Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Fatores dietéticos e persistência da infecção por
HPV em homens**

Raíssa do Vale Cardoso Lopes

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Nutrição em
Saúde Pública para obtenção do título
de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Nutrição em
Saúde Pública

Orientadora: Prof^a. Assoc. Regina Mara
Fisberg

SÃO PAULO
2015

Fatores dietéticos e persistência da infecção por HPV em homens

Raíssa do Vale Cardoso Lopes

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Nutrição em Saúde Pública

Orientadora: Prof^a. Assoc. Regina Mara Fisberg

SÃO PAULO
2015

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 dissertação.

*À minha família, parte fundamental do
que hoje sou, e a quem sempre
dedicarei cada sucesso em minha
jornada.*

Agradecimentos

À Regina Mara Fisberg, minha querida e carismática orientadora. Agradeço pela competência, confiança e carinho desde os tempos de Iniciação Científica.

Às integrantes da banca examinadora pela disponibilidade e, sobretudo, pelas valiosas contribuições.

À Dra. Luisa L. Villa e à Maria Luiza Baggio (Iza), pela confiança, incentivo e disposição em dar todo o suporte necessário.

À Juliana Teixeira, minha parceira em todo este trabalho, por toda a ajuda e paciência.

À Profa. Dirce Marchioni, por todas as sugestões e contribuições.

À todos da equipe do Estudo HIM pela dedicação na coleta de dados.

Aos queridíssimos e especiais membros do Grupo de Avaliação do Consumo Alimentar (GAC-USP), pela convivência, amizade e colaboração que tornaram esse período muito mais agradável.

À minha família, essencial e insubstituível; meus pais, Ana Celina e Ralph, minha irmã Tássia (e marido) e minha tia Ignêz, pelo apoio e amor incondicionais.

Ao meu amado namorado, Yuri, pela compreensão, incentivo e apoio em todos os momentos.

Às minhas amigas e amigos, de perto e de longe, pelo carinho e compreensão.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- CAPES pela concessão da bolsa de mestrado.

A todos que de alguma forma fizeram parte do meu caminho e contribuíram para que eu chegasse até aqui.

*O que vale na vida não é o ponto de partida
e sim a caminhada.
Caminhando e semeando, no fim terás o que colher.*

Cora Coralina

RESUMO

Lopes, RVC. Fatores dietéticos e persistência da infecção por HPV em homens. [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: Entre as doenças sexualmente transmissíveis (DST), infecções por papilomavírus humano (HPV) são muito comuns. Apesar de frequentemente transitória, quando há persistência da infecção podem surgir lesões que, se não tratadas, podem progredir para o câncer. A disseminação do HPV tende a ser universal entre indivíduos sexualmente ativos, sendo que o homem, além do risco de câncer anal, peniano e da orofaringe, pode ser importante propagador do vírus entre mulheres. No entanto, pouco se sabe a respeito da prevalência, incidência e remissão de infecções por HPV em homens. Os alimentos e nutrientes poderiam influenciar a progressão do câncer afetando a susceptibilidade à infecção, alterando o estado nutricional, atuando na probabilidade da infecção se tornar persistente e na progressão a lesões neoplásicas, além de alterar a estabilidade e reparo do DNA. **Objetivo:** Investigar a relação entre nutrientes selecionados e a infecção persistente por HPV em homens. **Métodos:** Foram utilizados dados secundários de 1248 indivíduos de 18 a 70 anos e que responderam a um Questionário de Frequência Alimentar (QFA), obtidos da coorte brasileira de estudo sobre HPV em homens. O QFA foi desenvolvido e validado para a população do estudo, e posteriormente seus dados foram calibrados e ajustados pela energia. Por meio do teste U de Mann-Whitney foram avaliadas diferenças nas medianas de ingestão dos nutrientes entre grupos com e sem infecção persistente por HPV oncogênico e não-oncogênico, e realizado teste de tendência. A associação entre os nutrientes e o HPV persistente foi testada por regressão logística. **Resultados:** Dos 1248 participantes analisados, 1211 (97,0%) apresentaram infecção por HPV e 781 (62,6%) apresentaram infecção persistente por HPV, sendo que 458 (36,7%) tinham infecção persistente por HPV oncogênico e 636 (51,0%) por HPV não-oncogênico. Para o HPV oncogênico, o grupo sem infecção persistente apresentou maior mediana de ingestão de retinol ($p=0,008$), vitamina A ($p<0,001$) e folato (DFE) ($p=0,003$), além de menor

mediana de ingestão de energia ($p=0,005$) e licopeno ($p=0,008$). Não houve associação significativa entre os nutrientes selecionados e o HPV persistente oncogênico. Já para o HPV persistente não-oncogênico, a vitamina B12 apresentou associação inversa estatisticamente significativa (p de tendência= $0,003$). **Conclusão:** Não houve associação entre ingestão de nutrientes e infecção persistente por HPV oncogênico; e apenas a vitamina B12 mostrou-se inversamente associada com a persistência da infecção por HPV não-oncogênico.

Descritores: Dieta; HPV; Homens; Consumo alimentar; Questionário de Frequência Alimentar.

ABSTRACT

Lopes, RVC. Fatores dietéticos e persistência da infecção por HPV em homens/Dietary factors and persistence of HPV infection in men [Dissertation]. São Paulo (BR): Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2015.

Background: HPV infections are the most common among sexually transmitted diseases. Although most frequently transitory, persistent oncogenic-type HPV infection may progress to a precursor lesion and, if not correctly treated, to cancer. The dissemination of HPV tends to be universal in sexually active individuals. Men, besides being in risk to cancer, in special penile and anal cancer, can be the spreader of this virus to women, contributing to the infection, and hence the cervical cancer. However, little is known about this infection in men. Some studies discuss the possible relation between diet and the risk of HPV and the role of food in persistent infections. Food and nutrients could influence carcinogenesis process by affecting nutritional status, susceptibility to infection and by acting in the probability of infection turning persistent and progressing to neoplastic lesions, besides altering DNA repair and stability.

Objective: Investigate the relation of selected nutrients and HPV persistent infection in men of São Paulo, Brazil. **Methods:** The study population consisted of 1,248 men from the Brazilian cohort of HIM study, aged from 18 to 70 years old, whose answered a quantitative food frequency questionnaire (FFQ) in the baseline. The FFQ was developed and validated for the study population and afterwards calibrated and energy-adjusted. The U Mann-Whitney test was used to assess differences in the medians of nutrient intake between men with persistent and non-persistent infection. The association of dietary intake and persistent HPV infection was assessed in multivariate logistic models. Two independent multivariate logistic regression models were developed, one for oncogenic HPV persistent infection and other for nononcogenic HPV persistent infection. By treating categorical nutrient variables as continuous, it was possible to perform tests for trends. **Results:** Of 1248 participants analyzed, 1211 (97,0%) presented HPV infection and 781 (62,6%) presented persistent HPV infection, whereas 458 (36,7%) showed persistent infection by oncogenic

type and 636 (51,0%) by nononcogenic type. For oncogenic type, the group with non-persistent infection had higher medians of retinol ($p=0,008$), vitamin A ($p<0,001$) and folate (DFE) ($p=0,003$), besides lower medians of energy ($p=0,005$) and lycopene ($p=0,008$). There was no significant association between selected nutrients and persistent oncogenic HPV infection. For nononcogenic persistent infections, only vitamin B12 was significantly associated ($p=0,003$, test for trend). **Conclusion:** No association was found between dietary intake and persistent oncogenic-type HPV infection. For nononcogenic persistent infections, only vitamin B12 was inversely associated.

Keywords: Diet, HPV, Men, Dietary intake, Food Frequency Questionnaire.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 PAPILOMAVÍRUS HUMANO	15
1.2 FATORES DIETÉTICOS E INFECÇÃO POR HPV	17
2. JUSTIFICATIVA	19
3. OBJETIVOS	20
4. MÉTODOS	20
4.1 ANTECEDENTES: ESTUDO HIM	20
4.2 INQUÉRITOS ALIMENTARES	22
4.3 CALIBRAÇÃO DAS MEDIDAS DO QQFA	23
4.4 DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DOS MANUSCRITOS	24
5. ASPECTOS ÉTICOS	24
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
6.1 PRIMEIRO ARTIGO	25
6.2 SEGUNDO ARTIGO	40
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
8. REFERÊNCIAS	61
ANEXOS	65
ANEXO 1 – Questionário Quantitativo de Frequência Alimentar	66
ANEXO 2 – Recordatório de 24h	71
ANEXO 3 – Manual de Preenchimento do QQFA	72
ANEXO 4 – Manual de Preenchimento do R24h	75

ANEXO 5 – Diferenças relativas entre as porções padronizadas do QFA e as obtidas a partir dos R24h_____	78
ANEXO 6 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido_____	82
ANEXO 7 - Parecer do Comitê de Ética_____	96
CURRÍCULO LATTES _____	98

Lista de tabelas

Primeiro manuscrito:

Tabela 1: Média e desvio padrão dos nutrientes e coeficientes entre os métodos testados e o método de referência. São Paulo, 2015.

Segundo manuscrito:

Tabela 1: *Distribution of median intake of nutrients according to demographic and lifestyle variables. São Paulo, 2015.*

Tabela 2: *Median values of nutrient intake, by human papillomavirus (HPV) infection status. São Paulo, 2015.*

Tabela 3: *Association between energy-adjusted dietary intake and persistent HPV. São Paulo, 2015.*

Lista de figuras

Primeiro manuscrito:

Figura 1: Distribuição de energia e nutrientes segundo R24h, QFA PR24h, QFA PP calibrado e QFA PR24h calibrado. São Paulo, 2015.

Segundo manuscrito:

Figura 1: *Selection of sample for statistical analysis. São Paulo, 2015.*

Siglas Utilizadas

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CNPq - Conselho Nacional de Pesquisa

CRT-DST/AIDS - Centro de Referência e Treinamento em DST/AIDS

DFE - Equivalentes dietéticos de folato

DP - Desvio Padrão

DST - Doença Sexualmente Transmissível

FFQ – *Food Frequency Questionnaire*

g - gramas

FSP - Faculdade de Saúde Pública

HIM - *HPV Infection in Men*

HPV – *Human Papillomavirus* - Papilomavirus Humano

IC95% - Intervalo de 95% de confiança

IMC - Índice de Massa Corporal

ISA-SP - Inquérito de Saúde do Estado de São Paulo

kcal – quilocaloria

mg - miligrama

NDSR - *Nutrition Data System for Research*

NIH - *National Institute of Health*

OR - *Odds ratio*

QFA - Questionário de frequência alimentar

QFFQ – *Quantitative Food Frequency Questionnaire*

QQFA - Questionário quantitativo de frequência alimentar

R24h - Recordatório de 24 horas

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

USDA - *United States Department of Agriculture*

USP - Universidade de São Paulo

WHO - *World Health Organization*

µg – micrograma

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação está estruturada em formato de artigo científico, sob o respaldo das diretrizes promulgadas pela Comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo em sua sessão 9ª/2008 de 05/06/2008, e atende às normas de apresentação das dissertações contidas no Guia de Apresentação de Teses desta instituição.

A dissertação está organizada nas seguintes seções: (1) *Introdução*, que aborda o conhecimento existente sobre o papel da nutrição, seja na forma de alimentos ou nutrientes, na infecção por HPV e doenças correlatas e, por fim, um resumo sobre o Papilomavírus; (2) *Objetivos e Justificativa*, em que são descritos os propósitos do estudo e destacada a relevância da investigação; (3) *Métodos, Resultados e Discussão*, que inclui os dois manuscritos desenvolvidos e (4) *Considerações Finais*, que sumariza os principais achados do estudo.

1. INTRODUÇÃO

Entre as doenças sexualmente transmissíveis (DST), as infecções por papilomavírus humano (HPV) são as mais comuns no mundo (TROITTIER, 2006; GIULIANO, 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Mesmo que muito frequentes, são, em geral, transitórias, e se resolvem espontaneamente pelo sistema imunológico na maioria dos casos (STANLEY, 2008, WILLIAMS et al., 2011; WHO, 2014). Porém, nos casos em que há persistência da infecção pode ocorrer o surgimento de lesões precursoras que, quando não identificadas e tratadas, podem progredir para o câncer em ambos os sexos (WHO, 2014). Dos mais de 100 tipos de HPV existentes, ao menos 13 são considerados oncogênicos e, dentre estes, os tipos 16 e 18 estão presentes em 70% dos casos de câncer do colo de útero em todo o mundo (BRUNI et al; 2014; INCA, 2015; WHO, 2015). Virtualmente todos os casos de câncer cervical têm ligação com infecção por HPV (WHO, 2015). Em 2012, registraram-se cerca de 528.000 novos casos de câncer cervical e 266.000 mortes em todo o mundo, especialmente nos países em desenvolvimento (WHO, 2015). Em 2015, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima o surgimento de 15 mil novos casos da doença no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015a).

O HPV também está relacionado com o desenvolvimento de outros tipos de câncer, como o anogenital e de cabeça e pescoço, além de causar lesões genitais em ambos os sexos (GIULIANO et al, 2008; WILLIAMS et al., 2011; IARC, 2012). Evidências de um estudo de PASCUAL et al. (2007) demonstram que entre homens com câncer peniano, o HPV esteve presente em 77,5% dos casos, sendo os tipos 16 e 18 presentes em 84,2% e 10,5% dos casos, respectivamente. Estima-se, ainda, que os tipos 16 e 18 sejam responsáveis por 90% dos casos de câncer anal (WHO, 2014). Entre os tipos não-oncogênicos de HPV, o 6 e o 11 estão presentes em 90% dos casos de verrugas genitais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015b; INCA, 2015)

Estima-se que entre 25% e 50% da população feminina e por volta de 50% da população masculina mundial tenha alguma infecção por HPV (INCA, 2015), e que cerca de 80% das pessoas adquiram algum tipo de HPV em

algum momento da vida (INCT-HPV, 2013). No Brasil, acredita-se que existam cerca de 10 milhões de pessoas contaminadas pelo HPV (GIRALDO et al., 2008; INCT-HPV, 2013) e, a cada ano, 685,4 mil novas pessoas são infectadas por algum tipo do vírus (BRASIL, 2014).

A disseminação do HPV tende a ser universal entre os indivíduos sexualmente ativos, sendo que o homem, além do risco de câncer anal, peniano e da orofaringe, pode ser um importante fator propagador desse vírus entre as mulheres, contribuindo para a infecção e subsequente doença cervical (MAUCORT-BOULCH et al., 2008; GIULIANO et al., 2011). Mundialmente, a prevalência de infecção por HPV em homens, predominantemente heterossexuais, varia entre 10% a aproximadamente 72%, sendo mais comuns as infecções no pênis e no escroto (GIULIANO, 2007). Em uma coorte com homens brasileiros, americanos e mexicanos, a prevalência geral de infecção por HPV foi de 65,2%, sendo que o Brasil apresentou a maior prevalência entre os três países (72,3%), além do maior percentual de participantes com múltiplas infecções simultâneas por HPV (36,2%) (GIULIANO et al, 2008).

Embora a infecção se dê igualmente em homens e mulheres, a evolução, a manifestação e o tratamento são diferentes entre os sexos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). No entanto, pouco se sabe a respeito da prevalência, incidência e remissão de infecções por HPV em homens (GIULIANO et al., 2011; IARC, 2012), o que dificulta o controle da infecção tanto no sexo masculino quanto no feminino.

1.1 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (*HUMAN PAPILLOMAVIRUS* - HPV)

O papilomavírus humano é um vírus pequeno, não-envelopado, com ácido nucleico constituído de DNA com dupla fita circular, e pertencente à família dos *Papillomaviridae* (IARC 2012). Dos mais de 100 tipos de HPV atualmente conhecidos, aproximadamente 40 afetam a região anogenital humana (BERNARD et al, 2010).

O genoma viral é formado por cerca de 8000 pares de bases e pode ser dividido em três regiões: a região LCR (*long control region* – região de controle de expressão) e as regiões codificantes E (*early* - precoce) e L (*late* - tardio), que regulam a expressão viral e a replicação do genoma. (IARC, 2012; TORRENTE, 2010). A região E é responsável por codificar as proteínas E1, E2, E4, E5 e E7; enquanto a região L codifica as proteínas L1 e L2. As proteínas E6, E7, e em menor grau a E5, são oncoproteínas reconhecidas, responsáveis pela inativação de supressores tumorais e pela criação de um ambiente permissivo para a replicação do DNA viral (STANLEY, 2008; DI DOMENICO et al, 2012; IARC, 2012).

O vírus tem predileção pelos epitélios cutâneo e mucoso, e pode ser classificado em dois grupos – baixo-risco, que causam predominantemente lesões benignas, como verrugas cutâneas e anogenitais; e alto-risco, associados com transformações malignas e consequentes neoplasias (STANLEY, 2008; CASTELSAGUE, 2008).

A infecção por HPV começa no epitélio basal, onde a infecção está em fase latente e o genoma viral é mantido em baixo número de cópias, sem produção de vírions. Na camada superior, conforme as células filhas se movem em direção à superfície e sofrem diferenciação, a replicação vegetativa do genoma viral é coordenada com a expressão de capsídios proteicos, de modo a formar partículas virais. Por fim, as novas partículas virais são liberadas nas camadas mais externas para encontrar novas células hospedeiras (MOODY & LAIMIN, 2010; DI DOMENICO et al, 2012).

A fim de evitar a vigilância do sistema imunológico do hospedeiro, o HPV utiliza mecanismos específicos que incluem a infecção de células em diferenciação, ausência de apoptose, inibição de citocinas e da expressão do interferon- α e de importantes moléculas envolvidas na ativação do sistema imune (WILLIAMS, 2011; CHAVES, 2012); ainda assim, a maior parte das infecções são eventualmente resolvidas. Quando o sistema imune falha em resolver a infecção, especialmente quando esta se torna persistente, pode

ocorrer, em alguns anos, o desenvolvimento do processo de carcinogênese. (DI DOMENICO et al, 2012).

1.2 FATORES DIETÉTICOS E INFECÇÃO POR HPV

Entre os fatores nos quais alimentos e nutrientes poderiam influenciar a infecção e persistência da infecção por HPV e a possível progressão ao câncer estão os dietéticos afetando a susceptibilidade à infecção, a infecção alterando o estado nutricional, a dieta atuando na probabilidade da infecção se tornar persistente e na progressão da infecção persistente a lesões neoplásicas, além de fatores dietéticos com capacidade de alterar a estabilidade e reparação do DNA (GIULIANO et al., 2003; WCRF, 2007).

Sabe-se que o estado nutricional inadequado pode levar a imunodeficiências ou ao aumento da susceptibilidade a infecções (WCRF, 2007). Deficiências de vitaminas e minerais, entre outros nutrientes, podem levar a danos no DNA e ao sistema imunológico, alterações genéticas permanentes, e por consequência, a um risco aumentado de infecção e ocorrência de câncer (CHIH et al., 2013). Nesse sentido, estudos indicam que o folato, as vitaminas A, C e E e o metabólito ativo da vitamina D têm a habilidade de inibir a proliferação celular, prevenir danos ao DNA e reduzir a imunossupressão (GARCIA-CLOSAS et al., 2005; POWERS, 2005; BORUTINSKAITE et al., 2006; LUONG & NGUYEN, 2010; CHI et al., 2013). Além disso, por ser essencial para a replicação de células basais e da mucosa e para a síntese de proteínas, a deficiência de vitamina A pode levar a um maior risco de infecção e metaplasia. Estudos sugerem, ainda, que nutrientes com função antioxidante teriam papel protetor contra a infecção por HPV e a progressão ao câncer, uma vez que são capazes de prevenir danos celulares e a desregulação da sinalização celular e impedir o aumento da replicação e expressão viral (BECK et al, 1995; GIULIANO et al., 2003; DI DOMENICO et al, 2012).

GIULIANO et al (1997), em estudo sobre a associação entre a concentração de antioxidantes e a persistência da infecção por HPV em um grupo de 123 mulheres, observaram que as concentrações de β - caroteno, β -criptoxantina, luteína, γ -tocoferol e α -tocoferol eram significativamente menores em mulheres com dois resultados positivos para HPV, em comparação com mulheres que apresentaram dois resultados negativos. Resultados semelhantes foram encontrados em novo estudo de GIULIANO et al (2003), com 433 mulheres brasileiras, onde concluiu-se que maior ingestão de β - criptoxantina, luteína/zeaxantina e vitamina C parecem estar associadas com menor risco de persistência da infecção.

SEDJO et al (2002a), em uma coorte de mulheres, concluíram que maiores concentrações séricas de vitamina B12 podem ser associadas a menor risco de persistência da infecção por HPV. No entanto, a ingestão de folato, vitamina B12, vitamina B6 e metionina, além da combinação de alimentos com suplementos nutricionais, não apresentaram associação com a persistência da infecção. Em outro estudo de SEDJO et al. (2002b) com a mesma coorte de mulheres, maiores concentrações de cys-licopeno foram relacionadas com proteção em relação à persistência da infecção por HPV.

Em estudo prospectivo com 435 mulheres, PIYTHILAKE et al (2004) observaram que maiores concentrações de folato associavam-se a menor probabilidade de resultado positivo para HPV e maior probabilidade de se tornar negativa ao longo do estudo.

Em uma revisão sistemática sobre dieta e risco de persistência do HPV e câncer cervical, GARCÍAS CLOSAS et al (2005) classificaram evidências científicas em convincente, provável, possível ou insuficiente. Classificou-se como evidência possível o efeito protetor de frutas, verduras, vitamina C e E, α e β -caroteno, licopeno, luteína/zeaxantina e criptoxantina. Folato, retinol e vitamina E foram classificados com provável efeito protetor para câncer cervical. No entanto, os autores consideraram as evidências disponíveis que levaram em consideração a infecção por HPV ainda não convincentes,

destacando que mais estudos seriam necessários, especialmente os prospectivos.

Chi et al (2013), em uma revisão recente, destacam que altas concentrações de antioxidantes podem aumentar o *clearance* de HPV de 3 a 4 vezes. Em contraste, uma vez que as infecções tornam-se persistentes, não há incremento no *clearance* com qualquer concentração de nutrientes circulantes, o que demonstraria a importância da prevenção e intervenção precoce. O estudo ainda conclui que o maior consumo de certos nutrientes, especialmente os de função antioxidante e antiviral, podem ser protetores em relação à progressão da infecção por HPV para lesões neoplásicas intraepiteliais. Porém, destaca que apenas um estudo prospectivo avaliou essa relação, e que, portanto, outras evidências seriam necessárias para confirmar essas relações.

No entanto, apesar de haver um suporte epidemiológico para o papel dos alimentos e da nutrição no processo de carcinogênese, poucos estudos levam em consideração a infecção por HPV e outros fatores associados, especialmente em homens; tornando o melhor entendimento dessa relação um importante componente para prevenção de doenças relacionadas ao HPV em ambos os sexos.

2. JUSTIFICATIVA

Este estudo fornece dados dietéticos para investigação de possíveis associações com desfecho, especialmente relacionados à persistência da infecção por HPV no sexo masculino. Além disso, ajuda a identificar potenciais estratégias envolvendo a alimentação na prevenção da infecção em homens, e indiretamente, em mulheres. Estudos já foram conduzidos descrevendo a associação entre nutrientes e persistência do HPV em mulheres; no entanto, ainda não foram relatados na literatura dados sobre a mesma relação em homens.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Investigar a relação entre fatores dietéticos selecionados e persistência da infecção por HPV em homens.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o desempenho do QFA com porções obtidas por recordatórios de 24h (R24h) e calibrado;
- Descrever a prevalência de infecção persistente geral e por HPV tipo oncogênico e não-oncogênico na população estudada;
- Descrever a ingestão de nutrientes relacionados à infecção por HPV;
- Investigar a associação destes nutrientes com a infecção persistente por HPV.

4. MÉTODOS

4.1 ANTECEDENTES: ESTUDO HIM

O estudo HIM é um estudo de coorte multicêntrico, internacional, que possui como principal objetivo determinar os fatores associados à aquisição, persistência e remissão de infecções por HPV. Foi realizado em Tampa (Flórida-EUA), Cuernavaca (México) e São Paulo (Brasil) entre os anos de 2005 e 2013, com o financiamento do *National Institute of Health* (NIH) (GIULIANO et al., 2008). Este estudo conta com a coordenação científica da Dra. Anna Giuliano (*H. Lee Moffitt Cancer Center*, Tampa, FL, EUA) e os co-investigadores Dr. Eduardo Lazcano (*Instituto Nacional de Salud Publica*, Cuernavaca, México) e Dra. Luisa Lina Villa (FMUSP - Departamento de Oncologia e Radiologia / Instituto do Câncer de São Paulo, anteriormente afiliada ao Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, São Paulo, Brasil).

O delineamento do estudo HIM é apresentado de forma mais detalhada em publicação anterior (GIULIANO *et al.*, 2008). Foram recrutados 4300 homens saudáveis para acompanhamento nos três centros acima citados, com avaliações a cada seis meses, durante quatro anos.

No Brasil, os indivíduos foram recrutados dentre a população geral que compareceu ao Centro de Treinamento DST/AIDS – São Paulo (CRT-DST/AIDS – São Paulo), bem como dentre a população geral de toda a Grande São Paulo, por meio de divulgação em diversas instituições e mídias.

Todos os indivíduos participantes do estudo no Brasil atenderam aos critérios de elegibilidade descritos a seguir:

- (a) idade entre 18- 70 anos;
- (b) residentes na cidade de São Paulo, Brasil;
- (c) não ter um diagnóstico anterior de câncer do pênis ou do ânus;
- (d) não apresentar no momento da inclusão diagnóstico prévio de verrugas genitais ou anais;
- (e) não ter participado dos estudos para vacina de HPV;
- (f) não reportar diagnóstico prévio de AIDS ou HIV positivo;
- (g) não reportar atual secreção peniana ou queimação ao urinar;
- (h) não estar em tratamento para doenças sexualmente transmissíveis (DST)
- (i) não ter sido preso ou ter morado na rua durante os últimos 6 meses;
- (j) não ter sido submetido a tratamento para drogas nos últimos 6 meses;
- (k) não ter planos de se mudar da Grande São Paulo nos 4 anos seguintes;
- (l) concordar em participar de 10 visitas agendadas a cada seis meses por 4 anos.

Os participantes que atenderam aos critérios de elegibilidade acima foram registrados e inclusos no estudo entre setembro de 2005 e setembro de 2009. Nas duas primeiras consultas os participantes do estudo preencheram um questionário elaborado para determinar fatores de risco sociais e comportamentais para a aquisição de HPV. As questões são respondidas diretamente no computador utilizando um *software* em linguagem C# desenvolvido pela *Sawtooth Software, Inc.* (Sequim, Washington). O participante foi deixado à vontade, em área privada, para o preenchimento. Foi realizada a inspeção visual da pele da genitália externa, coleta de amostras de urina, sangue, de células da boca, da pele do pênis e do ânus. Em caso de lesões anogenitais, amostras foram tomadas por meio de biópsias. A cada consulta subsequente do estudo, foi pedido aos participantes que fornecessem informações para verificar mudanças nos comportamentos de risco tais como uso de preservativo, relações com novos parceiros e tabagismo, além de dados sociodemográficos, como renda, escolaridade e estado civil. Investigou-se, ainda, a história médica de cada participante, bem como a prática de atividade física e a alimentação.

4.2 INQUÉRITOS ALIMENTARES

O Questionário Quantitativo de Frequência Alimentar (QQFA) foi o método utilizado para verificar a ingestão alimentar dos participantes do estudo HIM. Os procedimentos utilizados para elaboração do QQFA utilizado no Brasil estão disponíveis em publicação anterior (FISBERG et al., 2008). Recordatórios de 24h (R24h) foram aplicados em uma subamostra (n=121) da coorte brasileira, em dias não consecutivos, de modo a permitir a validação e calibração do QQFA. Os inquéritos dietéticos (QQFA e R24h) foram aplicados por entrevistadores treinados dentre a equipe multiprofissional do Estudo HIM, os quais se identificavam, descreviam os objetivos e informavam aos entrevistados quanto à natureza das perguntas e a duração da entrevista (ANEXOS 1 e 2). Para cada inquérito foi desenvolvido um manual explicativo para padronização do seu preenchimento (ANEXOS 3 e 4). Os participantes que apresentaram ingestão de energia menor do que 500kcal ou maior do que

4000kcal foram excluídos das análises, de acordo com o proposto por WILLETT (1998).

4.3 CALIBRAÇÃO DAS MEDIDAS DO QQFA

Para o cálculo das equações de calibração do QQFA foram utilizados dados de energia e nutrientes dos R24h, deatenuados e ajustados pela energia, e dados do QQFA ajustados pela energia nos modelos de regressão linear.

As variáveis testadas como ajuste nos modelos de regressão linear múltipla, desenvolvidos para energia e cada um dos nutrientes, foram o índice de massa corporal (IMC), idade, renda, escolaridade, raça, estado civil, hábito de fumar e atividade física. Para energia e cada nutriente foi feita análise de regressão linear univariada e selecionou-se as variáveis citadas acima cujos modelos apresentaram $p < 0.20$. Posteriormente, a medida do R24h foi regredida em função da medida do QQFA e as variáveis previamente selecionadas foram incluídas nos modelos múltiplos.

Assumindo que há uma relação linear entre a medida do questionário e os níveis verdadeiros de ingestão (R24h), foi estimado o nível de ingestão predito pela medida de referência em relação à medida do QQFA, tendo R como variável dependente (Y) e Q como variável independente (X) (KAAKS e RIBOLI, 1997). O $\hat{\beta}_1$, que é a inclinação da reta estimada pela análise de regressão, é chamado de coeficiente de calibração e conhecido por λ . A literatura sugere que a calibração por meio de modelos de regressão linear deve ser realizada ajustando-se por possíveis variáveis (C_i) que influenciariam na medida de R (TEIXEIRA et al., 2010).

$$R = \hat{\beta}_0 + \lambda Q + \hat{\beta}_i C_i$$

4.4 DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DOS MANUSCRITOS

Nesta dissertação são apresentados dois manuscritos distintos e que, por serem independentes, com diferentes amostras e análises estatísticas, têm o detalhamento de cada método incluído em seu próprio texto.

O primeiro manuscrito, intitulado “Melhora das estimativas de ingestão dietética do QFA pela utilização conjunta de duas abordagens”, tem por objetivo avaliar o desempenho do QFA quando utilizado em conjunto a duas abordagens: o uso das porções obtidas de R24h aplicados na mesma população de estudo, e a aplicação das equações de calibração, calculadas a partir dos mesmos R24h.

O segundo manuscrito, intitulado “*Dietary intake of selected nutrients and persistence of HPV infection in men*”, visa investigar a relação entre nutrientes selecionados e a persistência da infecção por HPV em homens de uma coorte no Brasil.

5. ASPECTOS ÉTICOS

Todos os procedimentos executados no Estudo HIM foram avaliados e aprovados pelos comitês de ética em pesquisa (CEP) da Universidade de *South Florida*, em Tampa, do Instituto Nacional de Saúde Pública do México, em Cuernavaca, do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, em São Paulo e do Centro de Referência e Treinamento em Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS (CRT-DST/AIDS, São Paulo/ Brasil) e a participação na pesquisa foi condicionada à assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 6). O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (parecer 861.490 de 13/11/2014) (ANEXO 7).

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 PRIMEIRO MANUSCRITO

Melhora das estimativas de ingestão dietética do QFA pela utilização conjunta de duas abordagens

RESUMO

Objetivo: Buscando obter melhores medidas do consumo alimentar, o presente estudo tem por objetivo avaliar o desempenho do QFA quando utilizado em conjunto a duas abordagens: o uso das porções obtidas de R24h aplicados na população de estudo, e a aplicação das equações de calibração, calculadas a partir dos mesmos R24h. **Resultados:** Para o QFA Porção Padrão calibrado (QFA PP calibrado), 8 dos 11 nutrientes analisados mostraram-se diferentes das médias do R24h; apenas vitamina E e energia tiveram médias estatisticamente iguais. Para o QFA Porção dos R24h (QFA PR24h), somente as vitaminas D e B12 não apresentaram diferença significativa em relação ao R24h; e finalmente, para o QFA Porção dos R24h calibrado (QFA PR24h calibrado), todos os nutrientes, à exceção de folato e ferro, tiveram médias estatisticamente iguais às obtidas com o R24h. Os coeficientes de correlação de Spearman entre os métodos baseados no QFA e o R24h foram maiores para o QFA PR24h calibrado para todos os nutrientes avaliados, e variaram de 0,27 (gordura total) a 0,57 (ferro). Já em relação ao coeficiente de Kappa ponderado, novamente as maiores correlações foram encontradas com o QFA PR24h calibrado. **Conclusão:** Os resultados sugerem que a utilização do QFA calibrado e com porções estimadas na própria população de estudo apresenta melhores estimativas da ingestão alimentar, tendo valores mais próximos ao método de referência utilizado.

INTRODUÇÃO

Questionários de frequência alimentar (QFA) são comumente utilizados para avaliação da ingestão alimentar habitual em estudos epidemiológicos, especialmente os prospectivos, sendo importante ferramenta para a investigação da relação da dieta com a etiologia, prevenção e tratamento de doenças. Porém, como todo método de avaliação do consumo alimentar, apresenta erros de medida, o que prejudica as estimativas de associação e risco.¹⁻⁹

Visando minimizar os erros do método e, dessa maneira, obter melhores estimativas, algumas abordagens metodológicas podem ser aplicadas ao instrumento. O QFA utilizado para o estudo de coorte “História Natural da Infecção por HPV em Homens” - Estudo HIM – Brasil foi desenvolvido por Fisberg et al. (2008)¹⁰ com base na ingestão alimentar de homens do município de São Paulo. Além disso, foi validado¹¹, calibrado¹² e avaliado quanto ao seu desempenho quando da substituição das porções padronizadas pelas porções estimadas em um subgrupo da população do estudo de coorte¹³, uma vez que a determinação do tamanho da porção é considerada um dos principais erros na avaliação da ingestão alimentar^{14,15}.

Buscando obter melhores medidas do consumo alimentar, o presente estudo tem por objetivo avaliar o desempenho do QFA quando utilizado em conjunto a duas abordagens: o uso das porções obtidas de R24h aplicados na população de estudo, e a aplicação das equações de calibração, calculadas a partir dos mesmos R24h.

MÉTODOS

População de estudo

O estudo HIM é um estudo de coorte, multicêntrico, internacional que possui como principal objetivo determinar os fatores associados à aquisição, persistência e remissão de infecções por HPV em homens. É realizado em Tampa (Flórida), Cuernavaca (México) e São Paulo (Brasil) com o financiamento do National Institute of Health (NIH). O delineamento do estudo HIM é apresentado de forma mais detalhada em publicação anterior¹⁶.

Foram recrutados 4300 homens saudáveis para acompanhamento nos três centros acima citados, com avaliações a cada seis meses, durante quatro anos.

Para este estudo, foram selecionados apenas os participantes da coorte brasileira, onde os indivíduos foram recrutados dentre a população geral que compareceu ao Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS – São Paulo (CRT-DST/AIDS – São Paulo), bem como dentre a população geral de toda a Grande São Paulo, por meio de divulgação em diversas instituições e mídias. Dos 1412 participantes da coorte brasileira, apenas 1312 possuíam o QFA inteiramente preenchidos.

Ingestão alimentar

Questionário Quantitativo de Frequência Alimentar - QQFA

O Questionário Quantitativo de Frequência Alimentar do estudo HIM foi desenvolvido com base na ingestão alimentar de 708 homens do estudo de base populacional ISA-SP “Inquérito Alimentar em regiões do Estado de São Paulo”. A metodologia utilizada no desenvolvimento e validação está disponível em trabalhos anteriores^{10,11}. No Brasil, os participantes relataram a frequência de consumo (0-10 vezes por dia, semana, mês ou ano) de 54 itens alimentares e a porção consumida (pequena, média, grande e extra-grande). Para melhor visualização da porção, exemplos de medidas caseiras foram

apresentados durante a entrevista. A estimativa da ingestão alimentar foi obtida com a digitação no programa *Nutrition Data System for Research* (NDSR, versão 2.0, 2007 – Universidade de Minnesota, Minneapolis, USA); e foi realizado ajuste pela energia pelo método de resíduos de Willett¹⁷ com o intuito de estimar a quantidade consumida dos nutrientes independentemente do consumo energético.

Recordatório Alimentar de 24h – R24h

Uma subamostra (n=121) da coorte brasileira respondeu a pelo menos 2 R24h em dias não consecutivos, aplicados por entrevistadores treinados no CRT-DST/AIDS e utilizando o *Multiple Pass Method*¹⁸, que consiste em uma listagem rápida dos alimentos consumidos no dia anterior, uma descrição detalhada dos mesmos e a revisão.

Para quantificar a ingestão alimentar foi utilizado o programa NDSR. A distribuição do consumo alimentar foi ajustada pela variabilidade intrapessoal (deatenuação) por meio do *software online Multiple Source Method* (MSM), obtendo-se, assim, as estimativas de ingestão habitual. Foi realizado ajuste pela energia pelo método de resíduos de Willett¹⁷.

Análises estatísticas

A partir dos R24h aplicados anteriormente, foi possível realizar nova estimativa das equações de calibração dos dados dietéticos por meio de regressão linear¹². Variáveis de ajuste como Índice de Massa Corporal (IMC), renda, escolaridade, idade, entre outras, foram incluídas no modelo a fim de minimizar os efeitos causados por estas variáveis no relato do consumo alimentar¹⁹⁻²¹.

Foram descritas as médias e desvios padrões de energia e nutrientes obtidas com quatro métodos diferentes: os R24h deatenuados e ajustados pela energia, sendo este o método de referência para ingestão alimentar neste estudo; o QFA com as porções padronizadas, ajustado pela energia e calibrado (QFA PP calibrado); o QFA com as porções substituídas pelas porções obtidas

com os R24h e ajustado pela energia (QFA PR24h); e o QFA com porções dos R24h, ajustado pela energia e calibrado (QFA PR24h calibrado). O teste U de Mann-Whitney foi aplicado para verificar diferenças significativas entre as médias de ingestão de energia e nutrientes obtidas com o R24h e com os QFA.

A correlação entre as médias de ingestão de energia e nutrientes foi verificada com o coeficiente de correlação de Spearman; e para verificar se os métodos baseados no QFA foram capazes de classificar os indivíduos nos mesmos níveis de ingestão do R24h, foi utilizado o coeficiente de correlação de Kappa ponderado, comparando-se os tercís obtidos com cada método.

RESULTADOS

As médias de ingestão de energia e nutrientes são apresentadas na tabela 1. Para o QFA PP calibrado, 8 dos 11 nutrientes analisados mostraram-se diferentes das médias do R24h; apenas vitamina E e energia tiveram médias estatisticamente iguais. Para o QFA PR24h, somente as vitaminas D e B12 não apresentaram diferença significativa em relação ao R24h; e finalmente, para o QFA PR24h calibrado, todos os nutrientes, à exceção de folato e ferro, tiveram médias estatisticamente iguais às obtidas com o R24h.

Os coeficientes de correlação de Spearman entre os métodos baseados no QFA e o R24h foram maiores para o QFA PR24h calibrado para todos os nutrientes avaliados, e variaram de 0,27 (gordura total) a 0,57 (ferro). Já em relação ao coeficiente de Kappa ponderado, novamente as maiores correlações foram encontradas com o QFA PR24h calibrado; apenas as vitaminas C e D tiveram coeficientes maiores com o QFA PR24h sem a calibração (tabela1).

A Figura 1 mostra as distribuições do consumo de energia, gordura, vitaminas A, E e ferro para todos os 4 métodos utilizados, além dos valores de R^2 obtidos nas duas calibrações realizadas (com o QFA PP e com o QFA PR24h). Esses nutrientes foram selecionados com base nos maiores e

menores coeficientes de Kappa ponderado encontrados para o QFA PR24h calibrado.

DISCUSSÃO

Para nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a avaliar o desempenho de um QFA validado utilizado em conjunto a outras duas abordagens: o uso de novas porções baseadas em dados de R24h aplicados na mesma população de interesse, em substituição às porções padronizadas; e a aplicação das equações de calibração, calculadas a partir dos mesmos R24h.

Nossos resultados sugerem que a utilização de ambas as abordagens melhora significativamente o desempenho das medidas do QFA, tornando-as mais próximas ao método de referência do que quando utilizadas separadamente. Sabe-se que porções padronizadas obtidas a partir de população com características diferentes da qual o QFA foi aplicado podem introduzir um viés nas estimativas de ingestão dietética^{14,15,22}, e que a utilização do método da calibração estima valores de ingestão mais próximos à realidade²³.

As médias de energia e nutrientes do QFA PR24h calibrado mostraram-se mais próximas às obtidas com os R24h do que as médias dos outros métodos utilizados para comparação. No mesmo sentido, os coeficientes de correlação de Spearman apresentaram maiores valores para o QFA PR24h calibrado, sendo todos os nutrientes significativamente correlacionados com os obtidos com o método de referência. Em estudos de validação, coeficientes de correlação a partir de 0,40 são considerados aceitáveis^{24,25,26}; neste estudo, o QFA PR24h calibrado apresentou 7 nutrientes com coeficientes de correlação maiores que 0,40, sendo que apenas a gordura total apresentou valor menor que 0,3. Ainda que este valor seja baixo, nota-se que a utilização do método proposto por este estudo (QFA PR24h calibrado) aumentou o coeficiente de correlação da gordura total com o método de referência.

Com a distribuição dos dados alimentares em tercís, foi possível avaliar através do coeficiente de Kappa ponderado se os métodos baseados no QFA foram capazes de classificar os indivíduos de maneira semelhante ao R24h. Um dos principais objetivos da utilização do QFA em estudos de consumo alimentar é a classificação de indivíduos em níveis de consumo, ao invés da avaliação da ingestão absoluta ²⁷. Em nosso estudo, os coeficientes de correlação de Kappa ponderado indicam que o método QFA PR24h calibrado classificou satisfatoriamente os indivíduos em relação ao R24h; e, em geral, mostrou melhores coeficientes que outros métodos baseados no QFA. A melhor classificação dos indivíduos em níveis de ingestão também é evidenciada nos gráficos de distribuição do consumo, onde para alguns nutrientes selecionados nota-se que a curva do QFA PR24h calibrado tem distribuição mais aproximada ao R24h que os outros métodos avaliados.

Em relação à calibração, os valores de R^2 aumentaram para 8 dos 11 nutrientes avaliados (dados não apresentados) quando feita a calibração no QFA PR24h. Uma vez que o valor de R^2 representa o poder explicativo do modelo, nossos resultados indicam melhora nas estimativas da calibração quando utilizadas as porções do R24h.

Este estudo tem limitações que devem ser consideradas. Ainda que múltiplos R24h sejam usualmente utilizados para validação e ajuste do QFA, não se tratam de método padrão-ouro para medida da ingestão alimentar; e portanto, mesmo quando usados como referência, são passíveis de inacurácias e vieses. Além disso, o QFA mede a dieta habitual do ano anterior, enquanto os múltiplos R24h, ainda que possibilitem estimar a ingestão habitual, se referem a um período menor de tempo. Se grandes modificações na dieta ocorreram nesse período, a concordância entre os instrumentos se reduz.

CONCLUSÃO

Nossos resultados sugerem que a utilização do QFA calibrado e com porções estimadas na própria população de estudo apresenta melhores estimativas da ingestão alimentar, tendo valores mais próximos ao método de referência utilizado.

Tabela 1. Média e desvio padrão dos nutrientes e coeficientes de correlação entre os métodos testados e o método de referência. São Paulo, 2015

Nutriente	R24h ^a	QFA PP calibrado ^b	x	R24h ^a	QFA PR24h ^b	x	R24h ^a	QFA PR24h calibrado ^b	x	R24h ^a
	Média (DP)	Média (DP)	Correlação de Spearman	Kappa	Média (DP)	Correlação de Spearman	Kappa	Média (DP)	Correlação de Spearman	Kappa
Energia (kcal)	2411,6 (539,6)	2422,4 (289,0)	0,4413*	0,3158	2986,6 (1223,7)*	0,4603*	0,3202*	2433,9 (337,0)	0,4746*	0,3636*
Carboidratos (g)	293,7 (30,4)	270,8 (9,4)*	0,3295*	0,2999*	345,1 (52,2)*	0,3744*	0,2509*	294,2 (13,8)	0,4350*	0,3541*
Proteínas (g)	95,9 (9,4)	94,9 (2,6)*	0,2989*	0,2013*	111,1 (18,9)*	0,3222*	0,2318*	95,3 (3,2)	0,3740*	0,3404*
Gordura total (g)	88,6 (8,3)	84,2 (2,2)*	0,2343*	0,1552*	127,9 (16,7)*	0,1528	0,1615*	89,3 (4,2)	0,2680*	0,2992*
Vitamina C	107,1 (68,8)	86,4 (22,8)*	0,4249*	0,3671*	151,2 (107,6)*	0,3526*	0,3978*	86,9 (23,4)	0,4308*	0,3816*
Vitamina A (UI)	7481,2 (3335,4)	9014,1 (2236,6)*	0,4344*	0,3750*	10432,3 (5967,7)*	0,3204*	0,3584*	6902,9 (1338,8)	0,4362*	0,4359*
Vitamina E	7,4 (1,3)	7,2 (0,7)	0,2881*	0,3063*	8,2 (1,4)*	0,2632*	0,2754*	7,2 (0,7)	0,3455*	0,3316*
Vitamina D	3,9 (1,4)	3,4 (0,6)*	0,4099*	0,3501*	4,2 (1,5)	0,4538*	0,3984*	3,7 (0,6)	0,4594*	0,3764*
Vitamina B12	5,9 (1,37)	4,0 (0,6)*	0,3670*	0,3434*	6,1 (1,7)	0,3494*	0,3304*	5,7 (0,5)	0,3843*	0,3812*
Folato (DFE)	723,9 (135,9)	981,6 (75,6)*	-0,0029	-0,0112	613,4 (109,7)*	0,1929*	0,1617*	693,9 (76,7)*	0,4302*	0,4069*
Ferro (mcg)	17,8 (2,5)	17,2 (1,4)*	0,4382*	0,3590*	18,6 (2,5)*	0,4931*	0,4149*	18,6 (2,1)*	0,5689*	0,4840*

* p<0,05

^a deatenuado e ajustado pela energia^b ajustado pela energia

Figura 1. Distribuição de energia e nutrientes segundo R24h, QFA PR24h, QFA PP calibrado e QFA PR24h calibrado. São Paulo, 2015.

REFERÊNCIAS

1. Bingham SA, Gill C, Welch A, Cassidy A, Runswick SA, Oakes S, et al. Validation of dietary assessment methods in the UK arm of EPIC using weighed records, and 24-hour urinary nitrogen and potassium and serum vitamin C and carotenoids as biomarkers. *Int. J. Epidemiol.* 1997; 26: S137–51.
2. Ocke MC, Bueno de Mesquita HB, Goddijn HE, Jansen A, Pols MA, van Staveren WA, et al. The Dutch EPIC food frequency questionnaire. I. Description of the questionnaire, and relative validity and reproducibility for food groups. *Int. J. Epidemiol.* 1997; 26: S37–48.
3. Ocke MC, Bueno de Mesquita HB, Pols MA, Smit HA, van Staveren WA, Kromhout D. The Dutch EPIC food frequency questionnaire. II. Relative validity and reproducibility for nutrients. *Int. J. Epidemiol.* 1997; 26: S49–58.
4. Bohlscheid-Thomas S, Hoting I, Boeing H, Wahrendorf J. Reproducibility and relative validity of energy and macronutrient intake of a food frequency questionnaire developed for the German part of the EPIC project. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Epidemiol.* 1997; 26: S71–81.
5. Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am. J. Epidemiol.* 1985; 122: 51–65.
6. Kroke A, Klipstein-Grobusch K, Voss S, Moseneder J, Thielecke F, Noack R, et al. Validation of a selfadministered food-frequency questionnaire administered in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: comparison of energy, protein, and macronutrient intakes estimated with the doubly labeled water, urinary nitrogen, and repeated 24 h dietary recall methods. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 70: 439–47.
7. Pietinen P, Hartman AM, Haapa E, Raˆsaˆnen L, Haapakoski J, Palmgren J, et al. Reproducibility and validity of dietary assessment instruments. I. A self-

administered food use questionnaire with a portion size picture booklet. *Am. J. Epidemiol.* 1988; 128: 655–66.

8. Klipstein-Grobusch K, den Breeijen JH, Goldbohm RA, Geleijnse JM, Hofman A, Grobbee DE, et al. Dietary assessment in the elderly: validation of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1998; 52: 588–96

9. Bohlscheid-Thomas S, Hoting I, Boeing H, Wahrendorf J. Reproducibility and relative validity of energy and macronutrient intake of a food frequency questionnaire developed for the German Part of the EPIC Project. *Int J Epidemiol* 1997; 26(1 Suppl):S71-81.

10. Fisberg RM, Colucci ACA, Morimoto JM, Marchioni DML. Questionário de frequência alimentar para adultos com base em estudo populacional. *Rev Saúde Pública* 2008; 42:550-4.

11. Teixeira JA, Baggio ML, Giuliano AR, Fisberg RM, Marchioni DML. Performance of the Quantitative Food Frequency Questionnaire used in the Brazilian center of the prospective study Natural History of Human Papillomavirus Infection in Men: the HIM Study. *J Am Diet Assoc* 2011; 111(7):1045-1051.

12. Teixeira JA, Baggio ML, Fisberg RM, Marchioni DML. Calibration of the dietary data obtained from the Brazilian center of the Natural History of HPV Infection in Men study: the HIM study. *Cad. Saúde Pública* 2010; 26(12):2323-2333.

13. Carlos JV. Investigação da dieta habitual em estudo longitudinal sobre a infecção por HPV em homens. [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2011.

14. Welten DC, Carpenter RA, McPherson RS, Brodney S, Douglass D, Kampert JB, et al. Comparison of a dietary record using reported portion size versus standard portion size for assessing nutrient intake. *Public Health Nutrition* 1999; 3 (2): 151-58.

- 15 Køster-Rasmussen R, Siersma V, Halldorsson TI, Olivarius NF, Henriksen JE, Heitmann BL. Missing portion sizes in FFQ – alternatives to use of standard portions. *Public Health Nutrition* 2014; <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980014002389>.
16. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, et al. The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:2036-43.
17. Willett WC, Howe GR, Kushi LW. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65(4): 1220S-1228S.
18. Guenther PM, Cleveland LE, Ingwersen LA, Berline M. Questionnaire development and data collection procedures. In: Tippet KS, Cypel YS, editors. *Design and operation: the continuing survey of food intakes by individuals and the Diet and Health Knowledge Survey, 1994-1996*. Beltsville, MD: United States Department of Agriculture 1998; p. 42-63. (Nationwide Food Surveys Report, 96-1).
19. Tooze JA, Subar AF, Thompson FE, Troiano R, Schatzkin A, Kipnis V. Psychosocial predictors of energy underreporting in a large doubly labeled water study. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:795-804.
20. Hill RJ, Davies PS. The validity of self-reported energy intake as determined using the doubly labeled water technique. *Br J Nutr* 2001; 85:415-30.
21. Trabulsi J, Schoeller DA. Evaluation of dietary assessment instruments against doubly labeled water, a biomarker of habitual energy intake. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281:E891-9.
22. Pfrimer K, Sartorelli DS, Rosa FT, Resende CMM, Viera DVP, Rabito EI, et al. Calibration of the food list and portion sizes of a food frequency questionnaire applied to free-living elderly people. *Nutrition* 2013; 29:760-764.

23. Ferrari P, Day NE, Boshuizen HC, Roddam A, Hoffmann K, Thiébaud A, et al. The evaluation of the diet/disease relation in the EPIC study: considerations for the calibration and the disease models. *Int J Epidemiol* 2008; 37:368-78.
24. Subar AF, Kipnis V, Troiano RP, Midthune D, Schoeller DA, Bingham S, et al. Using intake biomarkers to evaluate the extent of dietary misreporting in a large sample of adults: The OPEN Study. *Am J Epidemiol*. 2003;158:01-13.
25. Kipnis V, Subar AF, Midthune D, Freedman LS, Ballard-Barbash R, Troiano RP, et al. The structure of dietary measurement error: Results of the OPEN biomarker study. *Am J Epidemiol*. 2003;158:14-21.
26. Subar AF. Developing dietary assessment tools. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(5):769-770.
27. Willett WC. *Nutritional Epidemiology*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 266 1998.

6.2 SEGUNDO MANUSCRITO

Dietary intake of selected nutrients and persistence of HPV infection in men

Ingestão dietética de nutrientes selecionados e persistência da infecção por HPV em homens

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to investigate the relation between dietary intake and HPV persistent infection in men of a Brazilian cohort.

Results: Among 1248 participants analyzed during 4 years of follow-up, 1211 (97.0%) had at least one type of HPV infection. Persistent HPV infection was observed in 781 (62.6%) individuals, among which 458 (36.7%) had persistent oncogenic HPV infections and 636 (51.0%) persistent nononcogenic HPV infections. With exception of folate, median values of the majority of nutrients seem to be higher in white men, individuals with more than 12 years of education and higher monthly income. For oncogenic HPV infections, the persistent group had lower median daily intakes of retinol ($p=.0286$), vitamin A ($p=.0002$) and folate equivalents ($p=.0001$), and higher medians of energy ($p=.0051$) and lycopene ($p=.0237$). No differences in median daily intake were found for nononcogenic HPV infections. No significant associations were observed between oncogenic HPV persistence and dietary intake in the adjusted model. As for nononcogenic HPV, higher intakes of vitamin B12 were significantly associated with lower risk of persistent HPV. **Conclusion:** Results from this study indicate that higher intakes of dietary vitamin B12 appear to reduce the risk of nononcogenic HPV persistence in men. No associations were found between persistent oncogenic HPV infections and dietary intake of selected nutrients.

Keywords: HPV, Diet, Men, FFQ, Dietary intake

Introduction

Human papillomavirus (HPV) infection is one of the most common sexually transmitted diseases (STD) and is generally subclinical and transitory, being resolved spontaneously by immune response in most of the cases ^{1,2,3}. Although often transitory, persistent oncogenic HPV type infection may progress to a precursor lesion and, if not correctly treated, it can further increase the risk of cervical dysplasia ^{4,5,6} in women and contribute to men's burden of diseases such as anal, penile, and oropharyngeal cancers, besides genital warts in both genders ^{7,8,9}. The dissemination of HPV tends to be universal in sexually active individuals, and male infection significantly contributes to infection and subsequent disease in women ⁷.

Some studies discuss the possible relation between diet and the risk of HPV and the role of food in persistent infections ¹⁰⁻¹⁴. Nutrients, vitamins, and minerals have a role in regulating viral integration and gene stability, thus preventing cancer development ^{11,14}. Consuming foods, particularly plant-based foods, that support normal DNA methylation has the potential to suppress expression of viral oncogenes, promote proper signaling pathways, avoid cell transformation, and reduce the risk of cancer in humans ^{14,15,16}. Despite the epidemiological support for a role of dietary intake and nutritional status in carcinogenic process, few take into consideration HPV infection and persistence ¹¹, especially in men. Additionally, the association between specific dietary components and the quantity required to prevent cancer is not well established ¹⁴. Thereby a better understanding of this relation in men is an important component for the prevention of HPV infection-related diseases in both genders.

The purpose of this study was to investigate the relation between dietary intake and HPV persistent infection in men of a Brazilian cohort.

Materials and methods

Study population

The HPV in Men (HIM) study is a multinational prospective study that examines the natural history of HPV infection in men. Participants were eligible for participation if they were aged 18–70 years; residents of southern Florida-USA, São Paulo-Brazil, or Cuernavaca-Mexico; reported no previous diagnosis of penile or anal cancers; reported no previous diagnosis of genital or anal warts; had not participated in an HPV vaccine study; reported no previous diagnosis of HIV; reported no current penile discharge or burning during urination; were not being treated for sexually transmitted infection; had not been imprisoned or homeless during the past 6 months; had not received drug treatment during the past 6 months; had no plans to relocate in the next 4 years; and were willing to comply with ten scheduled visits every 6 months for 4 years.

In Brazil, men were recruited from “Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS-SP”, a large clinic in São Paulo that provides genitourinary assistance, and the general population through television, radio, and newspaper advertisements.

Eligible participants provided a written informed consent, and study protocols were approved by institutional review boards at each study site. More detailed description of the study design and population is reported elsewhere ^{8,17,18}.

Men who provided consent underwent a clinical examination at a visit 2 weeks before the enrolment visit and every 6 months thereafter, for 4 years. To encourage compliance with follow-up, men were given compensation for transport and food for their participation. For the present study, only participants of the Brazilian cohort were selected.

HPV DNA detection

Samples of penile and scrotal cells were obtained at each visit. Clinical and laboratory measurements were detection of HPV DNA by use of PCR, and genotyping. DNA was extracted from samples using the QIAamp Mini kit (Qiagen), according to the manufacturer's instructions. The polymerase chain reaction (PCR) was used to amplify a fragment of the HPV L1 gene.

HPV genotyping was done with the linear array method on all samples irrespective of the HPV PCR result (Roche Molecular Diagnostics, Alameda, CA, USA) and were categorized as oncogenic (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 66) and nononcogenic HPV types (6, 11, 26, 40, 42, 44, 53, 54, 61, 62, 64, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39, and CP6108).

A sample was considered HPV positive if HPV DNA was detected by PCR or if it tested positive for at least 1 of the 37 HPV genotypes. Samples that amplified HPV DNA by PCR but did not test positive for a specific HPV genotype were considered unclassified infections. Individuals who had at least 2 positive and consecutive tests for the same HPV type were considered as having persistent infection.

Study questionnaires

At each study visit, participants completed a computer assisted self-interview questionnaire to collect information such as age, alcoholic consume, smoking habit, physical activity, sociodemographic characteristics and HPV risk factors. Weight and height information were collected by nursing assistants. Participants were classified according to Body Mass Index (BMI), obtained by weight (kg) and squared height (m²) ratio ¹⁹.

Diet questionnaire

Dietary intake was obtained with the application of a Quantitative Food Frequency Questionnaire (QFFQ) ²⁰, which provides information regarding usual dietary intake through frequency and consumed portion data.

The questionnaire is composed of 54 food items and was developed based on the dietary intake of a representative sample of the city of São Paulo that had been identified in a population-base study ²¹. The detailed methodology for developing the QFFQ used in the HIM study in Brazil is available in a previously published paper ²⁰. For each food item listed, participants indicated their frequency of consumption (from 0-10 times a day, week, month or year) and the portion consumed (small, medium, large or extra large). A spreadsheet containing the nutritional composition of each food item, created using the Nutrition Data System for Research (NDSR) software, 2007 version (University of Minnesota, Minneapolis, U.S.A), was used for calculating the energy and nutrient intake. The QFFQ is validated and correlation coefficients varied from 0.25 to 0.76 ²².

Statistical Analysis

From at least two 24h-recalls (24-HR) applied in a subsample (n=121) of Brazilian cohort, administered through a face-to-face interview and using the Multiple Pass Method ²³, it was possible to estimate calibration equations for FFQ dietary data, reducing measurement errors. Data from the 24HR were entered into the Nutrition Data System for Research (NDSR, version 2.0, 2007 – University of Minnesota, Minneapolis, USA) and were converted into energy and nutrients. The Multiple Source Method (MSM), a statistical modeling technique which calculates usual dietary intake, was used to remove withinperson variation that would otherwise inflate the distribution ^{24,25}. The 24-HR values were regressed on the intake values from the main dietary questionnaires. Body Mass Index (BMI), income, education, age, physical activity, among other variables, were included as additional covariates to minimize effects in dietary intake ^{26,27,28}. Data from 24-HR and FFQ were

previously adjusted for energy intake using the residual method ²⁹. Dietary folate equivalents values were adjusted according to Brazilian legislation of compulsory enrichment of flours.

Of 1412 participants of the Brazilian cohort, only 1255 had complete dietary data. Individuals with energy intake lower than 500 kcal (n=5) and individuals without at least 2 consecutive samples of HPV collected (n=2) were also withdrawn. As a result, 1248 men were assessed regarding HPV infection prevalence (Figure 1). Medians of dietary intake of energy and nutrients were described for men with persistent infection (oncogenic and nononcogenic), non-persistent infection (oncogenic and nononcogenic) and with no HPV infection. U Mann Whitney test was used to assess median differences.

To test the hypothesis that dietary intake of selected nutrients is associated with persistent HPV infection, two independent multivariate logistic regression models were developed for the risk of either oncogenic and nononcogenic HPV persistence using backwards stepwise elimination. Nonnutrient factors were tested to find which were statistically associated ($P \leq 0.15$) with both HPV persistence and any dietary nutrient. For oncogenic HPV model, the variables identified by this process were age, marital status, smoking, no. of female sex partners in lifetime, alcohol consumption in previous month and HPV status at enrollment; for nononcogenic HPV model, variables were age, smoking, no. of female sex partners in lifetime, physical activity, alcohol consumption in previous month and HPV status at enrollment. Treating categorical nutrient variables as continuous variables in multivariate logistic regression allowed the assessment of linear trends. Individuals with no classified HPV infections were withdrawn of the final logistic models (n=170). All statistical analyses were performed using Stata 12 (Stata Corp., College Station, USA).

Figure 1. Selection of sample for statistical analysis. São Paulo, 2015.

Results

Among 1248 participants analyzed during 4 years of follow-up, 1211 (97.0%) had at least one type of HPV infection. Persistent HPV infection was observed in 781 (62.6%) individuals, among which 458 (36.7%) had persistent oncogenic HPV infections and 636 (51.0%) persistent nononcogenic HPV infections. The most frequently persistent HPV types were: 62 (13.2%), 84 (10.4%), CP6108 (9.4%) and 16 (9.1%). Mean age of study participants at enrollment was 34 years old.

The major part of participants (66.6%) in Brazilian sample initiated the study with some HPV infection: 409 had oncogenic HPV infection, 595 had nononcogenic HPV infection, 268 had both types simultaneously and 161 had non-classified HPV infection (positive for PCR but negative in genotyping).

Median intake of nutrients and the association with demographic and lifestyle variables are reported on table 1. With exception of folate, median

values of the majority of nutrients seem to be higher in white men, individuals with more than 12 years of education and higher monthly income.

Dietary intake values according to HPV infection status are presented in table 2. For oncogenic HPV infections, the persistent group had lower median daily intakes of retinol ($p=.0286$), vitamin A ($p=.0002$) and folate equivalents ($p=.0001$), and higher medians of energy ($p=.0051$) and lycopene ($p=.0237$). No differences in median daily intake were found for nononcogenic infections. Individuals without any HPV infection had higher medians of α -carotene ($p=.0241$), β -carotene ($p=.0146$) and lutein/zeaxanthin ($p=.0403$).

Table 3 presents the association between specific dietary nutrients and HPV persistence. No significant associations were observed between oncogenic HPV persistence and dietary intake in the adjusted model. As for nononcogenic HPV, higher intakes of vitamin B12 were significantly associated with lower risk of persistent HPV.

Discussion

Persistent HPV infection is an important risk factor for the development of cervical, anal, penile and oropharyngeal cancers, besides genital warts⁴⁻⁹. In previous studies, folate, carotenoids, retinols, vitamin C, vitamin E and nutrients involved in DNA methylation have been investigated as potential modifiers of HPV persistence and cancer risk, especially cervical^{4,11,13,14,30}. To our knowledge this is the first study to evaluate the association between HPV persistence and dietary intake in men. Our findings suggest that, in this population of Brazilian men, dietary vitamin B12 may be protective against nononcogenic HPV persistence. However, no significant association was found for dietary intake of selected nutrients and oncogenic HPV persistence.

In a comprehensive review, antioxidant nutrients such as carotenoids, retinol and tocopherols were suggested to be protective against cervical dysplasia as they could modulate immune response and decrease viral replication and gene expression. However, there was a lack of prospective

studies adequately controlled for HPV infection ¹¹. A more recent review on dietary prevention of HPV infection and cervical cancer suggested that circulating antioxidants, at high levels, can enhance the clearance of high-risk HPV infections and transient high-risk HPV infections ¹⁴.

Previously, studies conducted in women and taking HPV infection and confounders into consideration showed inconsistent/diverse results. In a nested case-control study of Brazilian women, β -cryptoxanthin, lutein/zeaxanthin and vitamin C intakes were associated with decreased risk of type specific HPV persistence, but no associations were found for α and β -carotene ¹⁰. A marginally significant association between medium dietary intake of lutein and HPV persistence was observed in a cohort of young woman ¹². In contrast, inconsistent associations were observed when individual nutrients were examined ¹³.

Although no association was observed with dietary folate and dietary vitamin B12, plasma vitamin B12 levels were associated with a reduced risk of HPV persistence in a young women cohort study in Arizona ⁴. Methylation of the regulatory region of HPV has been shown to prevent transcription in vitro, suggesting that methylation can decrease viral proliferation and prevent maintenance of HPV infection ^{11,31}. Vitamin B12, as well as folate and vitamin B6, may prevent carcinogenesis process through their role in DNA methylation, as they contribute to the synthesis of S-adenosylmethionine ^{32,33}, a donor for methylation of DNA and RNA ³¹. Despite relevant biochemical evidence for a role of vitamin B12, epidemiological literature has not evidence of an association with HPV persistence. In our study, dietary vitamin B12 was inversely associated only with nononcogenic HPV infection, which possibly indicates that other factors may have more influence in the persistence of oncogenic HPV infections. Studies have found the association of persistence and multiplicity of HPV infection, as it seems plausible that a underlying immune condition may increase susceptibility to multiple and persistent infections ^{34,35}.

Nevertheless, there is no study that evaluates the relationship between dietary factors and HPV persistence in men, what difficult further comparisons

of our results, once men and women may differ in diet and health aspects^{36,37,38}.

The limitations of this study should also be considered when interpreting these findings. Our results could be affected by measurement error in dietary intake, a common limitation of epidemiological studies. However, the calibration of dietary intake reported in HIM study minimizes the impact of possible systematic overestimation or underestimation in dietary intake measurements, although the measurement error of the 24-hr recall is not independent of that of dietary questionnaires. Moreover, there is no information about circulating concentrations of nutrients and it is possible that diet and circulating concentrations measure different exposures, resulting in different relationships with HPV persistence.

Conclusion

In conclusion, results from this study indicate that higher intakes of dietary vitamin B12 appear to reduce the risk of nononcogenic HPV persistence in men. No associations were found between persistent oncogenic HPV infections and dietary intake of selected nutrients.

Table 1. Distribution of median intake of nutrients according to demographic and life style variables. São Paulo, 2015.

Variable	No	Retinol, µg	Lycopene, µg	Vitamin A, µg	α-Caroteno, µg	β-Carotene, µg	β-Cryptoxanthin, µg	Lutein + zeaxanthin, µg	Folate (DFE) ^b , µg	Vitamin D, µg	Vitamin E, mg	Vitamin B12, µg	Vitamin C, mg
Ethnicity													
White	773	406.46 ^a	2629.45 ^a	705.99 ^a	393.72 ^a	2555.39 ^a	244.42 ^a	1806.77 ^a	711.74 ^a	3.67	7.28 ^a	5.70	92.78 ^a
Nonwhite	475	396.08	2564.78	682.97	373.78	2375.88	171.73	1741.09	725.90	3.63	7.22	5.67	71.12
Education													
≤12 years	719	395.16 ^a	2557.66 ^a	681.97 ^a	369.23 ^a	2252.36 ^a	199.42 ^a	1689.41 ^a	733.19 ^a	3.60 ^a	7.24	5.70	79.48 ^a
>12 years	526	412.01	2655.35	716.46	424.57	2966.77	254.55	1948.48	696.94	3.73	7.27	5.69	93.12
Monthly income, R\$ (US\$)													
≤3000,00 (≤932)	951	400.74 ^a	2573.34 ^a	686.77 ^a	366.26 ^a	2321.44 ^a	197.69 ^a	1679.29 ^a	732.48 ^a	3.63 ^a	7.26	5.67 ^a	79.41 ^a
>3000,00 (>932)	297	409.46	2669.27	723.19	552.14	3372.93	390.93	2200.57	668.30	3.73	7.25	5.81	114.33
Marital status													
Single	628	407.39 ^a	2644.89 ^a	678.09 ^a	385.55	2513.76	216.09	1773.44	685.17 ^a	3.65	7.32 ^a	5.49 ^a	85.71
With partner	620	397.87	2549.21	713.08	381.66	2434.75	218.31	1786.60	759.05	3.65	7.21	5.96	84.19
Smoking habit													
Current smoker	1024	393.55 ^a	2637.69	685.44	385.13	2433.29	205.41	1773.92	677.82 ^a	3.60 ^a	7.30	5.64	66.48 ^a
Nonsmoker	224	404.63	2588.81	699.51	382.39	2488.56	220.04	1779.66	725.46	3.66	7.25	5.71	88.47

a P<0.05, Kruskal-Wallis test

b Values of Dietary Equivalents of folate corrected for brazilian values

Continuation Table 1. Distribution of median intake of nutrients according to demographic and life style variables. São Paulo, 2015.

Variable	No	Retinol, µg	Lycopene, µg	Vitamin A, µg	α-Caroteno, µg	β-Carotene, µg	β-Cryptoxanthin, µg	Lutein + zeaxanthin, µg	Folate (DFE) ^b , µg	Vitamin D, µg	Vitamin E, mg	Vitamin B12, µg	Vitamin C, mg
No. of female sex partners during lifetime													
0	111	407.57	2607.45 ^a	673.29 ^a	374.46 ^a	2430.46 ^a	213.52	1730.66 ^a	705.18	3.62 ^a	7.32	5.55 ^a	86.77
1	69	415.37	2661.48	718.24	387.80	2561.93	214.56	1882.46	733.99	3.71	7.39	5.69	85.34
2-9	361	400.33	2583.55	678.34	382.40	2420.29	215.37	1760.57	722.09	3.59	7.26	5.70	85.17
10-19	242	401.29	2609.00	695.15	379.73	2481.44	216.00	1754.56	720.73	3.69	7.28	5.69	83.40
20-49	269	397.73	2602.55	704.77	392.82	2511.02	226.46	1817.42	707.60	3.64	7.22	5.76	85.99
50+	103	408.59	2721.47	727.38	413.45	2722.78	233.61	1858.80	703.95	3.84	7.23	5.71	89.24
No. of male sex partners during past 3 months													
0	1091	400.81 ^a	2589.47	698.56	382.38	2465.21	217.70	1771.32	720.71 ^a	3.66	7.24	5.71 ^a	85.34
1	58	403.96	2602.10	703.04	393.87	2602.15	215.12	1820.73	694.25	3.58	7.27	5.63	85.13
2	38	420.34	2698.31	668.17	390.54	2491.14	215.72	1845.48	695.49	3.61	7.34	5.61	84.36
≥3	61	417.37	2645.79	689.79	381.02	2637.93	213.52	1745.14	697.11	3.74	7.42	5.54	84.86
Alcohol consumption during last month													
Yes	889	401.16	2614.24 ^a	692.38 ^a	384.65	2489.71	218.34	1793.75	708.65 ^a	3.64	7.25	5.71	85.13
No	358	406.75	2563.33	714.19	377.66	2452.94	215.00	1754.14	732.83	3.68	7.28	5.64	85.35
Circumcision status													
Yes	241	409.31	2633.90	716.99 ^a	390.1	2579.86	218.80	1810.98	716.37	3.66	7.32	5.71 ^a	84.94
No	985	400.82	2583.55	693.64	381.85	2462.37	216.69	1773.06	718.94	3.65	7.24	5.70	85.60
Physical Activity													
Sedentary/Insufficiently active	306	396.48	2552.84 ^a	674.79 ^a	372.47 ^a	2423.67 ^a	203.54 ^a	1727.53 ^a	718.99	3.66	7.14 ^a	5.77 ^a	81.27 ^a
Active	542	404.80	2615.48	702.79	389.69	2502.44	223.50	1795.84	716.71	3.63	7.28	5.68	87.03
Very active	400	404.52	2603.59	703.65	383.68	2473.88	218.84	1803.07	719.19	3.67	7.30	5.68	84.61

a P<0.05, Kruskal-Wallis test

b Values of Dietary Equivalents of folate corrected for Brazilian values

Table 2. Median values of nutrient intake, by human papillomavirus (HPV) infection status. São Paulo, 2015.

	Persistent Oncogenic HPV ¹			Persistent Nononcogenic HPV ¹			HPV infection ²		
	Yes	No ³	p-value	Yes	No ⁴	p-value	Yes	No	p-value
Energy (kcal)	2485.96	2431.83	0.0051	2453.03	2447.79	0.7538	2451.54	2364.54	0.7136
Carbohydrate (g)	294.35	295.48	0.5759	294.97	294.36	0.4171	294.80	296.18	0.6644
Protein (g)	95.10	95.00	0.6016	94.93	95.23	0.0706	95.01	95.99	0.1117
Total fat (g)	89.21	88.79	0.0501	89.03	89.93	0.4605	89.00	89.11	0.7036
Retinol (µg)	397.79	403.23	0.0286	402.57	399.80	0.1979	402.54	404.17	0.6398
Lycopene (µg)	2641.01	2581.58	0.0237	2600.17	2615.54	0.7715	2598.33	2580.96	0.4779
Vitamin A (µg)	681.04	706.40	0.0002	695.65	695.77	0.5728	697.16	753.34	0.1701
α-carotene (µg)	382.15	382.40	0.4731	381.36	385.83	0.3442	381.85	412.60	0.0241
β-carotene (µg)	2438.44	2497.39	0.3532	2448.19	2502.44	0.8543	2835.42	3067.06	0.0146
β-cryptoxanthin (µg)	215.29	218.91	0.8217	216.71	216.29	0.8315	216.66	217.70	0.4904
Lutein+zeaxanthin (µg)	1765.61	1776.97	0.9110	1766.44	1777.78	0.5104	1770.98	1816.27	0.0403
Folate (DFE) (µg)	707.02	720.49	0.0001	718.12	713.00	0.9126	717.17	736.40	0.2094
Vitamin D (µg)	3.64	3.66	0.3364	3.65	3.66	0.2041	3.65	3.76	0.2791
Vitamin E (mg)	7.28	7.24	0.0671	7.26	7.23	0.3904	7.25	7.43	0.0502
Vitamin B12 (µg)	5.65	5.74	0.0533	5.68	5.73	0.0436	5.69	5.74	0.4458
Vitamin C (mg)	84.68	85.51	0.5029	84.91	85.52	0.3740	85.13	87.77	0.3591

¹ only classified infections considered

² including individuals with non-classified infections

³ includes individuals with transitory infection for oncogenic HPV and no infection for oncogenic HPV, but at least one positive result for other HPV types.

⁴ includes individuals with transitory infection for nononcogenic HPV and no infection for nononcogenic HPV, but at least one positive result for other HPV types.

Table 3. Association between energy-adjusted dietary intake and persistent HPV. São Paulo, 2015.

	Infection, no.		Crude OR	Adjusted OR
Nutrient	Transient	Persistent	(95% CI)	(95% CI) ^a
<i>Oncogenic HPV</i>				
Vitamin A, µgRAE ^b				
Quartile 1	143	147	1.00	1.00
Quartile 2	157	116	0.72 (0.51-1.00)	0.77 (0.52-1.15)
Quartile 3	161	103	0.62 (0.44-0.87)	0.78 (0.49-1.24)
Quartile 4	159	92	0.56 (0.40-0.79)	0.73 (0.42-1.25)
Folate equivalents,µg ^c				
Quartile 1	157	158	1.00	1.00
Quartile 2	143	102	0.71 (0.51-0.99)	0.96 (0.64-1.43)
Quartile 3	165	122	0.74 (0.53-1.01)	1.24 (0.80-1.92)
Quartile 4	155	76	0.49 (0.34-0.69)	0.95 (0.54-1.69)
Lycopene, µg ^d				
Quartile 1	143	93	1.00	1.00
Quartile 2	165	106	0.99 (0.69-1.41)	0.96 (0.64-1.44)
Quartile 3	154	109	1.09 (0.76-1.56)	1.08 (0.71-1.64)
Quartile 4	158	150	1.46 (1.03-2.06)	1.33 (0.87-2.01)
Vitamin B12, mg ^e				
Quartile 1	190	159	1.00	1.00
Quartile 2	147	123	1.00 (0.73-1.37)	0.94 (0.65-1.37)
Quartile 3	154	92	0.71 (0.51-0.99)	0.72 (0.47-1.09)
Quartile 4	129	84	0.78 (0.55-1.10)	0.98 (0.61-1.58)
Retinol, µg ^f				
Quartile 1	148	128	1.00	1.00
Quartile 2	160	115	0.83 (0.59-1.16)	0.76 (0.52-1.12)
Quartile 3	150	117	0.90 (0.64-1.26)	0.86 (0.58-1.28)
Quartile 4	162	98	0.70 (0.49-0.99)	0.81 (0.53-1.23)
Vitamin E, mg ^g				
Quartile 1	153	98	1.00	1.00
Quartile 2	137	100	1.14 (0.79-1.64)	1.01 (0.73-1.65)
Quartile 3	174	130	1.17 (0.83-1.64)	1.14 (0.76-1.70)
Quartile 4	156	130	1.30 (0.92-1.83)	1.29 (0.82-2.02)
<i>Nononcogenic HPV</i>				
Vitamin B12, mg ^h				
Quartile 1	133	216	1.00	1.00
Quartile 2	108	162	0.92 (0.67-1.28)	0.77 (0.54-1.10)
Quartile 3	100	146	0.90 (0.64-1.25)	0.70 (0.49-1.02)
Quartile 4	101	112	0.68 (0.48-0.96)	0.55 (0.38-0.81)

NOTE: CI, confidence interval ;OR, odds ratio.

a For oncogenic HPV: model adjust simultaneously for energy intake (kcal), age, marital status, smoking, no of female sex partners in lifetime and HPV status at enrollment. For nononcogenic HPV: model adjusted simultaneously for energy intake (kcal), physical activit, age, marital status and HPV status at enrollment. **b** P=.250, test for trend; **c** P=.821, test for trend; **d** P=.137, test for trend; **e** P=.703, test for trend; **f** P= .471, test for trend; **g** P= .319, test for trend; **h** P=.003, test for trend.

References

1. Giuliano AR. Human papillomavirus vaccination in males. *Gynecol Oncol* 2007; 107:S24–S26.
2. Di Domenico F, Foppoli C, Coccia R, Perluigi M. Antioxidants in cervical cancer: Chemopreventive and chemotherapeutic effects of polyphenols. *Biochimica et Biophysica Acta* 2012; 1822: 737-747.
3. Narisawa-Saito M, Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: roles of E6 and E7 proteins. *Cancer Sci.* 2007; 98:1505–1511.
4. Sedjo RL, Inserra P, Abrahamsen M, Harris RB, Roe DJ, Baldwin S, Giuliano AR. Human Papillomavirus Persistence and Nutrients Involved in the Methylation Pathway among a Cohort of Young Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:353-359.
5. Ho, G. Y., Bierman, R., Beardsley, L., Chang, C. J., and Burk, R. D. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N. Engl. J. Med.*, 338: 423–428, 1998.
6. Moscicki, A. B., Hills, N., Shiboski, S., Powell, K., Jay, N., Hanson, E., Miller, S., Clayton, L., Farhat, S., Broering, J., Darragh, T., and Palefsky, J. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA*, 285: 2995–3002, 2001.
7. Giuliano AR, Salmon D. The case for a gender neutral (universal) HPV vaccination policy in the US. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:805 – 8.
8. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, et al. The Human Papillomavirus Infection in Men Study: Human Papillomavirus Prevalence and Type Distribution among Men Residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2036-2043.
9. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, Brotons M, Mena M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S,

Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 2015.

10. Giuliano AR, Siegel EM, Roe DJ, Ferreira S, Baggio ML, Galan L, Duarte-Franco E, Villa LL, Rohan TE, Marshall JR, Franco EL. Dietary Intake and Risk of Persistent Human Papillomavirus (HPV) Infection: The Ludwig-McGill HPV Natural History Study. *The Journal of Infectious Diseases* 2003; 188:1508-16.

11. García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: A review of recent evidence. *Int J Cancer* 2005; 117:629-637.

12. Sedjo R, Roe DJ, Abrahamsen M, et al. Vitamin A, Carotenoids, and Risk of Persistent Oncogenic Human Papillomavirus Infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:876-884.

13. Siegel EM, Salemi JL, Villa LL, Ferenczy A, Franco EL, Giuliano AR. Dietary Consumption of Antioxidant Nutrients and Risk of Incident Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2010; 118(3): 289–294.

14. Chih HJ, Lee AH, Colville L, Binns CW, Xu D. A review of Dietary Prevention of Human Papillomavirus-related Infection of the Cervix and Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Nutrition and Cancer* 2013; 65(3):317-328.

15. Gadducci A, Barsotti C, Cosio S, Domenici L, Genazzani AR. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 2011;27: 597–604.

16. Reddy L, Odhav B, and Bhoola KD: Natural products for cancer prevention: a global perspective. *Pharmacol Ther* 2003; 99:1–13.

17. Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, et al. Circumcision and sexual behavior: factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer* 2009; 124:1251–7.

18. Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011; 377:932–40.
19. World Health Organization. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. Geneva: World Health Organization; 1990. (WHO Technical Reports Series 797).
20. Fisberg RM, Colucci ACA, Morimoto JM, Marchioni DML. Questionário de frequência alimentar para adultos com base em estudo populacional. *Rev Saúde Pública* 2008; 42:550-4.
21. César CLG, Carandina L, Alves MCGP, Barros MBA, Goldbaum. Saúde e condição de vida em São Paulo. Inquérito multicêntrico de saúde no estado de São Paulo – ISA-SP. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 2005.
22. Teixeira JA, Baggio ML, Giuliano AR, Fisberg RM, Marchioni DML. Performance of the Quantitative Food Frequency Questionnaire Used in the Brazilian Center of the Prospective Study Natural History of Human Papillomavirus Infection in Men: The HIM Study. *J Am Diet Assoc* 2011; 111:1045-1051.
23. Guenther PM, Cleveland LE, Ingwersen LA, Berline M. Questionnaire development and data collection procedures. In: Tippet KS, Cypel YS, editors. Design and operation: the continuing survey of food intakes by individuals and the Diet and Health Knowledge Survey, 1994-1996. Beltsville, MD: United States Department of Agriculture 1998; p. 42-63. (Nationwide Food Surveys Report, 96-1).
24. Harttig U, Haubrock J, Knueppel S, Boeing H, Consortium EFCOVAL. The MSM program: web-based statistics package for estimating usual dietary intake using the Multiple Source Method. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: S87–S91.

25. Haubrock J, Noethlings U, Volatier JL, Dekkers A, Ocke M, et al. Estimating Usual Food Intake Distributions by Using the Multiple Source Method in the EPIC-Potsdam Calibration Study. *J Nutr* 2011; 141: 914–920.
26. Tooze JA, Subar AF, Thompson FE, Troiano R, Schatzkin A, Kipnis V. Psychosocial predictors of energy underreporting in a large doubly labeled water study. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:795-804.
27. Hill RJ, Davies PS. The validity of self-reported energy intake as determined using the doubly labeled water technique. *Br J Nutr* 2001; 85:415-30.
28. Trabulsi J, Schoeller DA. Evaluation of dietary assessment instruments against doubly labeled water, a biomarker of habitual energy intake. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281:E891-9.
29. Willett WC, Howe GR, Kushi LW. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65(4): 1220S-1228S.
30. Potischman, N., and Brinton, L. A. Nutrition and cervical neoplasia. *Cancer Causes Control*, 7: 113–126, 1996.
31. Selhub, J., and Miller, J. W. The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *Am. J. Clin. Nutr.* 1992; 55: 131–138.
32. Bailey, L. B., and Gregory, J. F, III. Folate metabolism and requirements. *J. Nutr.* 1999; 129: 779–782.
33. Choi, S. W., and Mason, J. B. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J. Nutr.* 2000; 130: 129–132.
34. Ho GYF, Berman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423 – 8.
35. Lajous M, Mueller M, Cruz-Valdéz A, Aguilar LV, Franceschi S, Hernández-Ávila M, Lazcano-Ponce E. Determinants of Prevalence, Acquisition, and

Persistence of Human Papillomavirus in Healthy Mexican Military Men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(7):1710-1716.

36. Marino M, Masella R, Bulzomi P, Campesi I, Malorni W, Franconi F. Nutrition and Human Health from a sex-gender perspective. *Molecular Aspects of Medicine* 2011; 32:1-70.

37. Wang WC, Worsley A, Hunter W. Similar but different. Health behavior pathways differ between men and women. *Appetite* 2012; 58: 760-766.

38. Bates CJ, Prentice A, Finch S. Gender differences in food and nutrient intakes and status indices from the National Diet and Nutrition Survey of People Aged 65 Years and Over. *European Journal of Clinical Nutrition* 1999; 53, 694-699.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos já foram realizados a fim de avaliar a relação entre fatores dietéticos e persistência da infecção por HPV, bem como sua progressão ao câncer em mulheres; no entanto, pouco se sabe a respeito da infecção e remissão da infecção em homens. Esta dissertação teve como objetivo principal investigar a relação entre nutrientes selecionados e a persistência da infecção por HPV em homens brasileiros participantes do estudo HIM.

A fim de aprimorar a medida da ingestão alimentar da população em estudo, foi realizada a calibração e substituição das porções padronizadas do QFA utilizado. Essa combinação provou-se mais próxima das medidas do método de referência (R24h) quando comparada à utilização de outros métodos de inquérito alimentar.

Em relação à associação dos nutrientes com a persistência da infecção por HPV, não foram observadas associações com o HPV oncogênico persistente. No entanto, a vitamina B12 parece ter papel protetor em relação à persistência do HPV não-oncogênico.

8. REFERÊNCIAS

Beck MA, Shi Q, Morris VC, Levander OA. Rapid genomic evolution of a non-virulent coxsackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates. *Nat Med* 1995; 1:433–6.

Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010; 401(1):70-79.

Borutinskaite VV, Navakauskiene R, and Magnusson K-E: Retinoic Acid and histone deacetylase inhibitor BML-210 inhibit proliferation of human cervical cancer HeLa cells. *Ann N Y Acad Sci* 1091, 346–355, 2006.

Brasil. Portal Brasil. Vacina contra HPV disponível em postos de saúde [página da internet]. Brasília, 2014 [acesso em 25 jun 2015]. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2014/04/vacina-contra-hpv-esta-disponivel-nos-postos-de-saude>

Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, Brotons M, Mena M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Brazil. Summary Report; 2014.

Castellsague, X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(3 Suppl 2):S4-7.

Chaves AAM. Clonagem, expressão, purificação e caracterização das proteínas do capsídeo viral do Papilomavírus Humano (HPV). 2012. Dissertação [Mestrado em Ciências (Bioquímica)] – Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/46/46131/tde-23042013150230/publico/DissertDefendidaAgthaAlencarChaves.pdf> Acesso em: 25-06-2015.

Chi HJ, Lee AH, Colville L, Binns CW, Xu D. A Review of Dietary Prevention of Human Papillomavirus-Related Infection of the Cervix and Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Nutrition and Cancer* 2013; 65(3):317-328.

Di Domenico F, Foppoli C, Coccia R, Perluigi M. Antioxidants in cervical cancer: Chemopreventive and chemotherapeutic effects of polyphenols. *Biochimica et Biophysica Acta* 2012; 1822: 737-747.

Fisberg RM, Colucci ACA, Morimoto JM, Marchioni DML. Questionário de Frequência Alimentar para adultos com base em estudo populacional. *Ver Saúde Pública* 2008;42(3):550-4.

Garcia-Closas R, Castellsague X, Bosch X, Gonzales CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer*. 2005;117, 629-637.

Giraldo PC, Silva MJPM, Fedrizzi EM, Gonçalves AKS, Amaral RLG, Eleutério Jr J, et al. Prevenção da infecção por HPV e lesões associadas com o uso de vacinas. *J Bras Doenças Sex Transm*. 2008;20(2):132-40.

Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee J, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Jolles E, Nielson CM, Baggio ML, Silva R, Quiterio M. The Human Papillomavirus Infection in Men Study: Human Papillomavirus Prevalence and Type Distribution among Men Residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* August 2008, 17:2036-2043; doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0151.

Giuliano AR, Lee J, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Salmeron J, Anic GM, Rollison DE, Smith D. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study, *The Lancet*, Volume 377, Issue 9769, 12–18 March 2011, Pages 932-940, ISSN 0140-6736, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62342-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62342-2).

Giuliano AR. Human papillomavirus vaccination in males. *Gynecol Oncol* 2007; 107:S24–S26.

Giuliano AR, Siegel EM, Roe DJ, Ferreira S, Baggio ML, Galan L, Duarte-Franco E, Villa LL, Rohan TE, Marshall JR, Franco EL. Dietary Intake and Risk of Persistent HPV Infection: the Ludwig-McGill HPV Natural History Study”. *Journal of Infectious Diseases* 188(10):1508-1516, 2003.

IARC Human papillomaviruses. IARC monogr A review of human carcinogens: biological agents/ IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100B. Lyon: IARC, 2012.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde. HPV e câncer – Perguntas mais frequentes [página da internet]. Rio de Janeiro; 2015 [acesso em 25 jun 2015]. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=2687

INCT-HPV Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia das Doenças do Papilomavírus Humano. Guia do HPV [página da internet]. São Paulo; 2013. Disponível em:

http://www.incthpv.org.br/upl/pdf/130198401720254616_Guia%20do%20HPV%20Julho%202013.pdf

Kaaks R, Riboli E. Validation and calibration of dietary intake measurements in the EPIC Project: methodological considerations. *Int J Epidemiol*. 1997; 26(Suppl. 1): S15-S25.

Luong KVQ and Nguyen LTH: The beneficial role of vitamin D and its analogs in cancer treatment and prevention. *Cr Rev Oncol-Hem* 73, 192–201, 2010.

Maucourt-Boulch D, Franceschi S, Plummer M, M+ IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. International correlation between human papillomavirus prevalence and cervical cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(3):717-720.

Ministério da Saúde (BR). Agência Saúde. Em São Paulo, mais de 952 mil meninas devem ser vacinadas contra o HPV [página da internet]. Brasília (DF); 2015a [acesso em 25 jun 2015]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/16983-em-sao-paulo-mais-de-952-mil-meninas-devem-ser-vacinadas-contra-o-hpv>

Ministério da Saúde (BR). Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Condiloma acuminado (HPV) [página da internet]. Brasília (DF); 2015b [acesso em 25 jun 2015]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/condiloma-acuminado-hpv>

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Guia Prático sobre o HPV - Perguntas e Respostas. Brasília (DF); 2013.

Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation, *Nat. Rev. Cancer* 10 (2010) 550–560.

Pascual A, Pariente M, Godinez JM, Sánchez-Prieto R, Atienzar M, Segura M, et al. High prevalence of human papillomavirus 16 in penile carcinoma. *Histol Histopathol* 2007;22:177–83.

Piyathilake CJ, Henao OL, Macaluso M, Cornwell PE, Meleth S, Heimbarger DC, Prtridge EE. Folate is associated with the natural history of high risk human papillomaviruses. *Cancer Research* 2004; 64:8788-8793.

Sedjo RL, Inserra P, Abrahamsen M, Harris RB, Roe DJ, Baldwin S, Giuliano AR. Human Papillomavirus persistence and nutrients involved in the

methylation pathway among a cohort of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002a;11:353–359.

Sedjo RL, Roe DJ, Abrahamsen M, Harris RB, Craft N, Baldwin S, Giuliano AR. Vitamin A, carotenoids, and the risk of persistent oncogenic human papillomavirus infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002b;11:876–84.

Stanley M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. *Gynecol Oncol* 2008; 109:S15-S21.

Teixeira JA, Baggio ML, Fisberg RM, Marchioni DML. Calibration of the dietary data obtained from the Brazilian center of the Natural History of HPV Infection in Men study: the HIM study. *Cad. Saúde Pública* 2010; 26(12):2323-2333.

Troittier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006; 24(1):S4-S15.

Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J, Hennekens CH, Speizer FE. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am. J. Epidemiol.* (1985) 122(1): 51-65.

WHO - World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 2014; 43(89):465-492.

WHO - World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical câncer. Fact sheet N°380, Reviewed March 2015 [página da internet]. Geneva; 2015 [acesso em 25 jun 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>

Willett WC, Lenart E. Reproducibility and validity of food-frequency questionnaire. In: Willett WC. *Nutritional Epidemiology*. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, cap. 5, p. 101-147, 1998.

Williams VM, Filippova M, Soto U, Duerksen-Hughes PJ. HPV-DNA integration and carcinogenesis: putative roles for inflammation and oxidative stress. *Future Virol* 2011;6(1):45-57.

World Cancer Research Foundation. Food, nutrition and prevention of cancer: a global perspective. Washington. Disponível em:< <http://www.wcrf.org>>

ANEXOS

ANEXO 1 – Questionário de Frequência Alimentar – QFA

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO Av. Dr. Arnaldo, 715 – CEP: 01246-904 – São Paulo Fones/Fax: (0xx11) 3061-7705

QUESTIONÁRIO QUANTITATIVO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR

Data da entrevista ____/____/____	Nº de identificação: _____
Visita: _____	Entrevistador: _____
Nome: _____	Sexo: () F () M
Idade atual: _____ anos	Data de nascimento: ____/____/____

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

(1) Não	(5) Sim, para redução de sal
(2) Sim, para perda de peso	(6) Sim, para redução de colesterol
(3) Sim, por orientação médica	(7) Sim, para ganho de peso
(4) Sim, para dieta vegetariana ou redução do consumo de carne	Outro Motivo: _____

2. Você está tomando algo para suplementar sua dieta (vitaminas, minerais, outros produtos)?

- (1) Não (2) Sim, regularmente (3) Sim, mas não regularmente

3. Se a resposta da pergunta anterior for SIM, favor preencher o quadro abaixo:

Suplemento	Composição	Dose	Frequência

4. As questões seguintes relacionam-se ao seu hábito alimentar usual no PERÍODO DE UM ANO. 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, por mês ou por ano). Depois responda qual a sua PORÇÃO INDIVIDUAL USUAL (se pequena, média ou grande, conforme o indicado no questionário). ESCOLHA SOMENTE UM CÍRCULO PARA CADA COLUNA.

Se você não come ou raramente come um determinado item, preencha o círculo da primeira coluna (N = nunca come). NÃO DEIXE ITENS EM BRANCO.

GRUPO DE ALIMENTOS	Com que frequência você costuma comer?		Qual é o tamanho da sua porção?
	QUANTAS VEZES VOCÊ COME:	UNIDADE:	SUA PORÇÃO:
Alimentos e Preparações	Número de vezes: 1, 2, 3 etc. (N = nunca ou raramente comeu no último ano)	D = por dia S = por semana M = por mês A = por ano	P = porção pequena M = porção média G = porção grande

SOPAS E MASSAS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Sopas (de legumes, canja, creme, etc)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 concha média (150g)	P M G E O O O O
Salgados fritos (pastel, coxinha, risólis, bolinho)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 unidade grande (80g)	P M G E O O O O
Salgados assados (esfiha, bauruzinho, torta)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 unidades ou 2 pedaços médios (140g)	P M G E O O O O
Macarrão com molho sem carne	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 prato fundo (260g)	P M G E O O O O
Macarrão com molho com carne, lasanha, nhoque	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 escumadeira cheia ou 1 pedaço pequeno (125g)	P M G E O O O O
Pizza, panqueca	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 fatias pequenas ou 2 unidades (180g)	P M G E O O O O
Polenta	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 pedaço (110g)	P M G E O O O O

CARNES E PEIXES	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Carne de boi (bife, cozida, assada), miúdos, vísceras	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 bife médio ou 2 pedaços (100g)	P M G E O O O O
Carne de porco (lombo, bisteca)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 fatia média (100g)	P M G E O O O O
Linguiça	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 gomo médio (60g)	P M G E O O O O
Embutidos (presunto, mortadela, salsicha)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 fatias médias (30g)	P M G E O O O O
Frango (cozido, frito, grelhado, assado)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 pedaços ou 1 filé médio (80g)	P M G E O O O O
Hambúrguer, nuggets, almôndega	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 unidade média (60g)	P M G E O O O O
Peixe (cozido, frito, assado) e frutos do mar	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 filé pequeno ou 1 posta pequena (100g)	P M G E O O O O

LEITE E DERIVADOS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Leite - tipo: () integral () desnatado () semi-desnatado	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1/2 copo de requeijão (125ml)	P M G E O O O O
Iogurte - tipo: () natural () com frutas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 unidade média (200g)	P M G E O O O O
Queijo mussarela, prato, parmesão, provolone	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 fatias grossas (40g)	P M G E O O O O
Queijo minas, ricota	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 fatia média (30g)	P M G E O O O O

LEGUMINOSAS E OVOS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Ovo (cozido, frito)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 unidade (50g)	P M G E O O O O
Feijão (carioca, roxo, preto, verde)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 concha média (86g)	P M G E O O O O
Feijoada, feijão tropeiro	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 concha média (210g)	P M G E O O O O

ARROZ E TUBÉRCULOS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Arroz branco ou integral cozido com óleo e temperos	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	3 colheres de servir (150g)	P M G E O O O O
Batata frita ou mandioca frita	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 escumadeiras cheias (130g)	P M G E O O O O
Batata, mandioca, inhame (cozida ou assada), purê	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 escumadeira cheia (90g)	P M G E O O O O
Salada de maionese com legumes	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	3 colheres de sopa (90g)	P M G E O O O O
Farinha de mandioca, farofa, cuscuz, aveia, tapioca	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	3 colheres de sopa (40g)	P M G E O O O O

VERDURAS E LEGUMES	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Alface	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	3 folhas médias (30g)	P M G E O O O O
Tomate	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	3 fatias médias (40g)	P M G E O O O O
Cenoura	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 colher de sopa (25g)	P M G E O O O O
Outros legumes (abobrinha, berinjela, chuchu, pepino)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 colher de sopa cheia (30g)	P M G E O O O O
Outras verduras (acelga, rúcula, agrião, espinafre)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 prato de sobremesa (38g)	P M G E O O O O
Brócolis, couve-flor, repolho	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 ramo ou 2 colheres de sopa (35g)	P M G E O O O O

MOLHOS E TEMPEROS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Óleo, azeite ou vinagre para tempero de salada	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 colheres de chá (5ml)	P M G E O O O O
Maionese, molho para salada, patê, chantilly	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 colher de chá (4g)	P M G E O O O O

FRUTAS E SUCOS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Laranja, mexerica	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 unidade média (210g)	P M G E O O O O
Banana	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 unidade média (86g)	P M G E O O O O
Maçã, pêra	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 unidade média (110g)	P M G E O O O O
Mamão, melão, melancia	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 fatia média (150g)	P M G E O O O O

BEBIDAS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Suco natural	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1/2 copo americano (80ml)	P M G E O O O O
Suco industrializado	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 copo de requeijão (240ml)	P M G E O O O O
Café ou chá sem açúcar	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 xícaras de café (90ml)	P M G E O O O O
Café ou chá com açúcar	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 xícaras de café (90ml)	P M G E O O O O
Refrigerante () comum () diet/light	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 lata ou 1 1/2 copo de requeijão (350ml)	P M G E O O O O
Cerveja	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 latas (700ml)	P M G E O O O O

PÃES E BISCOITOS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Pão francês, pão de forma, integral, pão doce, torrada	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 unidade ou 2 fatias (50g)	P M G E O O O O
Biscoito sem recheio (doce, salgado)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	4 - 5 unidades (30g)	P M G E O O O O
Biscoito recheado, waffer, amanteigado	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	4 unidades (55g)	P M G E O O O O
Bolo (simples, recheado)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 fatia média (60g)	P M G E O O O O
Manteiga ou margarina passada no pão () comum () light	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	3 pontas de faca (15g)	P M G E O O O O
Sanduíche (cachorro-quente, hambúrguer)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 unidades simples (220g)	P M G E O O O O

DOCES E SOBREMESAS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Chocolate, bombom, brigadeiro	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 barra pequena (25g)	P M G E O O O O
Achocolatado empó (adicionado ao leite)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 colheres de sopa (25g)	P M G E O O O O
Sobremesas, doces, bolos, tortas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 pedaço ou 1 fatia grande (70g)	P M G E O O O O
Açúcar, mel, geléia	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1/2 colher de sopa (6g)	P M G E O O O O

Quando você come carne bovina ou suína, você costuma comer a gordura visível?

(1) nunca ou raramente (2) algumas vezes (3) sempre (9) não sabe

Quando você come frango ou peru, você costuma comer a pele?

(1) nunca ou raramente (2) algumas vezes (3) sempre (9) não sabe

Por favor, liste qualquer outro alimento ou preparação importante que você costuma comer ou beber pelo menos UMA VEZ POR SEMANA que não foram citados aqui (por exemplo: leite-de-coco, outros tipos de carnes, receitas caseiras, creme de leite, leite condensado, gelatina e outros doces etc.).

ALIMENTO	FREQUÊNCIA POR SEMANA	QUANTIDADE CONSUMIDA

ANEXO 3 – Manual de Preenchimento do QQFA

Questionário Quantitativo de Frequência Alimentar (QQFA)

O questionário de frequência alimentar é um instrumento indicado para discriminar a frequência habitual de consumo alimentar em um determinado período de tempo (por exemplo, um mês, seis meses ou um ano). O termo “quantitativo” é utilizado para designar um questionário capaz de estimar também o consumo de nutrientes. Sua utilização em estudos epidemiológicos permite classificar os indivíduos segundo níveis de ingestão para se avaliar a associação entre dieta e risco de adoecer.

Apresentação inicial ao entrevistado

- ✓ Identificar-se, descrever objetivos da entrevista, informar ao entrevistado quais dados serão obtidos e qual a duração média da entrevista.
- ✓ Expor o compromisso dos responsáveis pela pesquisa com a confidencialidade dos dados.
- ✓ Expor ao entrevistado o direito à não participação, sem qualquer prejuízo.

Instruções para condução da entrevista:

FOLHA DE ROSTO

- ✓ Colocar sempre a data da entrevista;
- ✓ Anotar o nome e telefone (com código da área) do entrevistado.

A) Dados Pessoais:

1. *idade*

Solicitar a idade, anotando em anos completos.

2. *data de nascimento*

Solicitar a data de nascimento, dia, mês e ano.

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

Observar: se estiver fazendo alguma dieta, ao iniciar as questões sobre consumo alimentar, insistir para referir seus hábitos alimentares antes da dieta recente.

4. *Uso de suplementos*

No caso da pessoa referir o uso de suplementos, questione a regularidade com que toma o produto.

5. Tipo e dose do suplemento

Anote o nome comercial do produto, a composição relatada pelo indivíduo, a dose e com que frequência aquela dose é ingerida.

6. Para a entrevista, pode-se usar: “AGORA AS PRÓXIMAS PERGUNTAS REFEREM-SE SOBRE A DIETA DO Sr., POR ISSO GOSTARIA DE SABER, POR EXEMPLO: QUANTAS VEZES E QUANTO O Sr. COME OS ALIMENTOS DESTA LISTA ?

O Sr. vai me dizer se seu consumo de cada um dos alimentos que eu citar é DIÁRIO, SEMANAL, MENSAL, ANUAL OU SE NÃO COME OU RARAMENTE COME. Aqui temos uma porção média, o Sr. vai me dizer se o quanto costuma comer é menos que esta porção média (P), se igual (M), se mais que esta porção média (G), ou se muito mais que esta porção média (E).

INSTRUÇÕES GERAIS PARA A ENTREVISTA ALIMENTAR

- ✓ Observar a frequência de consumo diária geral do paciente. Analise se há itens alimentares de consumo diário em excesso (vários tipos de carnes, de vegetais, por ex.) ou se a frequência de consumo diário é raramente referida. Confira com o entrevistado, observando os alimentos conhecidos de consumo diário da dieta habitual (leite, pão, arroz, feijão, carnes).
- ✓ Observar a quantidade de carnes (todos os tipos) consumida:
 - verificar se o paciente só refere por consumo mensal.
 - perguntar então, o que come todos os dias. Por ex.: “O Sr. come carne, frango todos os dias? Pelo menos 1x/dia ou por semana consome algum tipo de carne?”.
- ✓ Verificar a frequência do pão e saladas
 - se o entrevistado não referir o que passa no pão, ou como tempera saladas, perguntar novamente conferindo a informação.
- ✓ Café: “Quantos cafezinhos o Sr. toma por dia? Adoça?”

✓ Ficar atento em relação à margarina, manteiga, requeijão. Observar se o entrevistado come pães ou biscoitos/torradas e com o quê. Conferir a frequência desses itens ou se come pães/biscoitos/torradas puro, sem passar nada.

ANEXO 4 – Manual de Preenchimento do R24h

Recordatório de 24 horas

O método recordatório de 24 horas é realizado geralmente mediante uma entrevista pessoal na qual o indivíduo relata detalhadamente os alimentos consumidos no dia anterior à entrevista, começando pelo primeiro alimento consumido após acordar até a última refeição antes de dormir, incluindo os alimentos consumidos dentro e fora do domicílio.

O sucesso deste método dependerá da memória e da cooperação do entrevistado, assim como da habilidade do entrevistador em estabelecer um bom canal de comunicação com a pessoa entrevistada.

O seguimento da metodologia proposta proporcionará respostas precisas e não tendenciosas.

Passo 1:

Perguntar para o indivíduo seguindo textualmente a frase:

"O Sr. pode, por favor, me dizer tudo o que comeu ou bebeu ontem, o dia todo, começando pelo primeiro alimento ou bebida consumido"

Transcreva tudo o que for dito, sem preocupação com quantidades, por enquanto. Não diga nada nem interrompa o informante.

Passo 2:

O Sr. pode lembrar o horário (mais ou menos) e em que lugar?

Anote os horários e o lugar referido e com quem nos espaços indicados.

Passo 3:

Volte à descrição dos alimentos e pergunte as quantidades em medidas caseiras consumidas, de cada alimento ou preparação.

"Quanto o Sr. comeu deste alimento"

- a. No caso de alimentos como frutas, pães, biscoitos e ovos, perguntar quantas unidades foram consumidas. Exemplo: 1 fatia de pão de forma, 1 pão francês, 1 pão de queijo, 1 banana nanica, 1 biscoito recheado, etc.

- b. Se for possível registre a marca comercial e variedade dos alimentos (banana nanica, prata, maçã).
- c. No caso específico de alimentos compostos, por exemplo: café com leite, mingaus, mamadeiras, vitaminas, sopas. Pergunte os ingredientes da preparação, as quantidades e medidas utilizadas na composição.

Exemplo: mamadeira

Leite integral tipo B	150 ml
Açúcar	1 colher de sopa rasa
Mucilon de arroz	1 colher de sopa cheia.

- d. Para alimentos como carnes (porco, frango, peixe, vaca) utilize unidades como: fatia (pequena, média, grande), pedaço (pequeno, médio, grande), posta (pequena, média, grande).
- e. Registre se a preparação da carne foi frita, cozida, assada, à milanesa ou grelhada.
- f. No caso de verduras e legumes. Perguntar os ingredientes da salada.

Exemplo: Salada de alface com tomate, pepino e cebola.

Alface	5 folhas
Tomate	4 rodela
Pepino	5 fatias
Cebola	2 rodela
Azeite	1 fio

Registre os legumes (cenoura, abobrinha, berinjela, milho, etc.) em colheres de sopa ou de servir e pergunte o tipo de preparação: cozidos ou refogados.

- g. Preparações habituais como arroz, feijão e macarrão utilizar as medidas caseiras de referência (colher de sopa, colher de servir, concha, pegador de macarrão).
- h. Não faça perguntas tendenciosas. Exemplo: Você tomou café da manhã? Você come pouco?

A equipe deverá ter pelo menos 3 horas de treinamento com profissional nutricionista. O treinamento deverá incluir apresentação de kit básico de medidas caseiras para a padronização da informação coletada.

ANEXO 5 – Diferença relativa entre as porções padronizadas do QFA e as obtidas com o R24h.

Porções Pequenas (PP)

Item Alimentar	PP R24h (g)	PP Padrão (g)	Diferença relativa (%)
<i>Queijos amarelos</i>	16	20	22
<i>Banana</i>	68	52	23
<i>Queijos brancos</i>	29	23	23
<i>Chocolate, bombom, brigadeiro</i>	28	21	24
<i>Linguiça</i>	60	44	26
<i>Carne de porco (lombo, bisteca)</i>	56	40	29
<i>Sobremesas, doces, bolos, tortas</i>	40	28	29
<i>Frango</i>	57	40	30
<i>Arroz cozido (branco/integral)</i>	151	100	34
<i>Polenta</i>	40	55	36
<i>Peixe e frutos do mar</i>	37	50	36
<i>Alface</i>	31	20	36
<i>Leite (integral, semi e desnatado)</i>	156	99	37
<i>Feijoada, feijão tropeiro</i>	225	140	38
<i>Café ou chá sem açúcar</i>	98	60	39
<i>Sanduíches</i>	146	204	40
<i>Maçã, pera</i>	101	56	45
<i>Mamão, melão, melancia</i>	98	53	46
<i>Brócolis, couve-flor, repolho</i>	39	20	49
<i>Macarrão com molho sem carne</i>	70	105	50
<i>Macarrão com molho com carne</i>	170	85	50
<i>Embutidos</i>	20	30	50
<i>Manteiga ou margarina comum/light</i>	15	8	50
<i>Hamburguer, nuggets, almôndega</i>	30	48	56
<i>Batata, mandioca, inhame</i>	31	49	57
<i>Açúcar, mel, geleia</i>	10	4	62
<i>Café ou chá sem açúcar</i>	171	64	63
<i>Sopas</i>	189	70	63
<i>Achocolatado em pó</i>	13	21	68
<i>Suco natural</i>	210	4	98
<i>Salgados Assados</i>	50	101	102
<i>Salgados fritos</i>	33	81	147

FONTE: Adaptado de Carlos JV. Investigação da dieta habitual em estudo longitudinal sobre a infecção por HPV em homens. 2011. Dissertação (Mestrado em Nutrição em Saúde Pública) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

Porções Médias (PM)

Item Alimentar	PM R24h (g)	PM Padrão (g)	Diferença relativa (%)
<i>Óleo, azeite ou vinagrete</i>	6	5	23
<i>Arroz cozido (branco/integral)</i>	205	150	27
<i>Alface</i>	42	30	29
<i>Batata frita/Mandioca frita</i>	99	130	31
<i>Acelga, rúcula, agrião, espinafre</i>	28	38	32
<i>Farinha de mandioca, farofa</i>	30	40	33
<i>Queijos amarelos</i>	30	40	33
<i>Hamburguer, nuggets, almôndega</i>	90	60	33
<i>Manteiga ou margarina comum/light</i>	23	15	33
<i>Macarrão com molho com carne</i>	193	128	34
<i>Feijão (carioca, roxo, preto, verde)</i>	132	86	35
<i>Laranja, mexerica</i>	154	210	36
<i>Cenoura</i>	40	25	38
<i>Chocolate, bombom, brigadeiro</i>	40	25	38
<i>Bolo (simples, recheado)</i>	100	60	40
<i>Batata, mandioca, inhame</i>	64	90	40
<i>Salgados Assados</i>	96	137	43
<i>Salgados fritos</i>	58	83	43
<i>Maionese, molho para salada</i>	7	4	44
<i>Leite (integral, semi e desnatado)</i>	230	124	46
<i>Café ou chá sem açúcar</i>	167	90	46
<i>Sopas</i>	302	152	50
<i>Feijoada, feijão tropeiro</i>	452	211	53
<i>Café ou chá com açúcar</i>	210	96	54
<i>Suco industrializado em pó</i>	24	11	56
<i>Macarrão com molho sem carne</i>	157	256	63
<i>Açúcar, mel, geleia</i>	17	6	64
<i>Suco natural</i>	252	83	67
<i>Brócolis, couve-flor, repolho</i>	115	36	69
<i>Polenta</i>	55	109	98

Porções Grandes (PG)

Item Alimentar	PG R24h (g)	PG Padrão (g)	Diferença relativa (%)
<i>Banana</i>	114	86	24
<i>Mamão, melão, melancia</i>	217	155	29
<i>Cerveja</i>	1710	1205	30
<i>Queijos brancos</i>	58	40	31
<i>Feijão (carioca, roxo, preto, verde)</i>	189	129	32
<i>Suco natural</i>	378	248	35
<i>Farinha de mandioca, farofa</i>	59	80	35
<i>Carne de porco (lombo, bisteca)</i>	120	165	37
<i>Leite (integral, semi e desnatado)</i>	324	198	39
<i>Salada de maionese com legumes</i>	187	112	40
<i>Sopas</i>	517	302	42
<i>Café ou chá sem açúcar</i>	246	140	43
<i>Chocolate, bombom, brigadeiro</i>	66	48	33
<i>Sanduíches</i>	199	292	47
<i>Pães</i>	102	50	51
<i>Manteiga ou margarina comum/light</i>	31	15	52
<i>Açúcar, mel, geleia</i>	25	12	53
<i>Batata/mandioca frita</i>	131	200	53
<i>Batata, mandioca, inhame</i>	105	160	53
<i>Feijoada, feijão tropeiro</i>	677	281	59
<i>Brócolis, couve-flor, repolho</i>	146	60	59
<i>Óleo, azeite ou vinagrete</i>	11	5	60
<i>Café ou chá com açúcar</i>	384	152	61
<i>Salgados assados</i>	163	262	54
<i>Macarrão com molho com carne</i>	510	188	63
<i>Polenta</i>	130	223	72
<i>Maionese, molho para salada</i>	26	5	81
<i>Suco industrializado em pó</i>	184	18	90

Porções Extragrandes (PEG)

Item Alimentar	PEG R24h (g)	PEG Padrão (g)	Diferença relativa (%)
<i>Salada de maionese com legumes</i>	269	212	21
<i>Queijos brancos</i>	119	93	22
<i>Sobremesas, doces, bolos, tortas</i>	292	360	23
<i>Frango</i>	295	225	24
<i>Laranja, mexerica</i>	436	540	24
<i>Pizza, panqueca</i>	820	614	25
<i>Acelga, rúcula, agrião, espinafre</i>	119	150	26
<i>Macarrão com molho sem carne</i>	689	502	27
<i>Mamão, melão, melancia</i>	562	400	29
<i>Carne de porco (lombo, bisteca)</i>	231	300	30
<i>Cenoura</i>	119	156	31
<i>Feijão (carioca, roxo, preto, verde)</i>	329	215	35
<i>Café ou chá sem açúcar</i>	383	250	35
<i>Chocolate, bombom, brigadeiro</i>	200	129	35
<i>Feijoada, feijão tropeiro</i>	942	598	36
<i>Biscoito recheado</i>	143	200	39
<i>Manteiga ou margarina comum/light</i>	62	38	39
<i>Suco industrializado em pó</i>	450	270	40
<i>Maçã, pera</i>	268	159	41
<i>Salgados fritos</i>	259	367	41
<i>Cerveja</i>	2881	4128	43
<i>Óleo, azeite ou vinagrete</i>	19	11	44
<i>Polenta</i>	750	417	44
<i>Açúcar, mel, geleia</i>	49	27	45
<i>Pães</i>	183	100	45
<i>Leite (integral, semi e desnatado)</i>	568	310	45
<i>Biscoito sem recheio (doce, salgado)</i>	193	103	47
<i>Sopas</i>	998	503	50
<i>Hamburguer, nuggets, almôndega</i>	209	315	51
<i>Brócolis, couve-flor, repolho</i>	369	180	51
<i>Café ou chá com açúcar</i>	576	277	52
<i>Batata frita/Mandioca frita</i>	259	408	57
<i>Embutidos</i>	100	173	74
<i>Sanduíches</i>	219	485	122
<i>Salgados assados</i>	322	862	168
<i>Achocolatado em pó</i>	47	129	176

ANEXO 6 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido -TCLE

Informação para pessoas solicitadas a participar do estudo

Título do estudo:

História Natural da Infecção por HPV em Homens. O Estudo HIM.

Investigadora Principal no Brasil: **Dra Luísa Lina Villa**

Investigadora Principal nos EUA: **Dra. Anna Giuliano**

Onde o estudo será feito: Tampa, Flórida; Cuernavaca, México; **São Paulo, Brasil.**

No Brasil, a equipe que conduzirá os procedimentos do estudo é composta por profissionais do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer e do Centro de Referência em DST / Aids – São Paulo.

Quem está financiando o estudo: “National Institute of Health, NIH” (Instituto Nacional de Saúde – EUA)

Você pode participar deste estudo?

Este documento fala sobre a pesquisa e pode ajudá-lo a decidir se quer ou não participar. Você não precisa fazer parte se não quiser.

Antes que você decida:

- Leia este documento para entender do que se trata o estudo.
- Esclareça as suas dúvidas com a pessoa que está explicando o estudo ou com o médico. Você pode convidar um acompanhante enquanto conversa sobre a pesquisa.

Você pode fazer perguntas:

- Talvez você queira fazer perguntas cujas respostas não se encontrem neste documento. Neste caso, pergunte a algum membro da nossa equipe.
- Você não precisa adivinhar o que não compreende. Peça às pessoas que expliquem o estudo de uma maneira fácil para que você o entenda.

Depois da leitura, você pode:

- Pedir um tempo para pensar;
- Pedir a um amigo ou parente que leia este Termo de Consentimento;
- Levar para o seu médico de confiança.

Se você quiser participar do estudo, você pode assinar o Termo de Consentimento, mas se decidir não participar, não assine.

Por que está sendo feita esta pesquisa?

O objetivo desse estudo é entender o que acontece na infecção pelo papilomavírus humano (HPV) nos homens. Também serão pesquisados quais os fatores que estão relacionados ao HPV em homens, incluindo outras doenças sexualmente transmissíveis (DST).

O HPV é um vírus transmitido através da relação sexual, comum em homens e mulheres. Alguns tipos deste vírus podem causar verrugas genitais conhecidas popularmente como "crista de galo". Outros tipos de HPV provocam alterações no colo do útero ou câncer em mulheres. Cânceres associados às infecções por HPV no ânus, orofaringe (boca e garganta) e pênis são menos frequentes.

A maioria das pessoas com HPV não têm sinais e sintomas da infecção. Ainda, não há tratamento eficiente contra o vírus. Na maioria dos casos a infecção passa despercebida e cura por si mesma. Sabe-se muito sobre estas infecções em mulheres, mas sabe-se pouco sobre o HPV em homens. Por meio deste estudo, os pesquisadores esperam aprender mais sobre a infecção por HPV em homens, a fim de desenvolver programas eficientes para reduzir o risco das doenças causadas pelo HPV em homens e mulheres.

Você precisa compreender que pode deixar a pesquisa a qualquer momento, mas é importante informar nossa equipe quando não puder comparecer a uma consulta marcada, se mudar de endereço ou se, por algum motivo for deixar o estudo.

Por que estamos pedindo para você participar deste estudo?

Nós estamos convidando você para participar porque você é um homem com idade entre 18 e 70 anos e mora na cidade de São Paulo.

Você não pode ter tido câncer do ânus ou do pênis nem verrugas genitais.

Você deve estar disposto a comparecer às consultas programadas, a cada seis meses nos próximos 4 anos.

Se você tiver sintomas de DST (excluindo HPV) durante sua visita de hoje, não será elegível para participar do estudo até que a DST tenha sido curada.

Por quanto tempo será pedido que você permaneça no estudo?

A sua participação será por 4 anos, sendo que o estudo poderá se prolongar por 5 anos.

Quantas vezes você terá que comparecer para as consultas do estudo?

Após a visita na qual você conhecerá o Estudo e dará seu consentimento depois de esclarecer suas dúvidas, você terá que retornar para outras 9 consultas. Entre a primeira e a segunda visita o intervalo será de aproximadamente 20 dias e nas demais uma vez a cada 6 meses, durante 4 anos.

A maior parte das consultas deste estudo levará aproximadamente 1 hora, mas as duas primeiras poderão durar cerca de 2 horas.

Atividades realizadas durante as visitas:

- Exame da pele de seus órgãos genitais: em cada consulta o médico irá esfregar, cuidadosamente, um "cotonete" ou uma escovinha molhada com soro fisiológico na parte externa de seu pênis para testar a presença de HPV. Se houver lesões visíveis ou verrugas, também serão colhidas amostras dessas áreas usando um "cotonete", escovinha molhada ou pinças próprias. Você será informado se o médico encontrar quaisquer feridas ou lesões que necessitem de tratamento.
- Coleta de amostra oral: será pedido que você faça bochecho e gargarejo com líquido comumente utilizado para higiene bucal. Aparelhos e próteses dentárias removíveis deverão ser retiradas no momento do bochecho.
- Coleta de amostras de sangue e urina: Em todas as visitas, a equipe clínica vai coletar de uma veia do seu braço cerca de 2 a 3 colheres de sopa de sangue com uma agulha nova e estéril. Anualmente, também será pedido que você colete cerca de 30 a 40 ml de urina, o que equivale a aproximadamente uma xícara de café.

O sangue sempre será testado para anticorpos contra HPV (proteínas produzidas pelo corpo como parte de sua defesa contra HPV).

Na visita 2 também serão realizados testes para 4 DSTs: sífilis e vírus herpes genital (HSV) no sangue, além de clamídia e gonorréia na urina. Posteriormente, testes para herpes genital e clamídia serão repetidos uma vez ao ano.

- Questionário: visto que o HPV é transmitido por contato pele a pele, como ocorre na relação sexual, em cada consulta haverá um questionário com perguntas sobre sua história e hábitos sexuais. Por exemplo, podemos perguntar a você sobre o número de parcerias sexuais e a data de sua última relação. Algumas destas perguntas são pessoais e íntimas e você pode se recusar a responder a qualquer questão, mas elas são de grande importância para que se possa conhecer melhor esta infecção e as doenças que ela causa. Também lhe será

perguntado sobre sua história médica, atividade física e hábitos alimentares. O médico o questionará sobre sintomas e medicamentos em uso.

Quantas pessoas vão participar deste estudo?

Cerca de 1.000 homens na faixa etária de 18 – 44 anos vão fazer parte desse estudo em São Paulo. Outros homens serão recrutados nos demais centros do estudo nos Estados Unidos e no México. Ao todo vão participar cerca de 3.000 homens. Um grupo de pelo menos 100 homens entre 45 e 70 anos também será incluído no estudo em São Paulo.

O tratamento atual que você recebe para algum possível problema de saúde vai mudar se você participar do estudo?

O tratamento que você recebe agora do seu médico habitual não vai mudar se você participar do estudo. Você terá plena liberdade para deixar a pesquisa a qualquer momento, sem causar ressentimentos nem mudar seu atendimento médico.

O que acontece se decidir que não vai participar?

Se você decidir que não vai participar deste estudo, tudo bem. Esta escolha não vai interferir nos cuidados com sua saúde.

Não há tratamento para a infecção por HPV em homens ou mulheres, mas há opções de tratamento de verrugas visíveis, podendo aparecer novas verrugas durante o tratamento. As opções de tratamento incluem: aplicações de agentes terapêuticos como ácido bicloro ou tricloro-acético, podofilina, podofilotoxina, imiquimod, crioterapia (congelamento), eletrocauterização, terapia a laser ou excisão (remoção cirúrgica). Os tratamentos serão feitos de acordo com o critério médico do serviço onde você estiver sendo tratado.

Como você pode começar a participar?

Se você decidir participar do estudo, precisará assinar este **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, que é um documento de consentimento pós-informado, isto é, você só permite ser pesquisado depois de entender as razões e condições do estudo e as aceitar.

A equipe de estudo precisa recrutar homens que possam retornar para outras nove visitas, por isso é pedido a você informações completas para contato. Isto é necessário para que se possa enviar lembretes sobre consultas com hora marcada e

contatos adicionais a pedido médico. No fim de cada visita será marcada sua próxima consulta clínica.

Em todas as consultas você terá que seguir corretamente as seguintes instruções:

24 horas antes não fazer sexo e 12 horas antes não lavar os órgãos genitais. Deverá ainda evitar ingerir alimentos 30 minutos antes da coleta oral. Estes cuidados são necessários para a pesquisa de HPV.

Quando solicitado, precisará também ficar sem urinar pelo menos por 2 horas antes da consulta.

A equipe do estudo vai lembrá-lo da próxima visita. Dependendo da forma de contato escolhida você receberá um telefonema, uma carta lembrete ou um e-mail duas semanas antes da data marcada. Além disso vamos contatá-lo no dia anterior à data da consulta. Se por alguma razão você quiser abandonar o estudo pedimos que nos avise.

O que vai acontecer durante o estudo?

Em cada consulta, o médico fará um exame da pele dos seus órgãos genitais e esfregará, cuidadosamente, um "cotonete" ou escovinha molhada com soro fisiológico na parte externa de seu pênis a fim de coletar material para a realização de teste de HPV. Se lesões visíveis ou verrugas estiverem presentes, também serão coletadas amostras destas áreas usando um "cotonete", escovinha molhada ou pinças próprias. Você será avisado se o médico encontrar qualquer ferida ou lesão que precise de tratamento.

Também será pedido que você faça bochecho e gargarejo com um líquido comumente utilizado para higiene bucal, para coletar células da boca, que poderão ser analisados em futuros testes de HPV.

Em cada visita a equipe clínica vai coletar sangue com uma agulha nova e estéril para teste de anticorpos contra HPV.

Na visita 2 também serão realizados testes para DSTs: sífilis e vírus herpes genital (HSV) no sangue, além de clamídia e gonorréia na urina. Posteriormente, uma vez ao ano, serão repetidos os testes para herpes genital e clamídia.

Em todas as visitas você preencherá questionários diversos sobre sua história sexual, história médica, atividade física e hábitos alimentares. O médico o questionará sobre sintomas e medicamentos em uso.

No fim desse consentimento pós-informado será perguntado se você concorda que o restante das amostras coletadas fiquem armazenadas por um período inicial de 5

(cinco) anos, para futuros testes realizados pelos investigadores, sempre após seu consentimento, conforme Resolução CNS nº 347/ 2005.

Resultados dos exames realizados no estudo

Testes de DSTs: Diante de algum resultado positivo para DST você poderá ser convocado e encaminhado ao Ambulatório de DST do Centro de Referência e Treinamento - DST/ AIDS de São Paulo para tratamento gratuito, conforme rotina do serviço.

Testes de HPV: Os testes realizados serão utilizados apenas para fins de pesquisa. Ao longo do estudo, o médico apenas informará se alguma das coletas genitais foi positiva ou negativa para HPV. Ainda não há tratamento específico para eliminar este vírus. Entretanto, no caso das doenças causadas pelo HPV como condiloma (verrugas genitais) e outras, o tratamento lhe será assegurado por meio de procedimentos padrão que serão efetuados por médicos do CRT-DST/ AIDS.

Os testes de amostras da orofaringe serão realizados apenas para fins de pesquisa e não terão nenhum significado clínico. Por isso estes resultados não estarão disponíveis para você ou seu médico.

Haverá ajuda para reposição das despesas se você participar do estudo?

Você vai ser reembolsado pelas despesas com transporte e refeição, necessárias à sua participação.

Na Visita-1 você receberá um vale-refeição no valor de R\$ 10,00 e dois vales-transporte (metrô e ônibus). Posteriormente em cada visita completada, receberá a quantia mínima de R\$ 20,00 na forma de vales-refeição e vales-transporte.

Quanto vai custar para você participar do estudo?

Nenhum valor será cobrado pela sua participação no Estudo. Você não vai ter que pagar pelos testes ou procedimentos realizados e não precisa ter um plano de saúde para participar.

Quais são os eventuais benefícios se você participar do estudo?

Este e outros estudos poderão ajudar os pesquisadores a conhecer quais as características da transmissão do HPV e por quanto tempo os homens têm a infecção. Além dos testes de HPV também serão feitos testes gratuitos para gonorréia, clamídia, sífilis, vírus herpes tipo II (genital). Sempre que necessário você

receberá tratamento gratuito para DSTs por meio de procedimentos padrão que serão efetuados por médicos do CRT-DST/ AIDS, exceto no caso do HPV, pois ainda não há tratamento específico para eliminar este vírus. Entretanto, no caso das doenças causadas pelo HPV como condiloma (verrugas genitais) e outras, o tratamento também lhe será assegurado conforme rotina do CRT-DST/Aids.

Quais são os riscos se você participar desse estudo?

Quando for coletado o sangue você poderá sentir um pouco de dor local, sensação de tontura ou eventualmente desmaiar. Há um pequeno risco do lugar da picada ficar roxo ou raramente apresentar infecção.

As coletas dos esfregaços de pênis com "cotonetes" ou escovas próprias e das amostras de urina não vão lhe causar dor, mas podem lhe trazer um pouco de desconforto local.

Os bochechos e gargarejos para coleta de células orais eventualmente poderão lhe causar enjôo, ou engasgo.

As perguntas feitas nos questionários são pessoais e íntimas podendo deixar você envergonhado ou incomodado. Você pode se recusar a respondê-las. Também pode retirar seu consentimento a qualquer momento, porém sua colaboração é muito importante para o estudo.

Muitas pessoas têm HPV. A maioria das infecções passa despercebida e pode ser eliminada espontaneamente. Você não vai precisar fazer mudanças no seguimento de sua saúde ou da(o) parceira(o). De qualquer maneira, é aconselhável que suas parceiras façam regularmente o exame de prevenção do câncer do colo do útero (Papanicolaou), independente de você apresentar HPV.

Se você precisar de cuidados de saúde enquanto fizer parte do estudo?

Dependendo da gravidade do problema vá ao hospital mais próximo, Unidade Básica de Saúde ou procure seu médico habitual. Se quiser, leve consigo uma cópia deste consentimento pós-informado e diga que você participa desse estudo.

As Clínicas Médicas do CRT-DST/AIDS não fornecem tratamento de emergência e podem não estar em condições de dar qualquer assistência que você possa precisar.

O que vamos fazer para que seus dados e resultados do estudo não sejam vistos por outras pessoas?

As informações fornecidas neste estudo serão mantidas em sigilo de acordo com a lei. O questionário será marcado com um código e não com seu nome. Se você

concordar em ser contatado, não será mencionado sobre os objetivos do estudo. Amostras e dados enviados aos Estados Unidos, serão somente marcadas com códigos. Os registros do estudo serão mantidos em arquivo trancado. Apenas as pessoas e instituições descritas a seguir poderão ver seu registros devendo manter suas informações em sigilo. São elas:

- A equipe que acompanha você no estudo;
- Pessoas encarregadas de garantir que a pesquisa seja conduzida de maneira correta e de verificar se protegemos seus direitos e segurança;
- Os Comitês de Ética das instituições envolvidas;
- O patrocinador do estudo (Instituto Nacional de Saúde Americano, N.I.H.);
- O Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Países envolvidos;
- O Departamento Americano que regulamenta Alimentos e Drogas (FDA);
- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa;
- Agência Nacional Vigilância Sanitária.

As publicações resultantes desta pesquisa nunca revelarão o seu nome ou qualquer outra referência que o identifique.

O que acontece se você decidir não participar desse estudo?

Você deve participar desse estudo somente se quiser. Se decidir não participar:

- Você não vai ter problemas ou perda dos direitos que normalmente tem.
- Você continuará a se beneficiar dos mesmos cuidados à saúde.
- Você pode continuar a receber tratamento do seu médico habitual.

O que acontece se você decidir participar do estudo e mais tarde quiser sair?

Se você decidir que não quer mais participar, informe à equipe assim que possível.

Existem motivos para nós excluirmos você do estudo mais tarde?

Mesmo que você queira continuar, você poderá ser retirado do estudo se for detectado algum risco relativo à sua participação ou se a pesquisa for encerrada.

Suas dúvidas podem ser respondidas pela equipe

Estudo HPV

Fone: (11)5549-1967 e (11)5087-9832

e-mail: estudo HPV@ludwig.org.br

C.R.T.- DST / AIDS

Rua Santa Cruz, 81 - Vila Mariana CEP 04121-000 São Paulo, SP
PABX: (11)5087-9911

- Se você quiser fazer perguntas sobre esse estudo telefone para:
Dr. Roberto Carvalho – Médico responsável pela coleta das amostras e procedimentos médicos.
Fones: (11)5549-1967 e (11)5087-9832
Dra. Luisa Lina Villa – Pesquisadora responsável pelo estudo no Brasil
Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer.
Rua João Julião, 245 1º andar CEP 01323-903 São Paulo, SP
Fone: (11)3388-3212; Fax: (11)3284-5311
- Se tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de um estudo ligue:
Dr. Eduardo Ronner Lagonegro – Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do C.R.T.- DST / AIDS.
Fone: 5087-9837

Dr. Eduardo Ronner Lagonegro
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Centro de Referência e Treinamento-DST/AIDS

Assinatura do Consentimento Pós-informado.

Cabe a você decidir se quer participar nesse estudo.

Eu, de livre vontade, dou meu consentimento para participar nesse estudo. Eu entendo que esta é uma pesquisa médico-científica. Eu recebi uma cópia desse instrumento de consentimento pós-informado.

Assinatura do Participante do Estudo

Data

Nome em Letra de Forma do Participante do Estudo

Número RG

Declaração da Pessoa que obteve o Consentimento Pós-Informado

Eu expliquei cuidadosamente sobre os objetivos e procedimentos do estudo.

A pessoa que está dando seu consentimento para tomar parte nesse estudo:

- Entende a linguagem que está sendo usada.
- Entende o conteúdo deste documento e é capaz de compreender a explicação.
- Não demonstrou qualquer dificuldade para entender o que significa tomar parte nesse estudo.

Ao que eu saiba, quando esta pessoa assinar este instrumento, estará ciente:

- Do que trata esse estudo;
- O que precisa ser feito;
- Quais poderiam ser os eventuais benefícios;
- Quais poderiam ser os riscos conhecidos;
- Que sua participação no estudo é voluntária.

Assinatura do profissional que obteve o consentimento

Data

Nome em Letra de Forma do profissional que obteve o consentimento

Dr. Eduardo Renner Lagonegro
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Centro de Referência e Treinamento-DST/AIDS

Permissão para armazenar amostras restantes

Será pedida sua permissão para que, após completados os testes do estudo, suas amostras restantes sejam armazenadas em um banco de amostras para uso futuro nas instituições envolvidas. As amostras terão um código e serão armazenadas sem qualquer informação pessoal que possa relacioná-las a você. Os códigos do estudo que correlacionam você com as amostras armazenadas serão mantidos pela equipe em uma área privada e trancada.

As amostras serão usadas apenas para avaliação de doenças infecciosas ou imunomarcadores de infecção. Elas ficarão armazenadas por um período inicial de 5 (cinco) anos para futuros testes realizados pelos investigadores. Conforme a Resolução CNS nº 347/ 2005, se um pesquisador quiser utilizar estas amostras em um futuro estudo precisará submeter a proposta da pesquisa aos Comitês de Ética envolvidos, bem como você deverá ser novamente consultado sobre seu desejo de autorizar, ou não o uso de suas amostras, através de novo termo de consentimento. A informação sobre os resultados dos testes com as amostras restantes será definida no estudo a ser realizado futuramente. De qualquer maneira, isto não vai alterar os cuidados à sua saúde.

Também, a qualquer momento, você pode decidir que você não quer que suas amostras sejam armazenadas. Nesse caso o responsável pelo estudo vai garantir que suas amostras sejam destruídas.

_____ Eu dou meu consentimento para armazenarem minhas amostras restantes para futuros estudos de pesquisa, que só poderão ser utilizadas após minha assinatura em novo termo de consentimento.

_____ Eu **não** dou meu consentimento para armazenar nem usar as minhas amostras restantes para futuros estudos de pesquisa.

Assinatura do Voluntário

Nome em Letra de Forma

Data

Dr. Eduardo Ronner Lagonegro
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Centro de Referência e Treinamento-DST/AIDS

Permissão para ser contatado em futuros estudos

Se houver estudos futuros, você precisa autorizar que a equipe entre em contato, através do endereço fornecido. Você pode concordar ou não.

_____ Eu concordo em ser contatado para futuros estudos sobre a infecção por HPV e assuntos correlatos.

_____ Eu não quero ser contatado para estudos futuros.

Assinatura do Voluntário

Data

Nome em Letra de Forma

Dr. Eduardo Ronner Lagonegro
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Centro de Referência e Treinamento-DST/AIDS

Permissão para coleta de esfregaço anal

Como parte deste estudo, é importante que também seja testada a presença do HPV na borda e canal do ânus. Para tanto, o médico irá esfregar cuidadosamente, um "cotonete" ou escovinha molhada com soro fisiológico na parte externa de seu ânus e parte inicial do canal anal, fazendo leves movimentos circulares.

Se houver lesões visíveis ou verrugas serão colhidas amostras dessas áreas usando um "cotonete" ou escovinha molhada ou uma pinça própria. Você será informado se o médico encontrar quaisquer feridas ou lesões que precisem ser tratadas.

Você não é obrigado a aceitar para continuar no estudo.

No entanto, se você concordar em colher amostras do ânus, além daquelas do pênis, então por favor assine abaixo.

_____ Eu permito a coleta de amostras da borda e do canal anal para testar a presença de HPV.

_____ Eu **não** quero que sejam colhidas amostras do ânus.

Assinatura do Voluntário

Data

Nome em Letra de Forma.

Assinatura do Médico

Data

Nome do Médico em letra de forma

Dr. Eduardo Ronner Lagonegro
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS

O QUE É HPV?

Papilomavírus Humano (HPV) é o agente responsável pela infecção sexualmente transmissível mais comum dentre a população acometendo homens e mulheres.

É o responsável pelas verrugas genitais e anais denominadas condiloma, bem como praticamente a totalidade dos casos de câncer invasivo do colo uterino. Aproximadamente 85% dos 44.000 casos de câncer de ânus que ocorrem anualmente no mundo são atribuíveis à infecção por HPV. Também podem estar associados a esta infecção cerca de 50% dos cânceres de vulva, vagina e pênis; 20% dos cânceres da orofaringe e 10% dos cânceres da laringe, trato respiratório e digestivo.

Infelizmente, pouco se sabe a respeito da prevalência, incidência e remissão das infecções nos homens, dificultando os esforços para seu controle tanto em homens quanto em mulheres.

O ESTUDO DE HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO HPV EM HOMENS

Trata-se de um estudo epidemiológico de grande porte, conduzido no Brasil sob a responsabilidade da Pesquisadora Dra. Luisa L. Villa, Diretora do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, em conjunto com o Centro de Referência e Treinamento de DST/ Aids do Estado de São Paulo e outros centros nos Estados Unidos e México.

OBJETIVOS

Acompanhar em cada centro, um grupo de aproximadamente 1250 homens com idade entre 18 e 44 anos e cerca de 150 homens na faixa etária de 45 a 70 anos, por 4 anos em visitas semestrais.

Determinar a incidência e persistência das infecções por HPV no pênis, bem como a resposta imunológica da infecção por HPV em homens;

Identificar fatores associados à aquisição, persistência e regressão de infecções por HPV em homens.

Contribuir para o avanço do conhecimento sobre medidas de controle desta infecção e das sérias doenças dela decorrentes, para que possam ser desenvolvidos programas eficientes com vistas à redução dos tumores associados ao HPV tanto em homens quanto em mulheres.

PÚBLICO ALVO

Homens com idade entre 18 e 44 anos, moradores da Grande São Paulo, que não tenham tido verrugas nem câncer na região genital ou anal e que concordem em comparecer às consultas semestrais durante 4 anos.

DETALHAMENTO DAS ATIVIDADES DO ESTUDO

Não será feito nenhum teste de medicamentos ou vacina.

A participação é voluntária, mas esperamos que quem comece compareça até o final do estudo.

São 10 visitas agendadas durante quatro anos. Entre as 2 primeiras visitas o intervalo é de aproximadamente 20 dias e semestral nas subseqüentes.

Após esclarecimentos, leitura e assinatura de Termo de Consentimento iniciamos os seguintes procedimentos, que se repetirão nas visitas do Estudo, conforme protocolo:

- Consulta Médica com coleta indolor de esfregaço da pele dos genitais com "cotonete" e coleta de amostra oral através de bochecho e gargarejo;
- Coleta de sangue e urina;
- Preenchimento de questionários confidenciais;
- Agendamento da visita seguinte com fornecimento de vale refeição e passes de metrô e ônibus para ressarcimento de despesas e se necessário, fornecimento de declaração de comparecimento.
- Todo comunicado sobre resultados de exames é confidencial e quando necessário, o tratamento é oferecido gratuitamente.

CONTATOS COM A EQUIPE: fone (11) 5549-1967, e-mail estudo HPV@ludwig.org.br

ANEXO 7 – Parecer do Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública- USP

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Qualidade da dieta e infecção por HPV em homens.

Pesquisador: Raíssa do Vale Cardoso Lopes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 25248314.0.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 861.490

Data da Relatoria: 13/11/2014

Apresentação do Projeto:

Inalterado.

Objetivo da Pesquisa:

Inalterado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Acrescentou-se o termo risco mínimo, bem como os benefícios às informações básicas do projeto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem outras restrições éticas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nada a acrescentar.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado diante do atendimento às pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

Continuação do Parecer: 861.490

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Acatado parecer do relator.

SAO PAULO, 06 de Novembro de 2014

Assinado por:

Sandra Roberta Gouvea Ferreira Vivolo
(Coordenador)

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

Raíssa do Vale Cardoso Lopes

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/7800155116905327>
Última atualização do currículo em 07/01/2015

Graduada em Nutrição pela Faculdade de Saúde Pública - USP. Foi bolsista de iniciação científica da Universidade de São Paulo. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome Raíssa do Vale Cardoso Lopes
Nome em citações bibliográficas LOPES, R. V. C.

Endereço

Formação acadêmica/titulação

2013 Mestrado em andamento em Nutrição em Saúde Pública.
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: Fatores dietéticos e infecção por HPV em homens, Orientador:
Regina Mara Fisberg.
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

2008 - 2012 Graduação em Nutrição.
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Atuação Profissional

Centro de Referência para Prevenção e Controle Doenças Associadas Nutrição, CRNUTRI, Brasil.

Vínculo institucional

2012 - 2012 Vínculo: Estagiária curricular, Enquadramento Funcional: Estagiária curricular, Carga horária: 25

Outras informações Atendimento individual e em grupo para a população da região da UBS Centro de Saúde Escola Geraldo de Paula Souza.

Instituto de Psiquiatria - HCFMUSP, IPQ - HCFMUSP, Brasil.

Vínculo institucional

2012 - 2012 Vínculo: Estagiária curricular, Enquadramento Funcional: Estagiária curricular, Carga horária: 30

Outras informações Estágio realizado no setor de produção do Serviço de Nutrição e Dietética do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Regina Mara Fisberg

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 1D - CA SN - Saúde Coletiva e Nutrição

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/3405418847290218>

Última atualização do currículo em 23/06/2015

Graduada em Nutrição pela Universidade São Camilo (1984), mestre em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de São Paulo (1989), doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de São Paulo (1994) e livre-docente em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da USP (2005). Sua carreira de pesquisadora orientadora (já formou 13 mestres e 5 doutores) foi feita no Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da USP, com ênfase em Técnicas e Métodos na Avaliação Nutricional de População, atuando principalmente nos seguintes temas: epidemiologia nutricional, consumo alimentar, dieta e recomendações nutricionais. De vários projetos pesquisa, realizados com apoio das agências de fomento nacionais e internacionais e em colaboração com outros pesquisadores, resultaram 3 livros e 91 publicações de artigos científicos, com 77 indexados no SCOPUS e 550 citações (H índice: 14). É bolsista de produtividade em pesquisa nível 1D, do CNPq, desde 2003 e líder do diretório de grupos de pesquisa. É membro do corpo editorial da Revista Brasileira de Epidemiologia e da Revista de Nutrição e tem atuado como revisor regular em revistas nacionais e internacionais. Integra o Grupo de Trabalho sobre Nutrição e Alimentos para Fins Especiais (GTNFSDU) do Codex Alimentarius, da ANVISA, desde 2011. Participa ativamente em funções de gestão científica e acadêmica da Universidade, sendo representante da categoria professor Associado 3 no Departamento de Nutrição e na Congregação e chefe do Departamento de Nutrição. Foi presidente da Comissão de Graduação da Faculdade de Saúde Pública entre 2005 e 2011. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Regina Mara Fisberg
Nome em citações bibliográficas	FISBERG, R. M.; Fisberg, Regina Mara; FISBERG, R.; Fisberg, Regina M.; Fisberg, R M; Mara Fisberg, Regina; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Disease Expert Group (NutriCoDE); FISBERG, REGINA; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Disease Expert Group (NUTRICODE); NutriCoDE

Endereço

Endereço Profissional	Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública. USP - Faculdade de Saúde Pública - Dpto. de Nutrição - Av. Dr. Arnaldo, 715 Cerqueira Cesar 01246-904 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30617869 Fax: (11) 30626748 URL da Homepage: http://www.fsp.usp.br
------------------------------	---

Formação acadêmica/titulação

1991 - 1994	Doutorado em Ciências Biológicas (Biologia Molecular). Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Brasil. Título: Influência da ingestão alimentar nos níveis de zinco, cobre e superóxido dismutase de crianças normais e pacientes com fenilcetonúria, Ano de obtenção: 1994. Orientador: Maria Eugênia da Silva Fernandes.
--------------------	--