambos os gêneros (retardar a idade da primeira relação sexual; reduzir o número de parceiros sexuais; recomendar o uso correto de preservativo, que apesar dos resultados controversos na literatura poderá proteger contra as outras DST, HIV e gravidez não planejada);

f) prevenir outros fatores de risco para o câncer cervical tais como combate ao tabagismo, realizar planejamento familiar, estimular alimentação saudável com incentivo ao consumo de verduras, legumes e frutas integrado a políticas de redução de preços para promoção do consumo destes alimentos.

7 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo sugerem que concentrações séricas maiores de carotenóides e tocoferóis e o consumo de alimentos ricos em carotenóides podem reduzir pela metade o risco para lesões neoplásicas e câncer cervicais, após controle por outros fatores de risco.

Associações inversas foram observadas entre:

1. Concentração sérica de licopeno e NIC1, NIC3 e câncer cervical;
2. Concentrações séricas de α - e γ -tocoferóis e NIC3;
3. Concentração sérica de β -caroteno e câncer cervical;
4. Consumo do grupo de folhas verde-escuras, frutas e vegetais de cor alaranjada ou amarela escura e NIC3.

8 REFERÊNCIAS

Al-Delaimy WK, Ferrari P, Slimani N, Pala V, Johansson I, Nilsson S *et al.* Plasma carotenoids as biomarkers of intake of fruits and vegetables: individual-level correlations in the European prospective investigation into cancer nutrition (EPIC). *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 1387-96.

Amorim PR, Gomes TNP. Gasto energético na atividade física. Rio de Janeiro: Shape, 2003. 216p.

Amorim VMSL, Barros MBA, César CLG, Carandina L, Goldbaum M. Fatores associados à não realização do exame de Papanicolaou: um estudo de base populacional no município de Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2006; 22: 2329-38.

Arossi S, Sankaranarayanan R, Parkin DM. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. *Salud Publica Mex* 2003; 45 (Supl3): S306-14.

Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005; 32 (Supl 1): S16-24.

Bauer HM, Ting Y, Greer CE, Chambers JC, Tashiro CJ, Chimera A *et al.* Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. *JAMA* 1991; 265:472-77.

Benedet JL, Pecorelli S (Coord). Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. London: Elsevier; 2000.

Bermudez OI, Ribaya-Mercado JD, Talegawkar SA, Tucker KL. Hispanic and non-Hispanic white elders from Massachusetts have different patterns of carotenoid intake and plasma concentrations. *J Nutr* 2005; 135: 1496-02.

Berumen J, Ordoñez RM, Lazcano E, Salmeron J, Galvan SC, Estrada RA *et al.* Asian-American variants of human papillomavirus 16 and risk for cervical cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 17: 1325-30.

Block G, Coyle LM, Harmen AM, Scoppa SM. Revision of dietary analysis software for the Health Habits and History Questionnaire. *Am J Epidemiol* 1994; 139:1190-96.

- Block G, Dietrich M, Norkus E, Jensen C, Benowitz NL, Morrow JD *et al.* Intraindividual variability of plasma antioxidants, markers of oxidative stress, c-reactive protein, cotinine, and other biomarkers. *Epidemiology* 2006; 17: 404-12.
- Bogers RP, van Assema P, Kester ADM, Westerterp KR, Dagnelle PC. Reproducibility, validity and responsiveness to change of a short questionnaire for measuring fruit and vegetable intake. *Am J Epidemiol* 2004; 159:900-09.
- Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J *et al.* Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 796-02.
- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55:245-65.
- Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31:3-13.
- Boyd JT, Doll R. A study of the aetiology of carcinoma of the cervix uteri. *Br J Cancer* 1964; 18: 419-34.
- Brisson J, Morin C, Fortier M, Roy M, Bouchard C, Leclerc J *et al.* Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and high- grade lesions. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 700-10.
- Brock KE, MacLennan R, Brinton LA, Melnick E, Adam P, Mock A *et al.* Smoking and infections agents and risk of *in situ* cervical cancer in Sydney, Australia. *Cancer Res* 1989; 49:4925-28.
- Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 (Supl3): S14-9.
- Campbell DR, Gross MD, Martini MC, Grandits GA, Slavin JL, Potter JD. Plasma carotenoids as biomarkers of vegetable and fruit intake. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 493-00.
- Cardoso MA, Stocco PR. Desenvolvimento de um questionário quantitativo de frequência alimentar em imigrantes japoneses e seus descendentes residentes em São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2000; 16:107-14.

Cardoso MA, Kida AA, Tomita LY, Stocco PR. Reproducibility and relative validity of a food frequency questionnaire among women of Japanese ancestry living in Brazil. *Nutr Res* 2001; 21: 725-33.

Castellsagué X, Diaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S *et al.* Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implication for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 303-15.

Castle PE, Wacholder S, Sherman ME, Lorincz AT, Glass AG, Scott DR *et al.* Absolute risk of subsequent abnormal Pap among oncogenic human papillomavirus DNA-positive cytologically negative women. *Cancer* 2002a; 95: 2145-51.

Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG *et al.* A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst* 2002b; 94: 1406-14.

Castle PE, Walker JL, Schiffman M, Wheeler CM. Hormonal contraceptive use, pregnancy and parity, and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 3 among oncogenic HPV DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Int J Cancer* 2005; 117: 1007-12.

Cavalcanti SMB, Deus FCC, Zardo LG, Frugulhetti ICPP, Oliveira LHS. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer in Brazil: retrospective study. *Mem Inst Oswaldo Cruz Rio de Janeiro* 1996; 91: 433-40.

Cavalcanti SMB, Zardo LG, Passos MRL, Oliveira LHS. Epidemiological aspects of human papillomavirus infection and cervical cancer in Brazil. *J Infect* 2000; 40:80-87.

Chew BP, Park JS. Carotenoid action on the immune response. *J Nutr* 2004; 134: 257S-61S.

Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88:63-73.

Clifford GM, Gailus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Vaccarella P *et al.* Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366: 991-98.

Coutlée F, Rouleau D, Petignat P, Ghattas G, Konegay JR, Schlag P *et al.* Enhanced detection and typing of human papillomavirus (HPV) DNA in

anogenital samples with PGMY primers and the linear array HPV genotyping test. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1998-06.

Cox JT. Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995; 9:1-37.

Da Fonseca MJM, Faerstein E, Lopes CS, Andreozzi VL. Associações entre escolaridade, renda e índice de massa corporal em funcionários de uma universidade no Rio de Janeiro, Brasil: estudo pró-saúde. *Rev Saúde Pública* 2006; 22: 2359-67.

Deacon JM, Evans CD, Yule R, Desai M, Binns W, Taylor C *et al.* Sexual behavior and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2000; 88: 1565-72.

Delgado-Rodriguez M, Sillero-Arenas M, Martin-Moreno JM, Galvez-Vargas R. Oral contraceptives and cancer of the cervix uteri: a meta-analysis. *Acta Obstetr Gynecol Scand* 1992; 71: 368-76.

de Sanjose S, Diaz M, Castellsag X, Clifford G, Bruni L, Muoz N *et al.* Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:453-59.

de Sanjose S, Bosch FX, Muoz N, Shah K. Social differences in sexual behavior and cervical cancer. In: Kogevinas M, Pearce N, Susser M, Boffetta P. *Social inequalities and cancer*. Lyon: IARC Scientific Publications. 1997. p. 309-18.

Dias-da-Costa JS, Olinto MTA, Gigante DP, Menezes AMB, Macedo S, Borba AT *et al.* Cobertura do exame citolgico na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Sade Publica* 2003; 19:191-97.

Dos Santos I, Beral V. Socioeconomic differences in reproductive behavior. In: Kogevinas M, Pearce N, Susser M, Boffetta P. *Social inequalities and cancer*. Lyon: IARC Scientific Publications. 1997. p. 285-08.

Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K *et al.* Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000; 283: 1031-37.

Eluf-Neto J, Booth M, Munoz N, Bosch FX, Meijer CJLM, Walboomers JMM. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br J Cancer* 1994; 69:114-19.

Faure H, Preziosi P, Roussel AM, Betrais S, Galan P, Hercberg S *et al.* Factors influencing blood concentration of retinol, α -tocopherol, vitamin C, and β -carotene in the French participants of the SU.VI.MAX trial. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 706-17.

Faggiano F, Partanen T, Kogevinas M, Boffeta P. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. In: Kogevinas M, Pearce N, Susser M, Boffeta P eds. *Social inequalities and cancer* (IARC Scientific Publication N° 138). Lyon: IARC, 1997. 65-176.

Franco EL, Villa LL, Richardson H, Rohan T, Ferency A. Epidemiology of cervical human papillomavirus infection. In: Franco E, Monsonego J (coord). *New developments in cervical cancer screening and prevention*. Oxford, UK: Blackberry Science; 1997: 14-22.

Franco EL, Villa LL, Rohan T, Ferenczy A, Petzl-Erler M, Matlashewski G *et al.* Design and methods of the Ludwig-McGill longitudinal study of the natural history of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Brazil. *Pan Am J Public Health* 1999; 6: 223-33.

Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e estatística. *Estudo Nacional da Despesa Familiar-ENDEF, Tabelas de composição de alimentos*. 4ª ed. Rio de Janeiro, 1996.

FOSP-Fundação Oncocentro do Estado de São Paulo. Mortalidade por câncer. Série histórica de 10 anos. Câncer de colo uterino [Acesso em 25 de julho de 2007]. Disponível em: http://www.fosp.saude.gov.br/html/epi_ccu.html.

Galan P, Viteri FE, Bertrais S, Czernichow S, Faure H, Arnaud J *et al.* Serum concentrations of β -carotene, vitamin C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59, 1181-90.

Garcia-Closas R, Castellsague X, Bosch X, Gonzalez CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer* 2005; 117: 629-37.

Gigante DP, da Costa JS, Olinto MT, Menezes AMB, Macedo S. Obesidade da população adulta de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil e associação com nível sócio-econômico. *Rev Saúde Pública* 2006; 22: 1873-79.

Giuliano AR, Gapstur S. Can cervical dysplasia and cancer be prevented with nutrients? *Nutr Rev* 1998; 56: 9-16.

Giuliano AR. The role of nutrient in the prevention of cervical dysplasia and cancer. *Nutrition* 2000; 16: 570-73.

Giuliano AR, Siegel EM, Roe DJ, Ferreira S, Baggio ML, Galan L *et al*. Dietary intake and risk of persistent human papillomavirus (HPV) infection: the Ludwig-McGill HPV natural history study. *J Infect Dis* 2003; 188: 1508-16.

Goodman MT, Kiviat N, McDuffie K, Hankin JH, Hernandez B, Wilkens LR *et al*. The association of plasma micronutrients with the risk of cervical dysplasia in Hawaii. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 537-44.

Goodman GE, Schaffer S, Osmenn GS, Chen C, King I. The association between lung and prostate cancer risk, and serum micronutrients: results and lessons learned from β -carotene and retinol efficacy trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 518-26.

Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, Wilkens L, Zhu X, Franke AA *et al*. Hawaii cohort study of serum micronutrient concentrations and clearance of incident oncogenic human papillomavirus infection of the cervix. *Cancer Res* 2007; 67: 5987-96.

Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TO, Wheeler CM, Coutlée J, Hildesheim A *et al*. Improved amplification of genital human papillomavirus. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 357-61.

Hakama M. Cervical cancer: risk groups for screening. *IARC Sci Publ* 1986; 76:213-19.

Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, Glass AG, Greer CE, Zhang T *et al*. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J infect Dis* 1994; 169: 235-40.

Hildesheim A, Schiffman MH, Bromley C, Wacholder S, Herrero R, Rodriguez AC *et al*. Human papillomavirus type 16 variant and risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 315-58.

Ho G, Prabhudas R, Palan R, Basu J, Seymour L, Romeny N *et al*. Viral characteristics of human papillomavirus infection and antioxidant levels as risk factors for cervical dysplasia. *Int J Cancer* 1998; 78: 594-99.

IARC-International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoking. Lyon: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human, Vol 38. Lyon: IARC, 1986.

IARC-International Agency for Research on Cancer. Epidemiology of infection: human papillomaviruses. *Carcinog Risk Chem Hum* 1995; 64: 60-65.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares 2002-2003. Análise do estado nutricional no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2004.

Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Washington: National Academy Press, 2000.p. 325-81.

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

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

International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006c; 120: 885-91.

Irwin KL, Rosero-Bixby L, Oberle MW, Lee NC, Whatley JA, Fortney M *et al*. Oral contraceptives and cervical cancer risk in Costa Rica. Detection bias or causal association? *JAMA* 1988; 259: 59-64.

Jay N, Moiscicki AB. Human papillomavirus infections in women with HIV disease: prevalence, risk and management. *AIDS Reader* 2000; 10:659-68.

Kanetsky PA, Gammon MD, Mandelblatt J, Zhang ZF, Ramsey E, Dnistrian A *et al*. Dietary intake and blood levels of lycopene: association with cervical dysplasia among non-Hispanic, Black women. *Nutr Cancer* 1998; 31: 31-40.

Kjellberg L, Hallmans G, Åhren AM, Johansson R, Bergman F, Wadell G *et al.* Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer* 2000; 82: 1332-38.

Krinsky NI. Carotenoids as antioxidants. *Nutrition* 2001; 17: 815-17.

Kwasniewska A, Charzewska J, Tukendorf A, Semczuk M. Dietary factors in women with dysplasia colli uteri associated with human papillomavirus infection. *Nutr Cancer* 1998; 30:39-45.

Leal MC, Gamma SGN, Cunha CB. Desigualdades raciais, sociodemográficas e na assistência ao pré-natal e parto, 1999-2001. *Rev Saúde Pública* 2005; 39:100-07.

Lehtinen M, Koskela P, Jellum E, Bloigu A, Anttila T, Hallmans G *et al.* Herpes simplex virus and risk of cervical cancer: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Am J Epidemiol* 2002; 156:687-92.

Lynge E, Poll P. Incidence of cervical cancer following negative smear. A cohort study from Maribo County, Denmark. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 345-52.

Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 923-36.

Mandelblatt JS, Kanetsky P, Eggert L, Gold K. Is HIV infection a cofactor for cervical squamous cell neoplasia? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 97-06.

Manhart L, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2002; 29:725-35.

Marchioni DML, Fisberg RM, Filho JFG, Kowalski LP, de Carvalho MB, Abrahão M *et al.* Fatores dietéticos e câncer oral: estudo caso-controle na região metropolitana de São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2007; 23: 553-64.

McIntyre K, Castle PE, Guido R, Schiffman M, Wheeler CM, the ALTS Group. Smoking is a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1165-70.

Michaud DS, Giovannucci EL, Ascherio A, Rimm EB, Forman MR, Sampson L *et al.* Association of plasma carotenoid concentrations and dietary intake of specific carotenoids in samples of two prospective cohort studies using a new carotenoid database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 283-90.

Mickey RM, Greenland S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol* 1993; 129: 125-37.

Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Viva Mulher. Câncer do colo de útero. Informações técnico-gerenciais e ações desenvolvidas. Rio de Janeiro; 2002.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2005.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. A situação do câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2006.

Monteiro CA, Conde WL, Popkin BM. Independent effects of income and education on the risk of obesity in the Brazilian adult population. *J Nutr* 2001; 131 (Suppl): 881S-86.

Monteiro CA, Conde WL, Castro IRR. A tendência cambiante da relação entre escolaridade e risco de obesidade no Brasil (1975-1977). *Cad Saúde Publica* 2003; 19 (Suppl 1) : S67-75.

Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS *et al.* Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *The Lancet* 2002; 359:1093-01.

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah K *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.

Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Diaz M, de Sanjpsé S, Hamouda D *et al.* Against wich human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111:278-85.

Nadais RF, Campaner AB, Piato S, Galvão MAL, dos Santos RE, Aoki T. Langerhan's cells and smoking in intraepithelial neoplasia of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 356-60.

- Nagata C, Shimizu H, Yoshikawa H, Noda K, Nozawa S, Yajima A *et al.* Serum carotenoids and vitamins and risk of cervical dysplasia from a case-control study in Japan. *Br J Cancer* 1999; 81:1234-27.
- Nieminen P, Kallio M, Anttila A, Hakama M. Organized vs. spontaneous Pap-smear screening for cervical cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1999; 831: 55-58.
- Nieremberg DW, Stukel TA, Baron JA, Dain BJ, Greenberg R and the Skin cancer Prevention Study Group. Determinants of plasma levels of beta-carotene and retinol. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 511-21.
- Niki E, Noguchi N, Tsuchibashi H, Gotoh N. Interaction among vitamin C, vitamin E, and β -carotene. *Am J Clin Nut* 1995; 62 (Suppl): S1322-26.
- Nonnenmacher B, Breitenbach V, Villa LL, Prolla JC, Bozzetti MC. Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. *Rev Saúde Publica* 2002; 36: 95-00.
- Oliveira LHS, Rosa MLG, Pereira CRN, Vascolcelos GALBM, Silva RA, Barrese TZ *et al.* Human papillomavirus status and cervical abnormalities in women from public and private health care in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2006; 48: 279-85.
- Organização Pan-Americana da Saúde. Etnicidade e saúde [monografia na internet]. Washington, DC; 2003 [acesso em 20 de julho de 2007]. Disponível em: <http://www.who.int>.
- Palefsky JM, Holly EA. Molecular Virology and Epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 415-28.
- Parikh S, Brennan P, Boffeta P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer* 2003; 105: 687-91.
- Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533-43.
- Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SDJ. Color and genomic ancestry in Brazilians. *PNAS* 2003; 100: 177-82.
- Pater MM, Mittal R, Pater A. Role of steroid hormones in potentiating transformation of cervical cells by human papillomaviruses. *Trends Microbiol* 1994; 2: 229-34.
- Pereira CRN, Rosa MLG, Vasconcelos GALBM, Faria PCP, Cavalcanti SMB, Oliveira LHS. *Int J Cancer* 2007; 17: 651-60.

Petrucchio OM, Seamark RF, Holmes K, Forbes IJ, Symons RG. Changes in lymphocyte function during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83: 245-50.

Pinho AA, França Junior I, Schraiber LB, D'Oliveira AFPL. Cobertura e motivos para a realização ou não do teste de papanicolaou no município de São Paulo. *Cad Saúde Pública* 2003; 19 (Supl 2): S303-13.

Pintos J, Franco EL, Kowalski LP, Oliveira BV, Curado MP. Use of wood stoves and risk of cancers of the upper aero-digestive tract: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1999; 27: 936-40.

Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJLM, Snijders P, Bosch FX *et al.* Smoking and cervical cancer: pooled analysis of IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 805-14.

Potter JD. Diet and cancer: possible explanation for the higher risk of cancer in the poor. In: Kogevinas M, Pearce N, Susser M, Boffetta P. *Social inequalities and cancer*. Lyon: IARC Scientific Publications, 1997. p. 265-84.

Potischman N, Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Stacewicz M, Jones CJ *et al.* A case-control study of nutrient status and invasive cancer. II. Serologic indicators. *Am J Epidemiol* 1991; 134:1347-55.

Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, Swanson CA, Herrero R, Tenorio F *et al.* The relations between cervical cancer and serological markers of nutritional status. *Nutr Cancer* 1994; 21: 193-01.

Potischman N, Brinton LA. Nutrition and cervical neoplasia. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 113-26.

Quadros CAT, Victora CG, da Costa JS. Coverage and focus of a cervical cancer prevention program in southern Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2004; 16: 223-32.

Rao AV, Rao LG. Carotenoids and human health. *Pharmacol Res* 2007; 207-16.

Resnicow K, Odom E, Wang T, Dudley WN, Mitchell D, Vaughan R *et al.* Validation of three food frequency questionnaire and 24-hour recalls with serum carotenoid levels in a sample of African-American adults. *Am J Epidemiol* 2000; 152:1072-80.

Ribeiro AB, Cardoso MA. Construção de um questionário de frequência alimentar como subsídio para programas de prevenção de doenças crônicas não transmissíveis. *Rev Nutrição* 2002; 15: 201-07.

Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz A, Ferenczy A *et al.* Natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 485-90.

Richardson H, Abrahamowicz A, Tellier PP, Kelsall G, Berger R de, Ferenczy A *et al.* Modifiable risk factors associated with clearance of type-specific cervical human papillomavirus infections in a cohort of university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1149-56.

Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1968; 5: 748-84.

Rodriguez-Amaya DB. Latin American food sources of carotenoids. *Arch Latinoam Nutr* 1999; 49 (Supl 3): S74-84.

Ross AC. Vitamin A and carotenoids. In: Shills ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins R. *Modern Nutrition in health and disease*. 10^a ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.p. 351-75.

Sartorelli DS, Sciarra EC, Franco LJ, Cardoso MA. Beneficial effects of short-term nutritional counselling at the primary health-care level among Brazilian adults. *Public Health Nutr* 2005; 8: 820-25.

Sawaya GF, Brown AD, Washington AG, Garber AM. Current approaches to cervical-cancer screening. *N Engl J Med* 2001; 344: 1603-07.

Schiff MA, Patterson RE, Baumgartner RN, Massuk M, van Asselt-King L, Wheeler CM, Becker TM. Serum carotenoids and risk of cervical intraepithelial neoplasia in southwestern American Indian women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 1219-22.

Schiffman MH, Haley NJ, Felton JS, Andrews AW, Kaslow RA, Lancaster WD *et al.* Biochemical epidemiology of cervical neoplasia: measuring cigarette smoke constituents in the cervix. *Cancer Res* 1987; 47: 3886-88.

Sedjo RL, Papenfuss MR, Craft NE, Giuliano AR. Effect of plasma micronutrients on clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection (United States). *Cancer Causes Control* 2003; 14: 319-26.

Segnan N. Socioeconomic differences in health care socioeconomic status and cancer screening. In: Kogevinas M, Pearce N, Susser M, Boffetta P. Social inequalities and cancer. Lyon: IARC Scientific Publications, 1997. p. 369-76.

Shannon J, Thomas DB, Ray RM, Kestin M, Koetwawang A, Koetwsawang S *et al.* Dietary risk factors for invasive and *in-situ* cervical carcinomas in Bangkok, Thailand. Cancer Causes Control 2002; 13: 691-99.

Siegel EM, Craft NE, Duarte-Franco E, Villa LL, Franco EF, Giuliano AR. Associations between serum carotenoids and tocopherols and type-specific HPV persistence: the Ludwig-McGill cohort study. Int J Cancer 2006; 120: 672-80.

Singer A. The uterine cervix from adolescence to the menopause. Br J Obstet Gynaecol 1975; 82: 81-99.

Smith FR. Etiologic factors in carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol 1931; 21: 18-25.

Smith JS, Bosetti C, Muñoz N, Herrero R, Bosch FX, Eluf-Neto J *et al.* *Chlamydia trachomatis* and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. Int J Cancer 2004; 111:431-39.

Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R *et al.* Human papillomavirus type distribution in invasive cancer and high-grade cervical lesion: a meta-analysis update. Int J Cancer 2007; 121:621-32.

Solomon D. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop, Bethesda, Maryland, EUA. Dezembro 12-13, 1988. J Clin Cytol Cytopathol 1989; 33:567-74.

Sryjänen K, Shabalova I, Petrovichev N, Kozachenko V, Zakharova T, Pajadini J *et al.* Oral contraceptives are not an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia or high-risk human Papillomavirus infection. Anticancer Res 2006; 26: 4729-40.

Stellman SD, Resnicow K. Tobacco smoking, cancer and social class. In: Kogevinas M, Pearce N, Susser M, Boffetta P. Social inequalities and cancer. Lyon: IARC Scientific Publications, 1997. P. 229-50.

Subar AF, Thompson FE, Kipnis V, Midthune D, Hurwitz P, McNutt S *et al*. Comparative validation of the Block, Willett, and National Cancer Institute food frequency questionnaires: the eating at America's table study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 1089-99.

Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nature* 2003; 3: 768-80.

Temmerman M, Tyndall MW, Kidula N, Claeys P, Muchiri L, Quint W. Risk factors for human papillomavirus and cervical precancerous lesions, and the role of concurrent HIV-1 infection. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 65: 171-81.

Thun MJ, Apicella LF, Henley SJ. Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths. Confounding in the courtroom. *JAMA* 2000; 284: 706-12.

Traber MG. Vitamin E. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ. *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.p. 396-11.

Tsuchihashi H, Kigoshi M, Iwatsuki M, Niki E. Action of β -carotene as an antioxidant against lipid peroxidation. *Arch Biochem Biophys* 1995; 323: 137-47.

Vacarella S, Franceschi S, Herrero H, Muñoz N, Snijders PJF, Clifford GM *et al*. Sexual behaviour, condom use, and human papillomavirus pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 326-33.

Vieira EM, Badiani R, Fabbro ALD, Rodrigues Jr AL. Características do uso de métodos anticoncepcionais no Estado de São Paulo. *Rev Saúde Pública* 2001; 36: 263-70.

Vuilleumier JP, Keller HE, Gysel D, Hunziker F. Clinical chemical methods for the routine assessment of the vitamins status in human populations. *Int J Vitam Nutr Res* 1983; 53, 265-72.

Yeo ASS, Schiff MA, Montoya G, Masuk M, van Asselt-King L, Becker TM. Serum micronutrients and cervical dysplasia in southwestern American Indian women. *Nutr Cancer* 2000; 38: 141-50.

Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19.

Wald N, Boreham J, Bailey A. Serum retinol and subsequent risk of cancer. *Br J Cancer* 1986; 54: 957-61.

Walton R. Cervical cancer screening programs. I. Epidemiology and natural history of carcinoma of the cervix. *Can Med Assoc J* 1976; 114:1003-12.

Wei W, Younghee K, Boudreau N. Association of smoking with serum and dietary levels of antioxidants in adults: NHANES III, 1988-1994. *Am J Public Health* 2001; 91: 258-64.

WHO- World Health Organization. Cytological screening in the control of cervical cancer. Report. Geneva; 1988 (WHO-Technical Report Series).

WHO- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report. Geneva; 2000. (WHO-Technical Report Series, 894).

WHO- World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report. Geneva; 2003. (WHO-Technical Report Series, 916).

WHO- World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. Geneva: WHO; 2006.

Wideroff L, Potoschman N, Glass AG, Greer CE, Manos MM, Scott DR *et al.* A nested case-control study of dietary factors and the risk of incident cytological abnormalities of the cervix. *Nutr Cancer* 1998; 30: 130-36.

Willett WC, Howe GR, Kushi LH Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (Supl): S1220-8.

Willett WC. Nutritional Epidemiology. 2^a ed. New York: Oxford Press; 1998.

Willett WC. Diet and cancer. An evolving picture. *JAMA* 2005; 293: 233-34.

Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK *et al.* Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006; 354: 2645-54.

Winkelstein W Jr. Smoking and cancer of the uterine cervix: hypothesis. *Am J Epidemiol* 1977; 106: 257-59.

Winkelstein W. Smoking and cervical cancer-current status: a review, *Am J Epidemiol* 1990; 131: 945-57.

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington (DC); 1997.

Wright TC, Jr. Papillomavirus infection and neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus. In: Franco EL, Monson J (editors). *New developments in cervical cancer screening and prevention*. Oxford: Blackwell Science, 1997, pp:131-43.

Wu K, Schwartz SJ, Platz EA, Clinton SK, Erdman JW, Ferruzzi MG *et al.* Variation in plasma lycopene and specific isomers over time in a cohort of US men. *J Nutr* 2003; 133: 1930-36.

Xi LF, Kiviat NB, Hildesheim A, Galloway D, Wheeler CM, Ho J *et al.* Human papillomavirus type 16 and 18 variants: race-related distribution and persistence. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1045-52.

Zhang P, Omaye S. β -carotene and protein oxidation: effects of ascorbic acid and α -tocopherol. *Toxicology* 2000; 146:67-77.

9 ANEXOS

ANEXO 1. Documento de aprovação do comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo

OLCOEP/171/03

15 de outubro de 2003

Pelo presente, informo que o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo- COEP, analisou protocolo de pesquisa n° 1031, intitulado "CONSUMO ALIMENTAR E NÍVEIS SÉRICOS DE MICRONUTRIENTES: ASSOCIAÇÃO COM LESÕES NEOPLÁSICAS DO COLO UTERINO", apresentado pela pesquisadora Luciana Yuki Termita.

Informo ainda, que o projeto já foi analisado e aprovado por este Comitê em 2002, não havendo modificações relativas ao conteúdo da pesquisa original.

Atenciosamente,

Aracy Wajsbort de Pinho Spínola
Professora Titular

Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da FSP-COEP

ANEXO 2. Termo de consentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O QUE É ESTE ESTUDO ?

O projeto de pesquisa: "FATORES NUTRICIONAIS E ASSOCIAÇÃO COM LESÕES NEOPLÁSICAS DO COLO UTERINO" estudará a associação entre a alimentação e a evolução das lesões do colo uterino. O objetivo principal do estudo será avaliar o consumo alimentar de mulheres durante exame ginecológico realizado em alguns hospitais de São Paulo e verificar se há relação entre dieta e a lesão no colo uterino.

O QUE FAREI NO ESTUDO ?

Será realizada uma entrevista sobre dados pessoais, alimentação e atividade física. O desconforto esperado com sua participação refere-se apenas à coleta de sangue, que será realizado por profissional treinado e com uso de material descartável. Será utilizada para este estudo também amostra de secreção vaginal e resultado de biópsia (caso necessário) do colo uterino, de acordo com os procedimentos de rotina do exame ginecológico.

Sua participação é voluntária no estudo e contribuirá para o conhecimento da relação entre dieta e evolução de lesões do colo uterino, podendo contribuir para recomendações nutricionais de prevenção destas lesões. Caso não queira participar da pesquisa, isto não afetará o atendimento oferecido pelo hospital.

SERÁ QUE TEREI ALGUMA DESPESA ?

Não. Os resultados dos exames de sangue serão enviados **gratuitamente** para o seu endereço residencial, juntamente com orientações sobre alimentação saudável.

QUAIS SÃO OS MEUS DIREITOS ?

Como sua participação é voluntária, você tem o direito de parar de participar em qualquer momento, sem nenhuma penalidade. Você tem o direito de recusar a responder perguntas ou realizar exames.

COMO OS MEUS DADOS SERÃO MANTIDOS CONFIDENCIAIS ?

Para garantir a sua privacidade, seus dados serão identificados por um número. Todas as informações obtidas no questionário e os resultados da análise de sangue serão mantidos em sigilo, garantindo-se confidencialidade dos dados.

O QUE SERÁ FEITO COM AS AMOSTRAS DE SANGUE COLETADAS ?

As amostras de sangue serão processadas e depois transportadas para nossos laboratórios para análise de homocisteína e micronutrientes (ácido fólico, vitaminas B12, B6, carotenóides e retinóides).

DECLARAÇÃO DE CONCORDÂNCIA

Eu compreendi todas as informações apresentadas neste termo de consentimento e dei o meu consentimento para participação no estudo.

Assinatura do participante: _____ - Data: ____/____/____

Impressão datiloscópica (quando se aplicar):

Caso o entrevistador tenha lido a carta para o participante:

Eu li todas as informações para o participante e afirmo que ele compreendeu todas as informações. O participante consentiu livremente em participar do estudo. Assinatura ou marca acima é do participante.

Assinatura do entrevistador: _____ - Data: ____/____/____

Pesquisador Responsável pela pesquisa:

Profa. Dra. Marly Augusto Cardoso

Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo
Av. Dr. Arnaldo, 715 – São Paulo (SP) - Tel: (0**11)3066-7701

ANEXO 3. Questionário

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
Av. Dr. Arnaldo, 715 - CEP: 01246-904 - São Paulo
Fone: 3066 - 7738 / 7705 / 7762 / 7777
Fone/Fax: (011) 3062-6748

PROJETO DE PESQUISA: FATORES NUTRICIONAIS E ASSOCIAÇÃO COM
LESÕES NEOPLÁSICAS DO COLO UTERINO

São Paulo

2003

QUESTIONÁRIO DE TRIAGEM

Data: ____ dia/ ____ mês/ ____ ano

Questionário N°

Data:

Hospital: (1) Leonor Mendes Barros (2) Perola Byngton (3) IBCC (4) Outros: _____ 1.ho

Nome: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____

Tel (____) _____ Tel Residência (____) _____ falar com _____

2. Data Nascimento: ____ dia/ ____ mês/ ____ ano

2. nas

3. Idade atual: _____

3. id

4. A Sra. já teve ou tem alguma das seguintes doenças diagnosticadas por um médico?

a) Diabetes	(1) Sim	(2) Não	4a
b) Distúrbios Endócrinos (doenças da tireoide, Síndrome de Cushing)	(1) Sim	(2) Não	4b
c) Câncer de colo uterino	(1) Sim	(2) Não	4c
d) Câncer de mama	(1) Sim	(2) Não	4d
e) Câncer de endométrio	(1) Sim	(2) Não	4e
f) Câncer de ovário	(1) Sim	(2) Não	4f
g) Câncer de vulva	(1) Sim	(2) Não	4g
h) Câncer de vagina	(1) Sim	(2) Não	4h
i) Outro câncer? Qual:	(1) Sim	(2) Não	4i
j) Outros	(1) Sim	(2) Não	4j

5. A Sra. já fez alguma cirurgia (histerectomia, outras)?

(1) não (2) sim. Qual? _____ (3) Não sabe 5. hi

6. A Sra. está fazendo algum tratamento como radioterapia, quimioterapia ou passou por transplante?

(1) não (2) sim. Qual? _____ Há quanto tempo? _____ 6. tr

(3) não sabe, não informa

7. A Sra. perdeu peso nos últimos 6 meses?

7. Pe

(1) não (2) sim. Quantos kilos? _____ Por quê? _____

(3) não sabe, não informa

8. A Sra. está grávida ou amamentando, inclusive nos últimos 6 meses?

(1) não (2) sim (3) não sabe, não informa 8. aleit

9. A Sra. apresentou hemorragia ou perdeu sangue nos últimos 6 meses?

(1) não (2) sim, sangramento discreto (3) sim, em grande quantidade 9. hem

(3) não sabe, não informa

QUESTIONÁRIO SOBRE ESTILO DE VIDA E HÁBITOS ALIMENTARES

A) DADOS PESSOAIS

Data: ____ dia/ ____ mês/ ____ ano

ID

--	--	--	--

Nome: _____

1. Cor:

(a) Qual é a cor/raça da sua mãe? _____

a) Qual é a cor/raça do seu pai? _____

1.corr

1.corp

Codificar: (1) branco (2) negro (3) mulato (4) índio
 (5) amarelo () outra: _____
 (9) não sabe, não informa

2. Estado civil:

(1) solteira (2) casada/amigada (3) viúva

(4) divorciada/separada (9) não sabe, não informa

2.Civil

3. A Sra estudou na escola?

() Sim. Até que série completou? ____ série, ____ grau

3.esc

(00) não frequentou a escola e **não sabe** ler/escrever.

(98) não frequentou a escola, mas sabe ler/escrever

(99) não sabe, não informa

() Codificar o número total de anos de estudo

4.pro

4. Qual a sua profissão/atividade habitual?

(1) Dona de casa/desempregada

(2) Doméstica/serviços gerais mensalista

(3) Doméstica/serviços gerais diarista

(4) Atividades técnicas administrativas (secretária, vendas, recepção, professora)

(5) Profissional liberal/empresária /profissional de nível superior

() Outra. Qual? _____

5. Qual sua renda familiar aproximada?

R\$ _____ /mês

(0000) não tem renda

(9999) não sabe/não informa

5.r

6. Quantas pessoas moram em sua casa? ____

(99) não sabe, não responde

6.mo

7. Qual é o seu peso habitual? ____ kg

(999) não sabe, não responde

7.p

B) ESTILO DE VIDA

8. A Sra, já fumou **mais de 20 maços de cigarro** (cachimbo ou charuto) **em toda sua vida?**

(1) não (pule para questão 12)

(2) sim e eu fumo atualmente (3) sim, mas parei de fumar

(9) não sabe, não informa

8.fumo

9. Se fuma ou fumou, há quanto tempo fuma/fumou? ____ anos

9.tp

(00) não se aplica (99) não sabe, não informa

10. Quantos cigarros em média a Sra. fuma ou fumava por dia?

a) ____ cigarros b) ____ charutos

10.qde

b) ____ cachimbos

(00) não se aplica (99) não sabe, não informa

11. Se a Sra. parou de fumar, há quanto tempo isso ocorreu? ____ anos

(00) não se aplica (99) não sabe, não informa

11.par

12. Em média, quantas horas a Sra. costuma dormir diariamente? ____ horas

12.sono

(99) não sabe, não informa

13. A Sra. está tomando algum medicamento prescrito pelo médico?

(1) não (2) sim. Qual? _____ (9) não sabe, não informa

13.m

C) HISTÓRIA SEXUAL

14. A Sra. ainda menstrua?

(1) não (pule para a questão 18)

(2) sim (9) não sabe, não informa

14.mst

15. Se a Sra. menstrua, de quanto em quanto tempo fica menstruada?

Regularmente, a cada ____ dias

(00) não menstrua (98) não regular (99) não sabe

15.tms

16. Data da última menstruação: ____ dia/ ____ mês/ ____ ano

(00/00/00) não menstrua

(99/99/99) não sabe, não informa Codificar :

16.dt

17. Quando está menstruada, quantos dias dura sua menstruação?

Regularmente, durante ____ dias

(00) não menstrua

(98) não regular

(99) não sabe, não informa

17.dm

18. A sua primeira menstruação veio com quantos anos?

____ anos

(99) não sabe, não informa

18.ims

19. A Sra. já teve/tem relação sexual?

(1) não (Pule para a questão 23)

(2) sim (9) não sabe, não informa

19.sx

20. Se a Sra. teve ou tem relação sexual, qual foi a idade da primeira relação sexual?

(____) Anos (99) não sabe, não informa (00) não se aplica

20.isx

21. Quantos parceiros sexuais a Sra teve até hoje ?

____ parceiros (99) não sabe, não informa
(00) não se aplica

21.psx

22. Quantos parceiros sexuais teve no último ano?

____ parceiros (99) não sabe, não informa
(00) não se aplica

22.usx

23. A Sra. já esteve grávida?

23.gr

(1) não (pule para a questão 24)
(2) se sim,

(a) Qual a idade de sua primeira gravidez? ____

23a)ldgr

(b) Quantas gestações teve? ____

23b)ngra

(c) Quantos filhos nasceram vivos? ____

23c)NVgra

(d) Quantos perdeu (abortou)? ____

23d)Ab

(e) Qual a idade de sua última gravidez? ____ anos

23e)ldug

Codificar (00) não se aplica (99) não sabe/não informa

24.pil

24. A Sra. usa ou usou anticoncepcional oral?

(1) não (Pule para a questão 27)
(2) sim, **uso atualmente** (pule para a questão 26)
(3) sim, **usei**, mas não uso mais
(9) não sabe, não informa

25. Se a Sra. parou de usar, há quanto tempo parou? ____ meses

(000) não se aplica (999) não sabe, não informa

25.par

26. Se a sra. **USA ou USOU** anticoncepcional oral,

(a) Com quantos anos começou a usar? ____ anos
(99) não sabe, não informa (00) não se aplica

26a)idpil

(b) Por quanto tempo usa/usou? ____ meses
(999) não sabe, não informa (000) não se aplica

26b)tp

(c) Durante o período que usa/usou, **INTERROMPEU** o uso alguma vez?
(1) não (2) sim (9) não sabe, não informa (0) Não se aplica

26c)i

(d) Se parou de usar, por quanto tempo parou? ____ meses
(999) não sabe, não informa (000) não se aplica

26d)p

(e) Tempo total que usou ou usa anticoncepcional: ____ meses
(999) não sabe/não informa (000) não se aplica

26e)t

① (somar a quantidade de anos que tomou e subtrair o período em que não utilizou).

27. A sra. usa algum outro método anticoncepcional?

- (1) não
 (2) sim, camisinha
 (3) sim, anticoncepcional injetável ou anel vaginal
 (4) sim, DIU, T de cobre, 7 de cobre, *Multiload*
 (5) sim, esterelização tubariana, laqueadura
 (6) espermicida
 (7) coito interrompido
 (8) método da tabelinha
 (9) não sabe, não informa
 (10) esterelização do parceiro
 (____) sim, outro. Qual? _____
 (____) sim, associa vários (juntar os números das opções em ordem crescente).
 ⓐ Caso utilize apenas um método, colocar um zero na frente do número.

27. antic

28. Já fez Papanicolau?

- (1) não (pule para a questão 30)
 (2) sim (9) não sabe, não informa

28. papa

29. Se já fez Papanicolau:

- (a) Quantas vezes na vida? _____
 (b) Qual o último exame? Há _____ meses

29 a)Npapa
 29 b)últpap

ⓐ Codificar como (99) não sabe, não informa (00) não se aplica

30. Já fez cauterização?

- (1) não (2) sim (9) não sabe, não informa

30. caut

D) ATIVIDADE FÍSICA

31. Com que frequência (diária ou semanal) a Sra costuma realizar as atividades relacionadas abaixo?

Atividades	Frequência	Unidade de Tempo	Duração em minutos	Carga horária/seman
Esportes (voley, basquete, natação, futebol, etc.)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S		
Exercícios físicos (ginástica, hidroginástica, musculação, bicicleta).	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S		
Caminhada ou corrida leve por pelo menos 30 minutos	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S		
Jardinagem	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S		
Atividades domésticas (compras, lavar e passar roupas, cozinhar,	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S		
Trabalho pesado (carregar peso, faxineira, etc.)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S		
Trabalho leve (escritório, balconista, professora, estudante,	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S		

Atividades	Frequência	Unidade de Tempo	Duração em minutos	Carga horária/seman
Cuidar de crianças menores de 5 anos	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S		
Subir e/ou descer escadas pelo menos 10 degraus	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S		
Assistir TV	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S		
Bordados, baralho, lendo, ouvindo músicas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S		

E) NUTRIÇÃO

1. Idade atual: _____ anos

1. idade

2. Você mudou seus hábitos alimentares recentemente ou está fazendo dieta para emagrecer ou por qualquer outro motivo ?

- (1) Não
 (2) sim, para perda de peso
 (3) sim, por orientação médica
 (4) sim, para redução de colesterol
 (5) sim, para redução de sal
 (6) sim, dieta vegetariana/redução de carnes
 (7) sim, para ganho de peso
 (9) não sabe, não informa
 (____) outro motivo _____

2. dieta

① Caso aponte apenas uma das razões, colocar um zero na frente do número

3. Tomou VITAMINA/MINERAL no último ano? Se não, pule para a questão 6.

(1) não (2) sim, regularmente (3) sim, não regularmente (9) não sabe, não informa

3. vit

4. Se tomou regularmente VITAMINA/MINERAL, quantos comprimidos? Se não, pule para a questão 6

		UNIDADE										Por quanto tempo?													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	<1ano	1-2	3-5	6-9	+10anos					
Vitamina A	Não (00) O	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	<1ano	1-2	3-5	6-9	+10anos					
		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	1	2	3	4	5					
Vitamina E	Não (00) O	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	<1ano	1-2	3-5	6-9	+10anos					
		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	1	2	3	4	5					
Vitamina C	Não (00) O	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	1ano	1-2	3-5	6-9	+10anos					
		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	1	2	3	4	5					
Ácido fólico	Não (00) O	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	<1ano	1-2	3-5	6-9	+10anos					
		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	1	2	3	4	5					
Complexo B	Não (00) O	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	<1ano	1-2	3-5	6-9	+10anos					
		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	1	2	3	4	5					

5. Se tomou VITAMINA E ou C, qual a unidade ou mg/COMPRIMIDO?

Vitamina E: (1) 100 (2) 200 (3) 400 (4) 1000 (9) não sabe (0) não se aplica

5.vit E

Vitamina C: (1) 100 (2) 250 (3) 500 (4) 1000 (9) não sabe (0) não se aplica

5.vit C

6. A Sra toma regularmente algum dos seguintes nutrientes?

(1) Não/Não sabe (2) Zinco (3) Ferro (4) Selênio (5) Beta-caroteno

6.nutri

() Outros _____

7. As questões seguintes relacionam-se ao seu hábito alimentar usual no período um mês. Para cada quadro, responda por favor a frequência que melhor descreva **QUANTAS VEZES** você costuma comer cada item e a respectiva **UNIDADE DE TEMPO** (se por dia, por semana, mês ou no ano). Depois, responda qual a sua **PORÇÃO INDIVIDUAL USUAL** em relação à porção média indicada. Muitos grupos de alimentos incluem exemplos. Eles são sugestões e você pode não consumir todos os itens indicados.

GRUPO DO LEITE E DERIVADOS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO	CODIF.
Leite integral	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 copo peq (150 ml)	P M G E	_____
Leite semi-desnatado	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 copo peq (150 ml)	P M G E	_____
Leite desnatado	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 copo peq (150 ml)	P M G E	_____
Iogurte natural	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 copo (200 ml)	P M G E	_____
Iogurte "com frutas"	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 copo (200 ml)	P M G E	_____
Queijo fresco ou ricota	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 fatia (30 g)	P M G E	_____
Queijos amarelos (mussarela, prato, gorgonzola)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 fatia (20 g)	P M G E	_____
GRUPO DOS PÃES E CEREAIS MATINAIS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO	CODIF.
Pão francês, forma	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 unidade pão francês ou 2 fatias pão de forma	P M G E	_____
Pão integral, centeio	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	2 fatias (50 g)	P M G E	_____
Pão doce, pão de queijo, outros	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	2 unid. peq. (40g)	P M G E	_____
Biscoitos ou torradas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	3 unid. (21 g)	P M G E	_____
Requeijão	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 colh. Sobr. (20 g)	P M G E	_____
Margarina <i>light</i>	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 pla de faca 2,5 g em cada fatia	P M G E	_____

GRUPO DOS PÃES E CEREIAIS MATINAIS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO	CODIF.
Margarina comum	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 pta de faca 2,5 g em cada fatia	P M G E	_____
Manteiga	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	2 plas de faca (5 g)	P M G E	_____
Gelêia ou mel	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 colh. sopa (15g)	P M G E	_____
Aveia, granóla e outros	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	3 colh. sopa (26 g)	P M G E	_____
CEREIAIS, TUBÉRCULOS E MASSAS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO	CODIF.
Aroz branco	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 esc (77,5 g)	P M G E	_____
Batata, mandioca fritas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	2 colh. sopa (50 g)	P M G E	_____
Batata, mandioca, outros cozidos ou assados	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 unid (70 g)	P M G E	_____
Batata doce ou abóbora	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 unid. (70 g)	P M G E	_____
Massas (macarrão, pizza)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 prato sobr. (95 g)	P M G E	_____
Salgados e tortas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 unid gde (110g)	P M G E	_____
Farofa, farinha de milho, polenta, cuscus	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	2 colh. Sopa (25 g)	P M G E	_____
GRUPO DAS FRUTAS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO	CODIF.
Laranja, mexerica, pokan	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 unid (180g)	P M G E	_____
Banana	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 unid (60 g)	P M G E	_____
Maçã, pêra	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 unid peq (80 g)	P M G E	_____
Mamão papaya ou formosa	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	½ unid (155 g) ou 1 fatia média	P M G E	_____
Melancia, melão	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 fatia média (90 g)	P M G E	_____
Uva/abacaxi/goiaba na época	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 cacho peq ou 1 unid	P M G E	_____
Abacate na época	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 xíc chá (130 g)	P M G E	_____
Manga, caqui, na época	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	4 ped (100 g) ou ½ unidade grande	P M G E	_____
Outras frutas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 unid (60 g)	P M G E	_____
Suco de laranja natural	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 copo (200 ml)	P M G E	_____
Suco de outras frutas natural	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 copo (200 ml)	P M G E	_____

GRUPO DAS LEGUMINOSAS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO	CODIF.
Feijão roxo, carioca	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 concha (110 g)	P M G E	_____
Ervilha, lentilha, outros	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 ½ colh. sopa (30g)	P M G E	_____
Feijoadada	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 concha ch (225 g)	P M G E	_____
GRUPO DE VERDURAS/ LEGUMES	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO	CODIF.
Alface, escarola, agrião, rúcula, almeirão, chicória	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	3 folhas (30 g)	P M G E	_____
Repolho/acetga/couve-flor	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	3 colh. sopa (45g)	P M G E	_____
Couve/bróccolos/espinafre	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	3 colh. sopa (45g)	P M G E	_____
Cenoura	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	2 colh sopa (25g)	P M G E	_____
Tomate	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 un peq (50 g)	P M G E	_____
Berinjela	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	2 colh. sopa (50 g)	P M G E	_____
Beterraba, vagem, chuchu, abobrinha, milho	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	2 colh. sopa (40g)	P M G E	_____
Salada de maionese	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 pires (90 g)	P M G E	_____
Sopas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 prato fundo(520g)	P M G E	_____
GRUPO DAS CARNES E OVOS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO	CODIF.
Carne bovina	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 bife med. (100 g)	P M G E	_____
Carne de porco	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 unidade (165 g)	P M G E	_____
Bacon, toucinho, torresmo, pururuca	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 fatia média (16g)	P M G E	_____
Carne de frango, <i>chester</i> , peru, outras aves	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 filé (100g)	P M G E	_____
Peixes	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 filé (130g)	P M G E	_____
Miúdos, dobradinha (fígado, moela, coração)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	2 pedaços (100 g)	P M G E	_____
Camarão, frutos do mar	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 esc (120 g)	P M G E	_____
Lingüiça, salsicha	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 unid (60 g)	P M G E	_____
Presunto, mortadela, outros frios	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 ½ fatia (22 g)	P M G E	_____
Ovos	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 unid (50 g)	P M G E	_____

GRUPO DAS BEBIDAS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO	CODIF.
Café	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	½ copo peq (75ml)	P M G E	_____
Açúcar no café	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 colh. sop ch (29g)	P M G E	_____
Adoçante no café	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	3,4 gotas ou 1 envelope (0,8 g)	P M G E	_____
Chá preto ou mate	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 xic (200 ml)	P M G E	_____
Chá de ervas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 xic (200 ml)	P M G E	_____
Água	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 copo (200 ml)	P M G E	_____
Cerveja	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 lata (350 ml)	P M G E	_____
Pinga, destilados	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	68 ml ou 1,5 dose	P M G E	_____
Vinho	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	2 cálices (100 ml)	P M G E	_____
Sucos artificiais	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 copo gde (300 ml)	P M G E	_____
Refrigerante diet ou light	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 copo gde (300 ml)	P M G E	_____
Refrigerante normal	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 copo gde (300 ml)	P M G E	_____
GRUPO DE DOCES E MISCELÂNEAS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO	CODIF.
Bolo, tortas, pavês	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 fatia (100g)	P M G E	_____
Chocolates, brigadeiro	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	2 unid./1 peq (30 g)	P M G E	_____
Sorvetes, milk-shake	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 unid (80 g)	P M G E	_____
Pudins, doces com leite	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 unid (100 g)	P M G E	_____
Doces de frutas concentrado, calda	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 colh sop (30 g) ou ½ unidade	P M G E	_____
Castanhas e oleaginosas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	½ xícara chá (50 g)	P M G E	_____
Pipoca, Chips, outros	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	½ pacote (50 g)	P M G E	_____

QUESTÃO	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	CODIFIC
Com que frequência a Sra. usa gordura ou óleo no preparo de suas refeições?	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	_____
Quantas porções de vegetais (verduras e legumes) a Sra. costuma comer, sem incluir saladas ou batatas?	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	_____

QUESTÃO	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	CODIFIC
Quantas porções de frutas a Sra. costuma comer, sem incluir sucos de frutas?	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	_____

6. Por favor, informe qualquer outro alimento ou preparação importante que a Sra costuma comer ou beber pelo menos UMA VEZ POR SEMANA que não tenha sido citado aqui (p. ex.: outros tipos de carnes, receitas caseiras, creme de leite, *chantilly*, leite condensado, gelatina e outros doces, risoto etc).

ALIMENTO	FREQUÊNCIA POR SEMANA	QUANTIDADE CONSUMIDA	COD	CONS
			_____	_____
			_____	_____
			_____	_____

7. Quantas refeições a Sra faz por dia? _____

7.ref

8. Quantas refeições a Sra faz fora de casa, por semana? _____

8.rfo

9. Em que local você costuma fazer as suas refeições fora de casa?

9.lofo

- (1) restaurantes (2) lanches rápidos (3) marmitta (4) outro (5) não faz (6) serviço
(9) não sabe, não informa

① Caso tenha apenas um local de refeição, colocar zero antes da opção.

10. Que tipo de ÓLEO/GORDURA a Sra costuma usar no COZIMENTO/PREPARO de refeições?

- (0) não usa (1) margarina (2) manteiga (3) azeite de oliva
(4) óleo soja/milho/outros (5) bacon (6) banha
(9) não sabe/não cozinha

10.coz

① Caso tenha apenas um tipo de óleo, colocar zero antes da opção.

11. Que tipo de ÓLEO a Sra costuma usar em saladas?

- (0) não usa (1) azeite de oliva (2) óleo soja/milho
(3) óleo de girassol/canola (9) não sabe/não cozinha

11.salad

① caso tenha apenas um tipo de óleo, colocar zero antes da opção.

12. Quando a Sra come carne de boi/vaca ou de porco, você costuma comer a gordura visível?

- (1) nunca/raramente (2) algumas vezes
(3) sempre (9) não sabe, não informa

12.gord

13. Quando a Sra. come carne de frango, você costuma comer a pele?

- (1) nunca/raramente (2) algumas vezes
(3) sempre (9) não sabe, não informa

13. pele

14. Quando o Sra. come queijo/requeijão, iogurte/sorvete e maionese/molhos para salada, com que frequência esses alimentos são do tipo *light*?

a) Queijo/requeijão

- (1) sempre (2) algumas vezes
(3) raramente ou não come (9) não sabe, não informa

17 a) qjo

b) Iogurte/sorvete

- (1) sempre (2) algumas vezes
(3) raramente ou não come (9) não sabe, não informa

17 b) igte

c) Maionese/molhos

- (1) sempre (2) algumas vezes
(3) raramente ou não come (9) não sabe, não informa

17c) maio

G) DADOS CLÍNICOS

1. Peso: _____ Kg

1. Peso

2. Estatura: _____ cm

2. estat

3. A Sra. já teve alguma destas infecções vaginais ou doenças sexualmente transmissíveis (DST)?

Doença	(1) não	(2) Sim, tive nos últimos 7 dias	(3) Sim, algumas vezes no último ano	(4) Sim, há alguns anos	(5) Sim, há mais de 5 anos	(9) Não sabe, não informa	
3a) Sífilis, cancro duro ou protossifiloma							3a) sif <input type="text"/>
3b) Gonorréia							3b)go <input type="text"/>
3c) Cancro mole							3c)cm <input type="text"/>
3d) Donovanose ou granuloma venéreo							3d)do <input type="text"/>
3e) Mula, Bubão, linfogranuloma venéreo ou <i>Chlamydia trachomatis</i>							3e)linf <input type="text"/>
3f) Crista de galo ou condiloma acuminado							3f)cris <input type="text"/>
3g) Herpes genital tipo II							3g)hs <input type="text"/>
3h) DST, mas não sabe informar o tipo da infecção vaginal							3h)dst <input type="text"/>

FICHA BIOQUÍMICA	
Questionário Nº _____	ID <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>
Hospital: (1) Leonor Mendes Barros (2) Perola Byington (3) IBCC (4) Outros: _____	
1. hosp <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>	
Nome: _____	
2. Data: ____ dia/ ____ mês/ ____ ano	2. datacole <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>
Horário da coleta: ____ h ____	
3. A Sra. está tomando algum medicamento prescrito pelo médico?	3. Med <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>
(1) não (2) sim. Qual? _____ (3) não sabe, não informa	3. Tpo <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>
4. A Sra. consumiu bebida alcoólica no dia anterior?	4. alc <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>
(1) não (2) sim (3) não sabe, não informa	
5. Que dia/horário a Sra. comeu ou bebeu algo pela última vez?	
5 a) Água: ____ / ____ h ____ (Subtrair o horário da última água do horário da coleta de sangue)	5 a) ág <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>
5 b) Alimento: ____ / ____ h ____ (Subtrair o horário do último alimento do horário da coleta de sangue)	5 b) ali <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>
EXAMES BIOQUÍMICOS:	
6) Colesterol total: _____	6) colest <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>
7) Triglicerídeos: _____	7) triglic <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>
8) Vitamina B6: _____	8) B6 <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>
9) Vitamina B12: _____	9) B12 <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>
10) Ácido fólico: _____	10) Folic <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>
11) Homocisteína: _____	11) Hom <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>
Observações:	