



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL  
CAMPUS PASSO FUNDO  
CURSO DE MEDICINA**

**CAMILLA CARMEM TEIXEIRA**

**CROMOSSOMOPATIAS: UM LEVANTAMENTO  
EM LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA**

**PASSO FUNDO - RS**

**2018**

**CAMILLA CARMEM TEIXEIRA**

**CROMOSSOMOPATIAS: UM LEVANTAMENTO  
EM LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof. Me. Daniela Augustin Silveira  
Coorientadora: Anita Moro

**PASSO FUNDO - RS**

**2018**

## FICHA CATALOGRÁFICA

### PROGRAD/DBIB

TEIXEIRA, CAMILLA CARMEM

Cromossomopatias: Um levantamento em laboratório de citogenética / Camilla Carmem Teixeira. – 2018.

43.f

Orientadora: Prof. Daniela Augustin Silveira

Co-orientadora: Anita Moro

Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina) – Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS, 2018.

1. Aberrações cromossômicas. 2. Cromossomos. 3. Citogenética. I. SILVEIRA, DANIELA AUGUSTIN, orient. II. MORO, ANITA, co-orient. III. Universidade Federal da Fronteira Sul. IV. Título.

## RESUMO

Aberrações cromossômicas constituem modificações na estrutura ou no número de cromossomos, que acarretam desde implicações morfológicas menores até aquelas que são incompatíveis com a vida. Elas são responsáveis pela maior categoria de doenças genéticas e respondem a uma importante relação com as taxas de morbimortalidade em neonatos. Tais alterações correspondem a cerca de 0,5 a 1% dos nascidos vivos portadores de malformações. Sendo que as mais prevalentes são a monossomia do X (síndrome de Turner), trissomia do cromossomo 13 (síndrome de Patau), trissomia do cromossomo 18 (síndrome de Edwards) e trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down). Este estudo retrospectivo vai analisar a ocorrência das aberrações cromossômicas e elencar as principais encontradas no banco de dados do laboratório de citogenética dos pacientes atendidos no serviço do Hospital São Vicente de Paulo em Passo Fundo – Rio Grande do Sul, entre os anos de 2013 a 2018, com hipótese diagnóstica correspondente a cromossomopatias mais prevalentes.

Palavras-chave: Aberrações cromossômicas. Cromossomos. Citogenética.

## **ABSTRACT**

Chromosomal aberrations constitute modifications in the structure or number of chromosomes that lead from minor morphological implications to those that are incompatible with life. They are responsible for the largest category of genetic diseases and respond to an important relation with morbidity and mortality rates in neonates. These changes correspond to about 0.5% to 1% of natives with malformations. Among these, the most prevalent are monosomy of X (Turner syndrome), trisomy of chromosome 13 (Patau syndrome), trisomy of chromosome 18 Edwards) and trisomy 21 chromosome (Down syndrome). This retrospective study will analyze the occurrence of chromosomal aberrations and list the main ones found in the database of the cytogenetic laboratory of the patients served at the São Vicente de Paulo Hospital in Passo Fundo - Rio Grande do Sul, between the years of 2013 to 2018, with a diagnostic hypothesis corresponding to the most prevalent chromosomal diseases.

**Keywords:** Chromosomal aberrations. Chromosomes. Cytogenetic.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>DESENVOLVIMENTO</b>	<b>10</b>
<b>2.1</b>	<b>PROJETO DE PESQUISA</b>	<b>10</b>
<b>2.1.1</b>	<b>Resumo Informativo</b>	<b>10</b>
<b>2.1.2</b>	<b>Tema</b>	<b>10</b>
<b>2.1.3</b>	<b>Problemas</b>	<b>10</b>
<b>2.1.4</b>	<b>Hipóteses</b>	<b>10</b>
<b>2.1.5</b>	<b>Objetivos</b>	<b>10</b>
<b>2.1.5.1</b>	<b>Objetivo Geral</b>	<b>10</b>
<b>2.1.5.2</b>	<b>Objetivos Específicos</b>	<b>11</b>
<b>2.1.6</b>	<b>Justificativa</b>	<b>11</b>
<b>2.1.7</b>	<b>Referencial Teórico</b>	<b>11</b>
<b>2.1.8</b>	<b>Metodologia</b>	<b>16</b>
<b>2.1.8.1</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>16</b>
<b>2.1.8.2</b>	<b>Local e período de realização</b>	<b>16</b>
<b>2.1.8.3</b>	<b>População e amostragem</b>	<b>16</b>
<b>2.1.8.4</b>	<b>Variáveis e instrumentos de coleta</b>	<b>17</b>
<b>2.1.8.5</b>	<b>Logística do estudo</b>	<b>17</b>
<b>2.1.8.6</b>	<b>Processamento, controle de qualidade e análise estatística de dados</b>	<b>17</b>
<b>2.1.8.7</b>	<b>Aspectos éticos</b>	<b>17</b>
<b>2.1.9</b>	<b>Orçamento</b>	<b>18</b>
<b>2.1.10</b>	<b>Cronograma</b>	<b>17</b>
<b>2.1.11</b>	<b>Referências</b>	<b>20</b>
<b>2.1.12</b>	<b>Apêndices</b>	<b>21</b>
<b>2.1.13</b>	<b>Anexos</b>	<b>26</b>
<b>2.2</b>	<b>Relatório de pesquisa</b>	<b>31</b>
<b>2.2.2.1</b>	<b>Logística da coleta de dados</b>	<b>31</b>
<b>2.2.2.2</b>	<b>Período da coleta de dados</b>	<b>31</b>
<b>2.2.2.3</b>	<b>Perdas e recusas</b>	<b>31</b>
<b>2.2.2.4</b>	<b>Controle de qualidade dos dados</b>	<b>31</b>
<b>2.2.3</b>	<b>Considerações finais</b>	<b>31</b>

<b>3</b>	<b>Artigo científico</b>	<b>32</b>
<b>4</b>	<b>Considerações finais</b>	<b>41</b>
<b>5</b>	<b>Referências</b>	<b>41</b>
<b>6</b>	<b>Anexos</b>	<b>42</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Este trabalho tem por objetivo avaliar, quantificar e classificar os dados referentes as cromossomopatias mais prevalentes em banco de dados citogenético, a partir de casos advindos de nascimentos ocorridos nos últimos cinco anos.

As síndromes cromossômicas são eventos que ocorrem em cerca de 10 a 20% das gestações em mulheres na idade reprodutiva. São responsáveis por inúmeras desordens de caráter musculoesquelético, cognitivo e neuromotor. Algumas com grau de severidade maior não permitem uma sobrevida muito longa ou ainda, podem ser incompatíveis com a vida; geralmente quando nesse caso, há ocorrência abortiva espontânea predominantemente no primeiro trimestre.

Tais síndromes podem ser classificadas em duas grandes vertentes. A primeira conhecida pela presença do múltiplo exato do número cromossômico haploide, chamamos de Euploidias, podem ocorrer triploidias (3n), tetraploidias (4n), que resultam em anomalias fenotípicas. A segunda cursa com erros quanto ao número de cromossomos, para mais ou para menos sem correspondência com o número haploide.

As cromossomopatias numéricas estão entre as de maior ocorrência e dentre elas, cada tipo de manifestação contempla uma fisiopatologia com suas características próprias. Os casos clássicos ilustrativos desse contexto são a Síndrome de Down e Turner. E entre as principais causas, está a má formação ou não formação do centrômero no cromossomo, e, já existem evidências que relacionam esse evento a idade materna, em especial aquelas gestantes acima dos quarenta anos.

Os problemas de formação cromossomiais podem ser tanto intracromossomiais, envolvendo apenas um cromossomo ou intercromossomiais, envolvendo dois ou mais. Dentre esses eventos podemos citar por exemplo a deleção, o defeito em anel e a inversão por exemplo.

A fim de conseguirmos definir e analisar cada uma das alterações, necessitamos do apoio de um médico geneticista qualificado e a realização de exames como a cariotipagem. Esse é um método que proporciona a observação dos cromossomos em fase de mitose, sendo a melhor maneira de observação em caso de alguma variação do padrão normal.

Além desse, temos uma outra opção para casos que necessitam de um pouco mais de detalhamento, a hibridização genômica comparativa em *array* (aCGH), que permite a detecção de sutis traços autistas e síndromes de caráter múltiplos. Ele tem como vantagem a utilização de qualquer tecido, não apenas células em cultivo e a possibilidade de obtenção de múltiplos parâmetros em um único exame.

Além destes, ainda podemos contar com auxílio de exames pré-natais como o ultrassom que consegue a partir da 11ª semana gestacional identificar sinais sugestivos de alterações genéticas, como, a translucência nucal. Quando aumentada, em 70% dos casos indica alguma modificação de cariótipo, porém, não é em exame conclusivo, sendo necessária maior investigação pós-parto caso não haja fenótipo evidente.

Neste estudo vamos abordar tanto a frequência dos eventos, quanto as causas e características de cada um.

## **2 DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 PROJETO DE PESQUISA**

#### **2.1.1 Resumo Informativo**

O presente estudo buscará analisar, através de estudo descritivo, as principais cromossomopatias registradas no banco de dados de um laboratório de citogenética. Identificando os fatores associados mais prevalentes; descrevendo as características sociodemográficas maternas e por fim, avaliando a incompatibilidade das cromossomopatias com a vida.

Este será realizado através do banco de dados de laboratório de citogenética do Hospital São Vicente de Paulo, na cidade de Passo Fundo, entre agosto e dezembro de 2018.

Trata-se de um estudo quantitativo observacional, do tipo transversal descritivo e analítico, em que é esperado identificar as cromossomopatias mais prevalentes e seus fatores associados para ocorrência das síndromes cromossômicas.

#### **2.1.2 Tema**

Alterações cromossômicas durante o desenvolvimento embrionário que levam a malformações, atrasos cognitivos ou incompatibilidade com a vida.

#### **2.1.3 Problemas**

Quais as cromossomopatias mais prevalentes? Quais fatores associados para ocorrência das síndromes cromossômicas?

#### **2.1.4 Hipóteses**

As cromossomopatias mais prevalentes serão respectivamente Síndrome de Down, Síndrome de Edwards e Síndrome de Patau.

Os fatores associados com maior ocorrência serão idade materna avançada, exposição a agentes teratogênicos como agrotóxicos, medicamentos, algumas viroses, exposição à alta radiação, desnutrição e drogas.

#### **2.1.5 Objetivos**

##### **2.1.5.1 Objetivo geral**

Rastrear, através de estudo descritivo, as principais cromossomopatias registradas no banco de dados de um laboratório de citogenética.

### **2.1.5.2 Objetivos específicos**

Identificar os fatores de risco mais prevalentes.

Descrever as características sociodemográficas maternas.

Avaliar a incompatibilidade das cromossomopatias com a vida.

### **2.1.6 Justificativa**

As aberrações cromossômicas são alterações numéricas ou estruturais que acarretam em variações morfológicas de menor impacto na qualidade de vida do portador ou malformações severas, capazes de levar a um aumento da morbidade e mortalidade. Elas são responsáveis por acometer cerca de 0,5 a 1% dos nascimentos.

Infelizmente, hoje em nosso país, muitos pacientes e familiares de pacientes possuidores de doenças inteiramente genéticas ou mesmo apenas com algum traço, não possuem conhecimento suficiente a respeito. E, dessa maneira, acabam não sendo submetidos a protocolos médicos adequados com finalidade diagnóstica dos fatores genéticos responsáveis.

O presente projeto torna-se relevante à área da saúde pela importância clínica e social dessa temática, pois busca elencar as alterações mais frequentes e seus principais fatores associados. Dessa forma, trará benefícios à comunidade médica, aos pacientes e aos seus familiares.

### **2.1.7 Referencial Teórico**

O genoma, conjunto de genes humanos, é composto por cerca mais de 35.000 unidades, cada um designado em seu local exato na molécula de DNA (ácido desoxirribonucleico). Estes formam 23 pares, sendo 22 autossômicos e o último responsável pela determinação sexual. (Nussbaum e Willard, 2004).

As unidades funcionais do cromossomo têm como função a transmissão de informações que definirão as características de cada indivíduo. Dessa forma, erros na montagem ou no número de cromossomos podem resultar em anomalias musculoesqueléticas, cardiopatias congênitas, acometimento de órgãos internos e alguns casos podem ser incompatíveis com a vida. (Hassold e Hunt, 2001; OPS, 1984; Anderlid *et al.*, 2002; Horovitz, 2005; Celep *et al.*, 2006a; Jones, 2006).

Avalia-se que 8,1% de todas as gestações clinicamente reconhecidas apresentam algum tipo de aberração cromossômica, apresentando uma regularidade aproximada de 6% de

natimortos e 1% de nascidos vivos, além de ser causa letal em 50% dos abortos espontâneos. (Jacobs *et al.*,1992).

Tais alterações cromossômicas são responsáveis por um conjunto de atributos clínicos que abrangem especialmente dismorfias faciais, deficiência intelectual, microcefalia, atraso do crescimento intrauterino, alterações neuropsíquicas e cardiopatias congênitas (Heleno, 2014).

As aberrações podem ser divididas em euploidias e aneuploidias. A primeira cursa com a presença do múltiplo exato do número cromossômico haploide, por exemplo, na espécie humana o número haploide é 23, sendo a metade do número diploide de uma célula somática (2n). Dessa forma, podem ocorrer triploidias (3n), tetraploidias (4n), que resultam em anomalias fenotípicas. (Nussbaum e Willard, 2004). Nas aneuploidias por sua vez, ocorre um erro quanto ao número de cromossomos, para mais ou para menos, e sem corresponder ao múltiplo do número haploide. Quando acometem cromossomos de tamanho maior, esses erros quase sempre são letais, diferente de quando atingem cromossomos menores, como o 21, que consegue apesar de resultar em nascimento com malformações físicas e mentais, se manter na linhagem. (Warburton *et al.*1980).

Quanto às aberrações classificadas em numéricas, que são as mais comuns, se definem pelo número anormal de cromossomos, tanto pela ocorrência de uma poliploidia, que pode ser desencadeada pela falha na meiose no gameta feminino ou masculino; levando a tamanho desequilíbrio tendo como desfecho o aborto. (McFadden *et al.*, 2000). Quanto pela ocorrência de uma aneuploidia, de maior ocorrência e importância clínica para o homem. Nesse caso verificam-se três cópias de um mesmo cromossomo, ou duas monossomias em vez de uma. Casos clássicos ilustrativos desse contexto são a Síndrome de Down e a Síndrome de Turner também conhecida como monossomia do X. (McFadden *et al.*, 2000; van de Laar *et al.*, 2002).

Nos nascidos vivos, as trissomias mais recorrentes respectivamente estão relacionadas com o cromossomo 21, Síndrome de Down, cromossomo 18, Síndrome de Edwards e o cromossomo 13, Síndrome de Patau. Seguidas das trissomias sexuais (47,XXX, 47,XXY e 47,XYY). (Hassold e Chiu, 1985; Yong *et al.*, 2003).

Conseguimos identificar de forma mais efetiva as trissomias advindas de abortos espontâneos, aqueles com morte fetal entre a sexta e a vigésima semana de gestação, reconhecidos clinicamente. Entre essas destacamos a do cromossomo 16 (33%) seguida pela dos cromossomos 21 e 22 (20%). Quanto às alterações envolvendo dos cromossomos sexuais,

destacamos a monossomia do X (45, X) que representa causa de 10% dos abortos espontâneos. (Jacobs e Hassold, 1987; Hassold e Hunt, 2001; Thomas *et al.*, 2001).

Em relação a etiologia das aberrações, a aneuploidia é o evento mais comum ocorrido nas concepções humanas, apesar de sabermos que elas acontecem por um erro de não disjunção durante a meiose celular I e/ou II materna, ainda pouco se sabe sobre seus mecanismos de origem. (Hassold *et al.*, 1998; Thomas *et al.*, 2001; Hall *et al.*, 2006).

Alguns estudos já apontam a idade materna como principal fator de risco para ocorrência de aneuploidias, em especial as trissomias, relacionadas a não disjunção das cromátides.

A medida que a idade materna aumenta, a ocorrência de tais eventos também. A chance de se verificar uma trissomia em uma gestação de uma mulher com menos de 25 anos é de 2%, contra 35% nas mulheres com mais de 40 anos (Hassold e Chiu, 1985).

Isso pode ser explicado por um estudo com camundongos, que observou a redução da formação de quiasmas conforme as cobaias envelheciam. Quando os quiasmas ocorriam, eram mais localizados na extremidade cromossômica (Henderson e Edwards, 1968).

Quanto ao tipo de aberrações estruturais, são aquelas que podem acontecer no próprio cromossomo, intracromossomial ou envolver mais de um cromossomo, intercromossomial. Podemos listar:

**Deleção** – Que corresponde a perda de um segmento do cromossomo, resultando em uma monossomia parcial, ou seja, cromossomo normal e o outro com deleção, acarretando na impossibilidade de uma das cópias funcionar sem a outra, situação chamada de haploinsuficiência (Shaffer e Lupski, 2000).

**Anel** – Perda de ambas extremidades cromossômicas ocorrendo a junção das mesmas, resultando em um formato de anel (Schinzel, 2001). A formação do anel resulta em estruturas instáveis que impossibilitam a divisão celular prejudicando seus portadores com consequências como retardo de crescimento (Kosztolányi, 1987).

**Inversão** – Acontece quando um cromossomo sofre duas quebras e é reestabelecido com a parte contrária. Apesar de não ser expressa no fenótipo, retardo mental e atraso de crescimento já foram descritos (Kanata *et al.*, 1985; Krishna *et al.*, 1992; Samonte *et al.*, 1996).

**Duplicação** – É descrito como o aparecimento de um segmento cromossômico mais de uma vez, apresenta menor expressão fenotípica e seus mecanismos de desenvolvimento ainda foram pouco explorados (Schinzel, 2001).

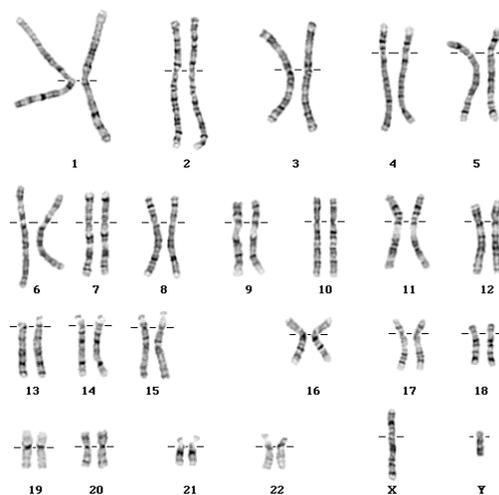
**Isocromossomo** – Acontece por um erro durante a meiose resultando na duplicação de um único braço cromossômico. O mais comum é verificado na Síndrome de Turner (1:13.000) e na maioria dos autossomos, os isocromossomos são letais (James *et al.*, 1997).

**Translocação** - É a permuta de fragmentos entre dois cromossomos que passaram pelo processo de quebra. A retirada do fragmento do cromossomo de sua posição normal para o outro cromossomo resulta em um alto risco de anomalias, podendo ser passadas por gerações (Jacobs, 1992).

**Cromossomos marcadores** – São cromossomos extranumerários que ainda não tiveram sua origem estabelecida. Provocam uma importante inviabilidade celular ou malformações dos descendentes (Warburton, 1991, Starke *et al.*, 2003; Ferreira, 2005).

Para análise de tais alterações, se faz necessário o exame do cariótipo, ou seja, cariotipagem, através de técnica apropriada realizada em um laboratório de citogenética.

O cariótipo normal como bem se sabe, apresenta células somáticas que contêm 46 cromossomos; estes compreendem 22 pares homólogos de autossomos e dois cromossomos sexuais, XX nas mulheres e XY nos homens. O método da cariotipagem consiste em obter amostra de células do paciente, através da coleta de sangue. Estas células são postas em cultura e interrompe-se a divisão celular na fase da mitose, onde os cromossomos estão dispostos em duas cromátides unidas pelo centrômero. A descontinuação do processo de multiplicação celular é realizada com auxílio de inibidores de fuso mitótico, como o *N*-desacetil-*N*-metilcolchicina, e em seguida são corados os cromossomos (Kumar *et al*, 2015). Os cromossomos são então identificados no microscópio, isolados, fotografados e montados aos pares. Desse modo é possível deixá-los dispostos aos pares para análise como na figura a seguir:

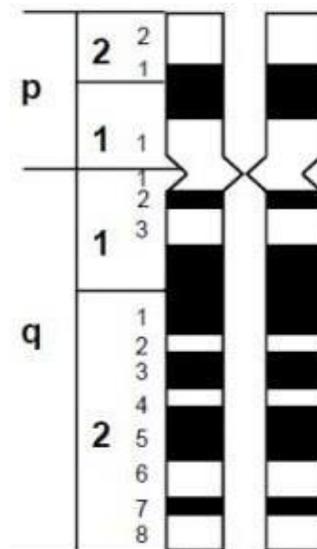


LABORATORY, D. C. Cariótipo masculino normal. 2014.

Assim, o cariótipo nada mais é que um arranjo padrão dos pares cromossômicos ordenados, os somáticos de acordo com o tamanho e em seguida os sexuais, na fase de metáfase. Para a identificação deles, foram desenvolvidas várias técnicas de coloração, a mais utilizada nos laboratórios é a de Giemsa. Pelo motivo de a coloração acontecer em bandas alternadas em claro e escuro, o método é conhecido como bandeamento G (Abbas *et al*, 2015).

A técnica de bandeamento pode identificar um intervalo aproximado entre 400 a 800 bandas por conjunto haploide; permitindo o reconhecimento correto de cada cromossomo e alterações graves (Aster *et al*, 2015).

Para melhor identificação da localização das possíveis alterações a serem descritas, foi desenvolvida uma nomenclatura que contempla: o número total de cromossomos, os sexuais e a descrição das anomalias em ordem numérica e crescente. Além disso, tanto o braço curto *p* (*petit*, “pequeno” em francês) quanto o braço longo, chamado de *q*, são subdivididos em duas ou mais regiões contadas do centrômero para o telômero em sub-bandas 1,2 e 3. Dessa forma, uma notação *Xp21.2* estará se referindo a uma região cromossômica localizada no braço curto do cromossomo X, na região 2, banda 1 e sub-banda 2 (Kumar *et al*, 2015).



MALUF, S. W.; RIEGEL, M. Citogenética Humana - numeração das bandas. 2011.

A análise cromossômica de bandas G, hoje é amplamente utilizada nos casos de síndromes cromossômicas fenotipicamente óbvias e histórico familiar positivo para rearranjos cromossômicos, é o exame de primeira escolha. Em situações em que a necessidade de um estudo mais detalhado se faz necessário, é empregada a metodologia de hibridização genômica comparativa em *array* (aCGH) (Pratte *et al*, 2016). O método aCGH é ideal para

avaliação de segmentos cromossômicos menores que 5Mb, permitindo a identificação de traços autistas e síndromes de caráter múltiplo em 15% a 20% dos indivíduos submetidos ao exame portadores de déficit intelectual (Ribeiro *et al*, 2016).

O procedimento obtém vantagem sobre o convencional por não necessitar utilizar como material de análise a cultura celular. Ele permite a averiguação de diversos tipos de tecido, além de um detalhamento significativamente maior, evidenciando particularidades submicroscópicas com uma única amostra (Santos *et al*, 2016).

Além dos traços fenotípicos evidentes ao nascimento, o acompanhamento pré-natal adequado pode identificar alguma potencialidade para alterações cromossômicas no feto em desenvolvimento. No exame de ultrassom realizado entre à 11<sup>a</sup> e 13<sup>a</sup> semanas de gestação já é capaz de detectar uma alteração muito importante em relação a translucência nucal (Saldanha *et al*, 2009). A identificação da translucência nucal aumentada é muito comum em fetos com anomalias cromossômicas e malformações. Já se sabe de mecanismos que podem estar envolvidos nesse aumento como, incompetência cardíaca associada a anormalidades miocárdicas e dos grandes vasos; modificações estruturais da matriz extracelular, mal desenvolvimento e consequente mal funcionamento do sistema linfático, e infecções congênitas (Brozot *et al*, 2009).

Porém, devemos lembrar que esse sinal sozinho não constitui diagnóstico para anormalidade fetal, cerca de 15% dos fetos detectados com translucência aumentada em ultrassom nascem com cariótipo normal (Moraes *et al*, 2009).

No laboratório de citogenética do estudo em questão, são feitas análises de casos encaminhados ao serviço devido a suspeita clínica de recém-nascidos com fenótipo e ou exames pré-natais sugestivos, crianças e eventualmente indivíduos adultos com clínica suspeita e sem um diagnóstico definitivo.

## **2.1.8 Metodologia**

### **2.1.8.1 Tipo de estudo**

Estudo quantitativo, observacional, transversal, descritivo e analítico.

### **2.1.8.2 Local e período de realização**

O estudo será realizado no Hospital São Vicente de Paulo, na cidade de Passo Fundo, entre setembro e dezembro de 2018.

### **2.1.8.3 População e amostragem**

A população do estudo será composta por todos os pacientes que realizaram estudo citogenético devido a suspeita clínica de alterações cromossômicas.

Amostra não probabilística, selecionada por conveniência, compreendendo todos os pacientes que apresentaram hipótese diagnóstica para aberrações cromossômicas e realizaram o exame citogenético no Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, no período compreendido entre 1 de janeiro de 2013 e 1 de janeiro de 2018.

Critérios de inclusão: ter manifestações clínicas suspeitas de alterações cromossômicas, exame citogenético realizado no referido serviço e período, ambos os sexos e qualquer idade. Critérios de exclusão: prontuários que não contenham informações necessárias para o estudo. Estima-se que sejam incluídos aproximadamente 800 pacientes.

#### **2.1.8.4 Variáveis e instrumentos de coleta**

Os dados a serem analisados no presente estudo serão extraídos de um caderno de registros de dados do laboratório de citogenética do Hospital São Vicente de Paulo. Os dados serão transcritos para uma planilha eletrônica de coleta de dados (APÊNDICE C): data da coleta do exame, número de registro, convênio, data de nascimento, idade, história clínica, resultado do exame.

#### **2.1.8.5 Logística do estudo**

- 1) Acesso ao caderno de registros de dados do serviço de citogenética;
- 2) Acesso será feito em sala pré-determinada junto ao laboratório;
- 3) Inclusão dos pacientes obedecendo aos critérios de seleção;
- 4) Digitação dupla dos dados em planilha eletrônica;
- 5) Análise estatística dos dados utilizando o software PSPP (distribuição livre).

#### **2.1.8.6 Processamento, controle de qualidade e análise estatística de dados**

Os dados serão retirados do caderno de registro do laboratório de citogenética e serão duplamente digitados em planilha eletrônica. Será realizada análise descritiva por meio de distribuições de frequências, medidas de tendência central e de variabilidade para as características estudadas. O teste de  $\chi^2$  de Pearson será utilizado para verificar diferenças de proporções entre variáveis categóricas e o teste de T de *Student* para comparação de variáveis contínuas. A análise estatística será realizada no PSPP (distribuição livre). Será considerado um nível de significância estatística de 95%.

#### **2.1.8.7 Aspectos éticos**

A presente pesquisa será desenvolvida de acordo com a resolução 466/12 CNS, e será submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da

Fronteira Sul (CEP/UFS) através da Plataforma Brasil, juntamente com a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A) e o Termo de Ciência e Concordância da Instituição.

Quanto aos riscos, há o risco de identificação dos pacientes. A fim de minimizar esse risco, os dados serão acessados apenas pela equipe de pesquisa que se compromete a não divulgar as informações e manter o sigilo nos dados de identificação. Além disso, para evitar a concretização do risco de identidade revelada será atribuído um número a cada paciente ao invés das iniciais do nome. No caso de riscos não previstos ocorrerem em níveis acima dos aceitáveis, a atividade desenvolvida será interrompida.

Não haverá benefícios diretos aos participantes devido à característica do estudo. Entretanto, a equipe fornecerá uma devolutiva à instituição envolvida, em forma de relatório escrito, com os resultados obtidos na pesquisa. Além disso, a comunidade poderá ser beneficiada com esses resultados se estes forem utilizados em futuros trabalhos e na prática clínica através de ações de prevenção e educação da população em relação às anomalias cromossômicas e seu impacto na sociedade. Para tanto, os resultados serão divulgados à população via mídia.

O presente projeto torna-se relevante à área da saúde pela importância clínica e social dessa temática, pois busca elencar as alterações mais frequentes e seus principais fatores associados. Dessa forma, trará benefícios à comunidade médica, aos pacientes e aos seus familiares.

Além disso, os pesquisadores se comprometem a utilizar adequadamente os dados obtidos de arquivos por meio do Termo de Compromisso de Uso de Dados de Arquivo (APÊNDICE B).

### 2.1.9 Orçamento

Os recursos utilizados na pesquisa serão custeados pelos pesquisadores. Segue a descrição do orçamento, mostrado no quadro nº 1.

Quadro nº 1: Orçamento dos materiais a serem utilizados no projeto de pesquisa

Itens de custeio Material de consumo	Quantidade	Valor Unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	Especificação
PenDrive 16Gb	1	30	30	
Papel A4 (500 folhas)	2	15	30	

Cartucho para Impressora HP	3	50	150	Preto, XG (tamanho)
Subtotal (Itens de custeio)	-	-	210	
Itens de capital Material permanente	Quantidade	Valor Unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	Especificação
Notebook Dell	1	2000	2000	1 Tb de HD, 8 Gb de RAM e processador i5
Multifuncional HP	1	250	250	
Subtotal (Itens de capital)	-	-	2250	
<b>TOTAL ORÇADO</b>			<b>2460</b>	

### 2.1.10 Cronograma

O cronograma das atividades a serem realizadas no projeto de pesquisa está descritas a seguir no quadro nº 2.

Quadro nº 2: Cronograma das atividades do projeto de pesquisa.

Atividades	2018			
	Set	Out	Nov	Dez
<b>1</b>	X	X		
<b>2</b>		X	X	
<b>3</b>				X

Etapas:

- 1- Coleta de dados em banco de dados;
- 2- Análise e interpretação dos dados;
- 3- Divulgação dos resultados.

### 2.1.11 Referências

- BONIFÁCIO, C. M. Distribuição e prevalência das principais cromossomopatias em humanos e análise do procedimento de aconselhamento genético: estudo retrospectivo dos pacientes atendidos no ambulatório de genética do Conjunto Hospitalar de Sorocaba entre os anos de 2000 e 2010. 2011. 39 p. Monografia (Ciências Biológicas) - Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, São Paulo.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Síndrome de Turner**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- GOLLOP, T. R. Aborto por anomalia fetal. **Revista Bioética**, v. 2, n. 1, p. 1-6, 2009.
- HELENO, S. S. A. *Fatores Genéticos e Cromossomais na Perda Gestacional*. 2014. 38 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal.
- KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran: Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- PRATTE-SANTOS, R. *et al.* Análise de anomalias cromossômicas por CGH-array em pacientes com dismorfias e deficiência intelectual com cariótipo normal. **Einstein**, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 30-34, 2016.
- SALDANHA, F. A. T. *et al.* Translucência nucal aumentada e cariótipo normal: evolução pré e pós-natal. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, n. 5, p. 575-580, 2009.
- VASCONCELOS, B. *Estudo da frequência de aberrações cromossômicas nos pacientes atendidos na Unidade de Genética do Instituto da Criança entre 1992 a 2002*. 2007. 83 p. Dissertação (Medicina) - Universidade de São Paulo, São Paulo.
- BABU, A, *et al* *Published in 1995 in New York (N.Y.) by ... Title: Human chromosomes : principles and techniques / Ed.: Ram S. Verma, Arvind Babu. ISBN: 0071054324; Author: Babu, Arvind Verma, Ram S. Edition: 2nd ed. Ram S. Verma, Arvind Babu.*

### 2.1.12 Apêndices

## APÊNDICE A – SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

#### CROMOSSOMOPATIAS: UM LEVANTAMENTO EM LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA

O projeto de pesquisa “Cromossomopatias: um levantamento em laboratório de citogenética”, será desenvolvido por Camilla Carmem Teixeira, discente de medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus de Passo Fundo, sob orientação da Professora Me. Daniela Augustin Silveira, Médica Patologista no Hospital São Vicente de Paulo – HSVP e Docente da Universidade Federal da Fronteira Sul campus Passo Fundo, com a coorientação da bióloga Anita Moro, responsável técnica pelo Laboratório de Citogenética do Hospital São Vicente de Paulo – HSVP

#### Objetivo central (Conforme Resolução CNS N° 466 de 2012 item IV.3. a)

O objetivo central do estudo é rastrear, através de estudo descritivo, as principais cromossomopatias registradas no banco de dados de um laboratório de citogenética.

#### Por que o SUJEITO está sendo convidado (critério de inclusão) (Conforme Resolução CNS N° 466 de 2012 itens IV.3.a, d)

Para o estudo, necessitam ser analisadas as informações de pacientes que realizaram estudo citogenético devido a suspeita clínica de alterações cromossômicas. Os critérios de inclusão, portanto, serão manifestações clínicas suspeitas de alterações cromossômicas, ter realizado o exame citogenético no referido serviço e período, de ambos os sexos e de qualquer idade.

#### Mecanismos para garantir o sigilo e privacidade (Conforme Resolução CNS N° 466 de 2012 item IV.3. c e)

Quanto aos riscos, há o risco de identificação dos pacientes. A fim de minimizar esse risco, os dados serão acessados apenas pela equipe de pesquisa que se compromete a não divulgar as informações e manter o sigilo nos dados de identificação. Além disso, para evitar a concretização do risco de identidade revelada será atribuído um número a cada paciente ao invés das iniciais do nome. No caso de riscos não previstos ocorrerem em níveis acima dos aceitáveis, a atividade desenvolvida será interrompida.

Procedimentos detalhados que serão utilizados na pesquisa (Conforme Resolução CNS N° 466 de 2012 item IV.3.a)

O estudo se dará com o acesso ao livro de registros do serviço de citogenética obedecendo aos passos:

Inclusão dos pacientes obedecendo aos critérios de seleção;

Digitação dupla dos dados em planilha eletrônica;

Análise estatística dos dados utilizando o software PSPP (distribuição livre).

Os dados serão duplamente digitados em planilha eletrônica. Será realizada análise descritiva por meio de distribuições de frequências, medidas de tendência central e de variabilidade para as características estudadas. A análise estatística será realizada no PSPP. Será considerado um nível de significância estatística de 95%.

Explicitar benefícios diretos (individuais ou coletivos) aos sujeitos da pesquisa (Conforme Resolução CNS N° 466 de 2012 item IV.3 b)

Devido à natureza do estudo, não estão previstos benefícios diretos ao paciente, contudo a equipe fornecerá uma devolutiva as instituições envolvidas, documentando os resultados obtidos na pesquisa. Além disso, a comunidade poderá ser beneficiada com esses resultados se estes forem utilizados em futuros trabalhos e na prática clínica através de ações de prevenção e educação da população à respeito das anomalias cromossômicas e seu impacto na sociedade.

Previsão de riscos ou desconfortos (Conforme Resolução CNS N° 466 de 2012 item IV.3 b)

Há o risco de identificação dos pacientes. A fim de minimizar esse risco, os dados serão acessados apenas pela equipe de pesquisa que se compromete a não divulgar as informações e manter o sigilo nos dados de identificação. Além disso, para evitar a concretização do risco de identidade revelada será atribuído um número a cada paciente ao invés das iniciais do nome.

Sobre divulgação dos resultados da pesquisa (Conforme Resolução CNS N° 466 de 2012 item XI.2 .h)

*Os resultados serão divulgados em eventos e/ou publicações científicas mantendo sigilo dos dados pessoais.*

Solicito a dispensa da obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pela justificativa: por se tratar de coleta de dados em um laboratório de citogenética, é inviável a utilização do Termo, devido a inexistência de segmento clínico dos pacientes nesse serviço, uma vez que este se limita ao diagnóstico e não realiza o acompanhamento genético e ou clínico dos mesmos, sendo o retorno ao serviço limitado a busca do resultado do exame.

Passo Fundo, 13 de julho de 2018

---

Assinatura do Pesquisador Responsável

## APÊNDICE B - TERMO DE COMPROMISSO PARA USO DE DADOS EM ARQUIVO

### CROMOSSOMOPATIAS: UM LEVATAMENTO EM LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA

O(s) pesquisador(es) do projeto acima identificado(s) assume(m) o compromisso de:

- I. Preservar a Privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados;
- II. Assegurar que as informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto em questão;
- III. Assegurar que as informações somente serão divulgadas de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o sujeito da pesquisa.

---

Assinatura do pesquisador responsável

---

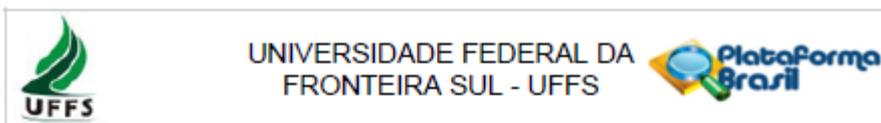
Acadêmico

Passo Fundo, 13 de julho de 2018



## 2.1.13 Anexos

## ANEXO I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Cromossomopatias:um levantamento em laboratório de citogenética

**Pesquisador:** Daniela Augustin Silveira

**Área Temática:** Genética Humana;  
(Trata-se de pesquisa na área da genética da reprodução humana (reprogenética););

**Versão:** 4

**CAAE:** 95328318.7.0000.5564

**Instituição Proponente:**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.919.353

**Apresentação do Projeto:**

Já apresentado anteriormente.

**Objetivo da Pesquisa:**

Já apresentado anteriormente.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Já apresentado anteriormente.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Já apresentado anteriormente.

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

A pesquisadora atendeu o solicitado pelo CEP.

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

Não há impedimentos éticos ao desenvolvimento do estudo.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Prezado (a) Pesquisador(a)

A partir desse momento o CEP passa a ser corresponsável, em termos éticos, do seu projeto de pesquisa – vide artigo X.3.9. da Resolução 466 de 12/12/2012.

Fique atento(a) para as suas obrigações junto a este CEP ao longo da realização da sua pesquisa.

**Endereço:** Rodovia DC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar  
**Bairro:** Área Rural **CEP:** 89.815-899  
**UF:** SC **Município:** CHAPECO  
**Telefone:** (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 2.919.353

Tenha em mente a Resolução CNS 466 de 12/12/2012, a Norma Operacional CNS 001/2013 e o Capítulo III da Resolução CNS 251/1997. A página do CEP/UFFS apresenta alguns pontos no documento "Deveres do Pesquisador".

Lembre-se que:

1. No prazo máximo de 6 meses, a contar da emissão deste parecer consubstanciado, deverá ser enviado um relatório parcial a este CEP (via NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil) referindo em que fase do projeto a pesquisa se encontra. Veja modelo na página do CEP/UFFS. Um novo relatório parcial deverá ser enviado a cada 6 meses, até que seja enviado o relatório final.
2. Qualquer alteração que ocorra no decorrer da execução do seu projeto e que não tenha sido prevista deve ser imediatamente comunicada ao CEP por meio de EMENDA, na Plataforma Brasil. O não cumprimento desta determinação acarretará na suspensão ética do seu projeto.
3. Ao final da pesquisa deverá ser encaminhado o relatório final por meio de NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil. Deverá ser anexado comprovação de publicização dos resultados. Veja modelo na página do CEP/UFFS.

Em caso de dúvida:

Contate o CEP/UFFS: (49) 2049-3745 (8:00 às 12:00 e 14:00 às 17:00) ou cep.uffs@uffs.edu.br;

Contate a Plataforma Brasil pelo telefone 136, opção 8 e opção 9, solicitando ao atendente suporte Plataforma Brasil das 08h às 20h, de segunda a sexta;

Contate a "central de suporte" da Plataforma Brasil, clicando no ícone no canto superior direito da página eletrônica da Plataforma Brasil. O atendimento é online.

Boa pesquisa!

**O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1180186.pdf	25/09/2018 21:31:18		Aceito
Outros	carta.doc	25/09/2018 21:28:52	Daniela Augustin Silveira	Aceito
Outros	TCUDCORRIGIDO.PDF	25/09/2018 21:28:23	Daniela Augustin Silveira	Aceito
Outros	termohsvp.PDF	19/09/2018	Daniela Augustin	Aceito

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar  
 Bairro: Área Rural CEP: 89.815-899  
 UF: SC Município: CHAPECO  
 Telefone: (49)2049-3745 E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 2.919.353

Outros	termohsvp.PDF	16:42:22	Silveira	Aceito
Outros	COLETADEADADOS.pdf	27/07/2018 16:43:18	Daniela Augustin Silveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA.pdf	27/07/2018 16:41:13	Daniela Augustin Silveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	27/07/2018 16:39:17	Daniela Augustin Silveira	Aceito
Folha de Rosto	ROSTO.pdf	27/07/2018 16:38:27	Daniela Augustin Silveira	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Sim

CHAPECO, 26 de Setembro de 2018

Assinado por:

Valéria Silvana Faganello Madureira  
(Coordenador(a))

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar  
 Bairro: Área Rural CEP: 89.815-899  
 UF: SC Município: CHAPECO  
 Telefone: (49)2049-3745 E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

## ANEXO II – REGRAS DA REVISTA

### Normas de Publicação

#### REVISTA MÉDICA: Ciências da Saúde HOSPITAL SÃO VICENTE DE PAULO

A Revista Médica: Ciências da Saúde do Hospital São Vicente de Paulo publicará semestralmente artigos que expressem a produção na área da saúde, com o objetivo de disseminar conhecimentos.

#### Normas para o envio dos manuscritos:

Ao submeter o manuscrito, os autores assumem a responsabilidade de o trabalho não ter sido previamente publicado e nem estar sendo analisado por outra revista. A aceitação será baseada na originalidade, significância e contribuição científica para o conhecimento da área.

Serão considerados para publicação artigos originais e de revisão, relatos de caso e artigos que expressem o ponto de vista de especialistas, adequadamente fundamentados na literatura e experiência profissional.

Os textos e as tabelas devem ser editados no Microsoft Word e as figuras e ilustrações devem ser disponibilizadas também em arquivos separados, no formato JPEG com alta definição para impressão.

A submissão dos artigos será realizada de forma eletrônica, devendo os arquivos serem encaminhados para [revista@hsvp.com.br](mailto:revista@hsvp.com.br). No corpo do e-mail deverão constar os dados de contato do autor correspondente, incluindo e-mail, telefone e endereço para correspondência.

Todos os artigos devem vir acompanhados por uma carta de submissão ao editor, incluindo (1) declaração do autor principal de que todos os coautores estão de acordo com o conteúdo expresso no manuscrito, explicitando a existência ou não conflitos de interesse e os aspectos éticos relevantes relacionados ao trabalho e (2) especificação da função de cada um dos autores exercida no estudo ou artigo.

Os autores dos artigos aprovados deverão encaminhar para a Revista Médica, previamente à publicação, declaração de transferência de direitos autorais, assinada por todos os coautores.

Os autores devem descrever de forma explícita, no texto, se a pesquisa foi aprovada por Comitê de Ética em Pesquisa, consoante à Declaração de Helsinki.

Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, as normas estabelecidas no "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D. C. 1996) e os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) devem ser respeitados e a aderência à essas normas deve estar explícita no texto.

Para referências bibliográficas, os autores deverão seguir os Requisitos Uniformes de Vancouver, conforme as recomendações do International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

Os artigos devem ser redigidos em língua portuguesa com resumo também em português e inglês. Caso já exista uma versão em inglês, tal versão deve também ser enviada para agilizar a publicação. Para os trabalhos que não possuem versão em inglês ou que essa seja julgada inadequada pelo Editor, a revista providenciará a tradução sem ônus para o(s) autor(es).

As versões em português e inglês serão disponibilizadas na íntegra no endereço eletrônico da H SVP (<http://www.hsvp.com.br/revista>), permanecendo à disposição da comunidade internacional.

Todos os trabalhos serão submetidos à avaliação inicial do editor, que decidirá, ou não, pelo envio para revisão por pares.

Os autores podem indicar até três membros do Conselho de Revisores que gostariam que analisassem o artigo, assim como até três revisores que não gostariam que participassem do processo.

Os revisores farão comentários gerais sobre o trabalho e decidirão se ele deve ser publicado, corrigido segundo as recomendações ou rejeitado.

Os editor, de posse dos comentários dos revisores, tomará a decisão final. Em caso de discrepâncias entre os revisores, poderá ser solicitada uma nova opinião para melhor julgamento.

Quando forem sugeridas modificações, essas serão encaminhadas ao autor principal para resposta e, em seguida, aos revisores para que verifiquem se as exigências foram satisfeitas.

Em casos excepcionais, quando o assunto do manuscrito assim o exigir, o editor poderá solicitar a colaboração de um profissional que não conste do Corpo de Revisores.

Os autores têm o prazo de trinta para proceder às modificações solicitadas pelos revisores e submeter novamente o artigo. A inobservância desse prazo poderá implicar na retirada do artigo do processo de revisão.

Sendo aceitos para revisão, os pareceres dos revisores deverão ser produzidos no prazo de 60 dias.

As decisões serão comunicadas por correio eletrônico.

Os editor e os revisores não discutirão as decisões por telefone, nem pessoalmente. Todas as réplicas deverão ser submetidas por correio eletrônico para a revista.

#### Os artigos deverão seguir a seguinte estrutura:

##### 1. Página de título:

1.1. Deve conter o título completo do trabalho de maneira concisa e descritiva, em português e inglês, assim como um título resumido (inferior a 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo;

1.2. Devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para as keywords (descriptors). Os descritores devem ser consultados nos sites: <http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês ou [www.nlm.nih.gov/mesh](http://www.nlm.nih.gov/mesh), para termos somente em inglês;

##### 2. Segunda página:

2.1. Resumo: O resumo deve ser estruturado em cinco seções, evitando abreviações e observando o número máximo de palavras. Os relatos de caso não devem apresentar resumo. Referência não serão citadas no resumo.

2.1.1. Racional para o estudo;

2.1.2. Objetivos;

2.1.3. Métodos (breve descrição da metodologia empregada);

2.1.4. Resultados (apenas os principais e mais significativos);

2.1.5. Conclusões (frase(s) sucinta(s) com a interpretação dos dados).

##### 3. Texto:

3.1. Deve ser estruturado em introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões.

3.1.1. Introdução: deve conter descrição dos fundamentos e do racional do estudo, justificado com base na literatura.

3.1.2. Métodos: deve descrever detalhadamente como foram selecionados os sujeitos da pesquisa (pacientes ou animais de experimentação, incluindo o grupo controle, quando houver). Equipamentos e reagentes utilizados devem ser descritos incluindo nome do fabricante, modelo e país de fabricação. Intervenções, desfechos, métodos de alocação, mascaramento e análise estatística devem estar contidos nessa sessão, bem como os aspectos éticos, inclusive aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa em caso de estudo em seres humanos.

3.2.2. Resultados: tabelas devem ser incorporadas ao texto, com formatação de acordo com o padrão Vancouver. Figuras devem ser acompanhadas das respectivas legendas.

3.2.3. Discussão: relacionada diretamente ao tema e embazada na literatura, salientando os aspectos novos e importantes do estudo, suas implicações e limitações.

3.2.4. Conclusões: contendo, se pertinentes, recomendações e implicações clínicas.

3.2.5. Referências bibliográficas: de acordo com o padrão Vancouver

#### CONTATO E ENDEREÇO PARA ENCAMINHAMENTO DE MANUSCRITOS:

Revista

**Médica**

Ciências da Saúde  
Hospital São Vicente de Paulo

Rua Teixeira Soares, 808  
CEP: 99010-080 - Passo Fundo/RS  
E-mail: [revista@hsvp.com.br](mailto:revista@hsvp.com.br)

[www.hsvp.com.br/revista](http://www.hsvp.com.br/revista)

## **2.2. RELATÓRIO DE PESQUISA**

### **2.2.1. Apresentação**

O projeto de pesquisa teve como objetivo rastrear, através de estudo descritivo, as principais cromossomopatias registradas no banco de dados de um laboratório de citogenética. É um estudo de coorte retrospectivo não comparado realizado no setor de citogenética do Hospital São Vicente de Paulo no período de setembro a dezembro de 2018 e foi enviado ao Centro de Gerenciamento em Pesquisa (CGP-HSVP) e Comissão de Pesquisas e Pós Graduação (CPPG) do Hospital São Vicente de Paulo em dezembro de 2017. Em Fevereiro de 2018 o projeto foi aprovado pelo hospital e em agosto de 2018 foi enviado para o comitê de Ética e Pesquisa (CEP) sendo aprovado no mesmo mês. Este trabalho foi orientado pela Prof. Dra. Daniela Augustin da Silveira.

### **2.2.2. Desenvolvimento**

#### **2.2.2.1. Logística da coleta de dados**

Os dados de 2013 a 2018 foram obtidos através de consulta em caderno de registro do setor de citogenética, seguido do registro de seus dados em planilha para compilação e análise. As informações obtidas foram duplamente digitadas a fim de minimizar possíveis erros.

#### **2.2.2.2. Período da coleta de dados**

A coleta de dados ocorreu no período de setembro a outubro de 2018 no Hospital São Vicente de Paulo.

#### **2.2.2.3. Perdas e recusas**

Foram excluídos do estudo os prontuários de pacientes que não contenham informações necessárias para o estudo.

#### **2.2.2.4. Controle de qualidade dos dados**

Os dados coletados foram transcritos para planilha com intuito de análise posterior. A conferência dos dados foi feita após cada dia de digitação, com verificação para minimizar as chances de erros de digitação ou dados repetidos. Após a coleta de todos os dados, os mesmos foram agrupados em tabelas e gráficos a partir das variáveis presentes no banco de dados criado pela pesquisadora.

### **2.2.3. Considerações finais**

A pesquisa atingiu parcialmente seu objetivo, pois não houve possibilidade de acesso a todos os dados inferidos no início da pesquisa uma vez que o setor de citogenética é

desvinculado dos dados dos prontuários do hospital. Apesar disso, os resultados deste estudo podem permitir, em longo prazo, uma melhor avaliação do problema e a proposição de soluções melhor adaptadas para as cromossomopatias mais prevalentes.

### **3 Artigo**

#### **CROMOSSOMOPATIAS: UM LEVANTAMENTO EM LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA**

#### **CHROMOSOMOPATHIES: A SURVEY IN CITOGENETICS LABORATORY**

Título resumido: Cromossomopatias: um levantamento de dados

Key words: Chromosomal aberrations, chromosomes, cytogenetics

Autores: Camilla Carmem Teixeira <sup>1</sup>, Daniela Augustin Silveira<sup>2</sup>, Anita Moro<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Graduanda de Medicina na Universidade Federal da Fronteira Sul – Campus Passo Fundo;

<sup>2</sup>Médica Patologista no Hospital São Vicente de Paulo - HSVP e Professora da Universidade Federal da Fronteira Sul – Passo Fundo; <sup>3</sup> Bióloga responsável pelo laboratório de citogenética do Hospital São Vicente de Paulo - Passo Fundo

#### **Resumo:**

As características a serem passadas de uma geração a outra estão distribuídas nos genes, que por sua vez, compõem os cromossomos e, por isso, qualquer variação durante sua organização nos processos celulares inerentes a reprodução, podem comprometer o desenvolvimento do ser em formação. Por este motivo, foi realizado um estudo sobre a frequência dos eventos que envolvem cromossomopatias na região de Passo Fundo, e foram analisados 789 prontuários do laboratório de citogenética do Hospital São Vicente de Paulo, no período de janeiro de 2013 a janeiro de 2018. As características mais encontradas foram: maior incidência da Síndrome de Down; sexo masculino foi o mais acometido; maior motivo de indicação do exame de cariótipo foram as malformações. Conclui-se que a tendência natural é que cada vez mais cedo o rastreio seja realizado e a necessidade de estudos que abordem as características sociodemográficas e clínico-sociais maternas e paternas a fim de avaliar os principais fatores de risco para as cromossomopatias mais prevalentes.

Palavras chave: Aberrações cromossômicas, cromossomos, citogenética.

#### **Introdução:**

As aberrações cromossômicas constituem a maior categoria das afecções genéticas. Elas são representadas por modificações estruturais ou numéricas nos cromossomos e são responsáveis por implicações neuropsicofuncionais e morfofuncionais que variam de leves à incompatibilidade com a vida<sup>1</sup>. Avalia-se que cerca de 8% das gestações cursam com alguma variação genética, dessas apenas 1% chega a viabilidade de nascimento, enquanto mais da metade desses casos segue o curso natural do abortamento espontâneo<sup>1</sup>.

A Citogenética compreende um conjunto de técnicas utilizadas para analisar os cromossomos e suas anomalias que podem ser de origem numérica e ou estrutural. Os cromossomos podem ser observados após cultivo de um tecido, normalmente o sangue periférico é utilizado para investigar suspeitas de Síndromes<sup>2</sup>. A técnica comumente utilizada é a determinação de cariótipo, como descrita por Arvind Babu e Ram Verma<sup>2</sup> na publicação - Cromossomos humanos: princípios e técnicas.

São analisadas de 16 a 20 células por paciente, havendo suspeita de mosaico, analisa-se 30 células por paciente. As imagens dos cromossomos são capturadas através de um programa de captura Gene All e são montados os cariótipos para confecção do laudo<sup>2</sup>.

O exame de cariótipo é uma ferramenta útil e de fácil execução na abordagem cromossômica frente a uma suspeita clínica. Entre as indicações para realização de exame de cariótipo, a fim de comprovar uma alteração genética, podemos listar as malformações congênitas, abortos espontâneos, características sugestivas de alguma síndrome, história familiar positiva e atraso de desenvolvimento neuropsicomotor<sup>1,2</sup>.

As alterações cromossômicas são categorizadas de acordo com a afecção sofrida pelo cromossomo ou por uma linhagem de cromossomos. As estruturais podem ser divididas em alterações de perda, excesso ou combinações. Um mesmo cromossomo pode apresentar toda uma linhagem normal e outra com alguma característica inadequada<sup>3</sup>. As alterações numéricas possuem duas grandes classes que as separam em, euploidias que representam alterações que conservam a característica de multiplicidade cromossômica, ou seja, há perda ou ganho em pares. Elas constituem alterações geralmente mais brandas, compatíveis com a vida e que representarão, clinicamente, alterações fenotípicas. As aneuploidias são modificações que alteram de forma não múltipla a contagem dos cromossomos, a perda ou ganho genômico não permite que o cariótipo seja agrupado em pares. Essas alterações são por sua vez mais severas, com danos neurológicos e físicos mais pronunciados quando não letais<sup>1,2,3</sup>.

Dentre as aberrações cromossômicas, sabidamente as mais prevalentes na população geral são as aneuploidias. As de maior relevância clínica, dada sua frequência são as

trissomias, principalmente a Síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21), Síndrome de Edwards (trissomia do cromossomo 18), Síndrome de Patau (trissomia do cromossomo 13) e aquelas que afetam os cromossomos sexuais como a Síndrome do triplo X (trissomia do X) e Síndrome de Turner (monossomia do X)<sup>1,3</sup>.

Infelizmente, hoje em nosso país, muitos pacientes e familiares de pacientes possuidores de doenças inteiramente genéticas ou mesmo apenas com algum traço, não possuem conhecimento suficiente a respeito. E, dessa maneira, acabam não sendo submetidos a protocolos médicos adequados com finalidade diagnóstica dos fatores genéticos envolvidos. Através de estudo descritivo, usando como base as informações registradas no banco de dados de um laboratório de citogenética, buscou-se avaliar aspectos ligados a história clínica das principais cromossomopatias encontradas<sup>3,4</sup>.

#### **Materiais e métodos:**

Para realização deste trabalho foram analisados os registros de resultados de cariótipo construídos a partir das células de sangue periférico, junto ao laboratório de citogenética do Hospital São Vicente de Paulo na cidade de Passo Fundo, 6ª Coordenadoria regional de saúde do Rio Grande do Sul.

Foi elaborado um levantamento de dados a cerca da frequência dos resultados de cariótipos alterados em exames realizados no período de janeiro de 2013 a janeiro de 2018, após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul. Foram analisados individualmente 789 registros do serviço prestado pelo laboratório a pacientes que necessitaram ser submetidos à análise cromossômica devido à alguma suspeita clínica.

Para compor a análise foram utilizadas as informações contidas no banco de registro de resultados, onde foram aferidos em amostra não probabilística, selecionada por conveniência a idade, sexo, convênio de saúde do paciente, motivação clínica para solicitação do exame e resultado. Como critérios de inclusão o paciente deveria ter manifestações clínicas suspeitas de alterações cromossômicas, exame citogenético realizado no referido serviço e período, ambos os sexos e qualquer idade. Os critérios de exclusão são compostos pelos prontuários que não contenham informações necessárias para o estudo.

#### **Resultados:**

Foi esquematizado o mapeamento dos resultados e detectados 617 exames normais, em contrapartida 161 exames com alterações cromossômicas presentes e 11 que foram excluídos do estudo por ausência de informações. (Figura 1)

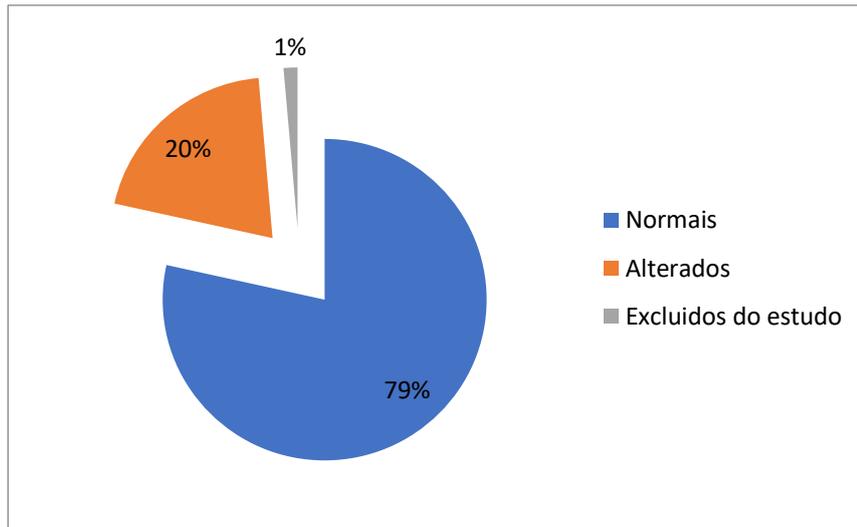


Figura 1. Distribuição dos resultados normais, alterados e excluídos do estudo

Dos 789 resultados analisados, somente 161 (20,4%) apresentaram alguma alteração cromossômica. As alterações mais observadas nos cariótipos foram a Síndrome de Down (7,46%), Síndrome de Edwards (2,84%), Mosaico sexual (1,54%), Síndrome de Turner (0,9%) e Síndrome de Klinefelter (0,39%). (Figura 2)

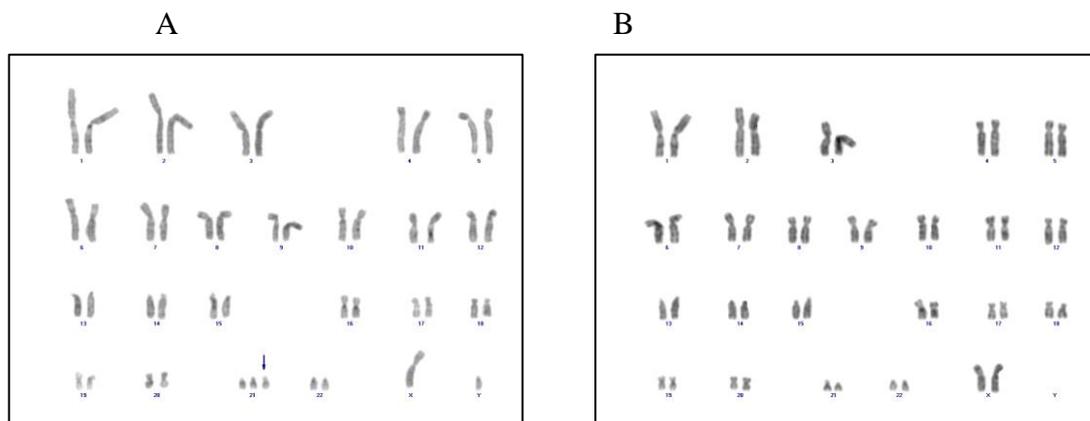


Figura 2: (A) Cariótipo normal 46, XX (B) Cariótipo apresentando alteração numérica cromossômica - trissomia do cromossomo 21 47, XY

A particularidade encontrada em meio à distribuição por gênero e idade foi que o sexo masculino apresentou maior número de casos sendo 2,11% mais acometido que o sexo feminino em relação àquelas alterações cromossômicas mais frequentes. (Figura 3)

Chart Title

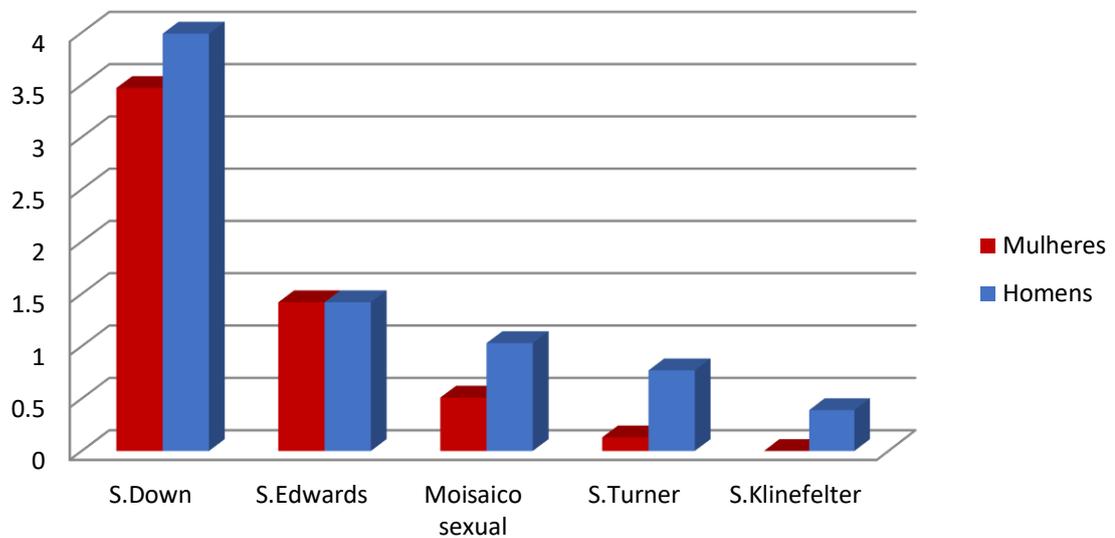


Figura 3. Relação das cromossomopatias mais frequentes em cada sexo

Em relação a idade de realização dos exames, houve variações entre as faixas etárias conforme ilustra a Tabela 1- Distribuição de realização de exames nas faixas etárias

	Total de exames	Sínd. de Down	Sínd. de Edwards	Sínd. de Klinefelter	Sínd. de Turner
< de 1 ano	50,98%	7,15%	2,6%	0,13%	0%
1 a 10 anos	14,95%	0,13%	0%	0%	0%
11 a 20 anos	4,68%	0,13%	0%	0%	0%
21 a 30 anos	11,7%	0,13%	0,13%	0%	0,39%
31 a 40 anos	13,91%	0%	0%	0,13%	0,52%
41 a 50 anos	2,99%	0%	0%	0%	0%
51 a 60 anos	0,91%	0%	0,13%	0,13%	0%
61 a 70 anos	0%	0%	0%	0%	0%
71 a 80 anos	0,13%	0%	0%	0%	0%

Tabela 1: Distribuição das idades de realização do exame de cariótipo e as alterações encontradas

Durante o intervalo de tempo analisado a maior procura para realização do exame de cariótipo foi na faixa etária dos menores de 1 ano de idade, representado por cerca da metade de todos os exames realizados no período (50,98%). A Síndrome de Down foi a aberração

cromossômica com maior frequência na maioria das faixas etárias seguida da Síndrome de Edwards, Klinefelter e por último Síndrome de Turner.

Casos como a dificuldade de aprendizagem, crises convulsivas e atraso na fala não obtiveram nenhuma alteração em seus cariótipos. Enquanto a suspeita da Síndrome de Down alcançou a maior porcentagem de resultados assertivos para a suspeita clínica. (Figura 4)

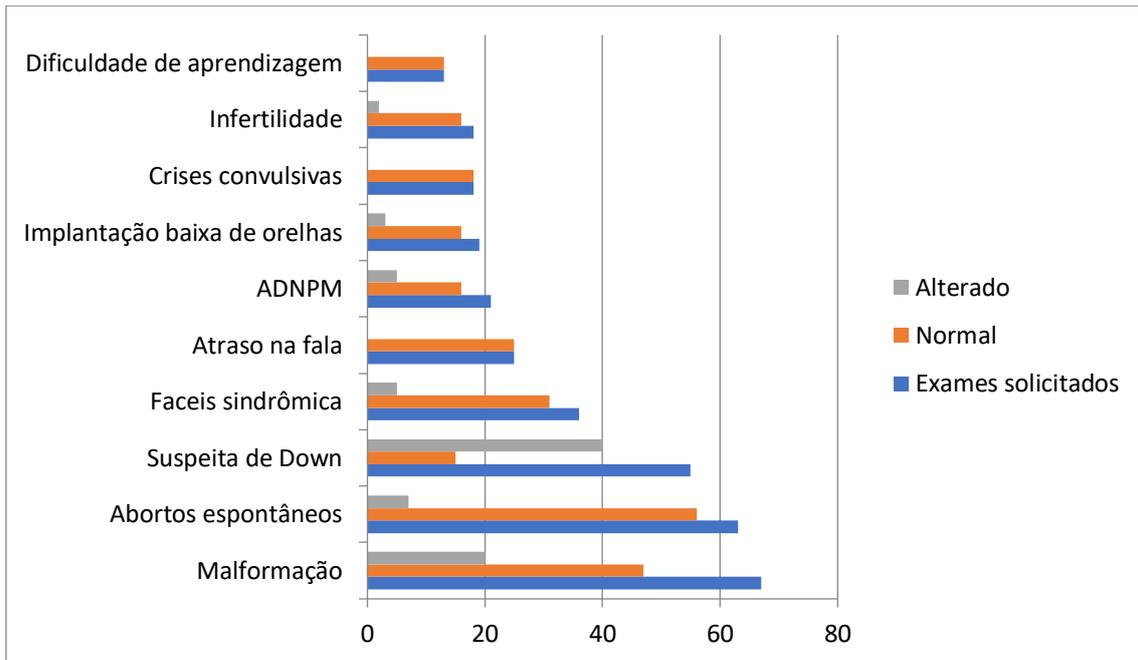


Figura 4. Relação entre a motivação de solicitação de exame, os normais e os alterados

### Discussão:

A realização de exames de cariótipo em faixas etárias mais elevadas, revela um aspecto importante em relação a evolução médica e ao acesso da população aos serviços médicos e as novas tecnologias diagnósticas<sup>5</sup>. Apesar do baixíssimo número de cromossomopatias encontradas em pacientes que se submeteram ao exame que se enquadram na faixa dos 41 aos 78 anos, a simples solicitação do exame revela essa modificação no cenário da assistência médica. O laboratório de citogenética do Hospital São Vicente de Paulo é hoje responsável pela cobertura da cidade de Passo Fundo e região, sendo a primeira referência depois dos serviços disponíveis em Porto Alegre.

Hoje, com o avanço nos estudos do genoma humano, sabemos que muito pouco, cerca de 2% é responsável pela tradução de proteínas, enquanto todo restante ainda continua com sua função e participação no organismo humano desconhecido<sup>3</sup>.

Durante o período analisado a maior procura para realização do exame de cariótipo foi na faixa etária dos menores de 1 ano de idade, devido a detecção de alterações do exame físico ao nascimento, ou suspeita de malformações congênitas no exame de ultrassonografia morfológica, no período gestacional, que na maioria dos casos se faz patognomônica necessitando do exame de cariótipo apenas para fins de documentação clínica<sup>4,5</sup>.

Ainda não se tem descrito na literatura o motivo que leva o sexo masculino a sofrer maior acometimento das alterações cromossômicas.

Em relação à busca de respostas no exame de cariótipo, pouco mais de 50% dos exames são realizados imediatamente ao nascimento ou ainda na primeira infância<sup>1,6</sup>. Os avanços tecnológicos que permitem cada vez mais o conhecimento e conseqüentemente o rastreio de patologias, permite uma intervenção cada vez mais precoce, minimizando as dificuldades, esclarecendo a cerca da patologia para família e assim permitindo um cuidado e compreensão maior na sociedade<sup>7</sup>.

### **Conclusão:**

Após o levantamento dos dados dos resultados de exames de cariótipos realizados no laboratório de citogenética do HSVP na cidade de Passo Fundo, concluiu-se que a cromossomopatia de maior ocorrência neste local, no período estudado, foi a Síndrome de Down, predominantemente no sexo masculino, corroborando com os dados citados na literatura, nos quais a síndrome de Down é a mais frequente alteração cromossômica numérica encontrada.

Importante observação quanto à idade de realização dos exames, uma vez que a maioria das aberrações cromossômicas cursa com alterações fenotípicas, e podemos observar pacientes acima dos 50 anos realizando exames de cariótipo. A tendência natural é que cada vez mais precocemente esse rastreio seja realizado.

Assim, fazem-se necessários estudos que consigam relacionar características sociodemográficas e clínico-sociais maternas e paternas a fim de avaliar os principais fatores de risco para as cromossomopatias mais prevalentes.

### **Referências:**

1. VASCONCELOS, B. *Estudo da frequência de aberrações cromossômicas nos pacientes atendidos na Unidade de Genética do Instituto da Criança entre 1992 a 2002*. 2007. 83 p. Dissertação (Medicina) - Universidade de São Paulo, São Paulo.

2. Arvind Babu, Ram S Verma *Published in 1995 in New York (N.Y.) by ... Title: Human chromosomes : principles and techniques / Ed.: Ram S. Verma, Arvind Babu. ISBN: 0071054324; Author: Babu, Arvind Verma, Ram S. Edition: 2nd ed. Ram S. Verma, Arvind Babu.*
3. BONIFÁCIO, C. M. Distribuição e prevalência das principais cromossomopatias em humanos e análise do procedimento de aconselhamento genético: estudo retrospectivo dos pacientes atendidos no ambulatório de genética do Conjunto Hospitalar de Sorocaba entre os anos de 2000 e 2010. 2011. 39 p. Monografia (Ciências Biológicas) - Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, São Paulo.
4. KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran: Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
5. GOLLOP, T. R. Aborto por anomalia fetal. **Revista Bioética**, v. 2, n. 1, p. 1-6, 2009.
6. HELENO, S. S. A. *Fatores Genéticos e Cromossomais na Perda Gestacional*. 2014. 38 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Síndrome de Turner**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
8. PRATTE-SANTOS, R. *et al.* Análise de anomalias cromossômicas por CGH-array em pacientes com dismorfias e deficiência intelectual com cariótipo normal. **Einstein**, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 30-34, 2016.
9. SALDANHA, F. A. T. *et al.* Translucência nucal aumentada e cariótipo normal: evolução pré e pós-natal. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, n. 5, p. 575-580, 2009.

#### 4 Considerações finais

A pesquisa atingiu parcialmente seu objetivo, pois não houve possibilidade de acesso a todos os dados inferidos no início da pesquisa uma vez que o setor de citogenética é desvinculado dos dados dos prontuários do hospital. Apesar disso, os resultados deste estudo podem permitir, em longo prazo, uma melhor avaliação do problema e a proposição de soluções melhor adaptadas para as cromossomopatias mais prevalentes.

#### 5 Referências

- BONIFÁCIO, C. M. Distribuição e prevalência das principais cromossomopatias em humanos e análise do procedimento de aconselhamento genético: estudo retrospectivo dos pacientes atendidos no ambulatório de genética do Conjunto Hospitalar de Sorocaba entre os anos de 2000 e 2010. 2011. 39 p. Monografia (Ciências Biológicas) - Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, São Paulo.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Síndrome de Turner**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- GOLLOP, T. R. Aborto por anomalia fetal. **Revista Bioética**, v. 2, n. 1, p. 1-6, 2009.
- HELENO, S. S. A. *Fatores Genéticos e Cromossomais na Perda Gestacional*. 2014. 38 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran: Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

PRATTE-SANTOS, R. *et al.* Análise de anomalias cromossômicas por CGH-array em pacientes com dismorfias e deficiência intelectual com cariótipo normal. **Einstein**, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 30-34, 2016.

SALDANHA, F. A. T. *et al.* Translucência nucal aumentada e cariótipo normal: evolução pré e pós-natal. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo , v. 55, n. 5, p. 575-580, 2009.

VASCONCELOS, B. *Estudo da frequência de aberrações cromossômicas nos pacientes atendidos na Unidade de Genética do Instituto da Criança entre 1992 a 2002*. 2007. 83 p. Dissertação (Medicina) - Universidade de São Paulo, São Paulo.

## **6 Anexos**

### **ANEXO I – Comprovante de submissão ao comitê de ética**



**CENTRO DE GERENCIAMENTO EM PESQUISAS (CGP-HSVP)  
COMISSÃO DE PESQUISAS E PÓS-GRADUAÇÃO (CPPG)**

**SOLICITAÇÃO DE AVALIAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS**

"O pesquisador responsável pelo projeto declara que leu, compreendeu e se compromete a seguir as Normas para Submissão de Projeto de Pesquisa Acadêmica Envolvendo Seres Humanos à Comissão de Pós-Graduação e Pesquisa do Hospital São Vicente de Paulo e que as informações por ele prestadas neste formulário e no projeto de pesquisa são verdadeiras e contemporâneas."

1) TÍTULO DO PROJETO: CROMOSSÔMOPATIAS UM LEVANTAMENTO EM  
LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA

2) PESQUISADOR RESPONSÁVEL (CONTENDO FORMAÇÃO, TELEFONE, EMAIL E DESCRIÇÃO DO VÍNCULO COM O HSVP):

Camilla Carmem Teixeira, Acadêmica de medicina na Universidade Federal da Fronteira Sul – Passo Fundo  
E-mail: camillacarmemt@hotmail.com / Telefone : (54) 98148-4626

3) ORIENTADOR DO PROJETO, QUANDO PERTINENTE:

Daniela Augustin Silveira, Médica patologista

4) RESPONSÁVEL JUNTO AO HSVP (CONTENDO NOME, SETOR E FUNÇÃO):

Anita Moro - Bióloga - Setor de citogenética

5) ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL E DATA DA ASSINATURA:

6) ASSINATURA DO RESPONSÁVEL JUNTO AO HSVP E DATA DA ASSINATURA:

Setor: \_\_\_\_\_

**CITOGENÉTICA**  
**Hospital São Vicente de Paulo**

Ramal: 8931

E-mail: \_\_\_\_\_

citogenetica.hsvp@gmail.com

Passo Fundo, 12 de julho de 2018.

da Associação Hospitalar Beneficente São Vicente de Paulo (Entidade de Fins Filantrópicos)  
Rua Teixeira Soares, 808 – Tel.: (54) 3316.4000 – Fax.: (54) 3316.4015 – CEP. 99010-080 – Passo Fundo/RS

**ANEXO II – Parecer de aprovação do protocolo de submissão ao comitê de ética**

Passo Fundo, 28 de agosto de 2018.

**Parecer****Autor(a):** Camilla Carmen Teixeira**Orientador(a):** Dra. Daniela Augustin Silveira**Responsável HSVP:** Dra. Daniela Augustin Silveira

Caros Pesquisadores,

A Comissão de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital São Vicente de Paulo analisou seu projeto intitulado: “**Cromossomopatias: Um levantamento em Laboratório de Citogenética**” e aprovou o estudo.

Queremos lembrar da necessidade de o pesquisador e o responsável junto à instituição manterem o Instituto de Educação Ensino e Pesquisa do Hospital São Vicente de Paulo atualizado sobre o desenvolvimento do projeto dentro do Hospital, informando sobre a aprovação na Plataforma Brasil e também sobre publicações ou apresentações dos resultados desta pesquisa (relatórios parciais e finais deverão ser encaminhados a este setor), inserindo o HSVP nas publicações advindas deste projeto.

O Instituto agradece a iniciativa em pesquisar no Hospital Ensino São Vicente de Paulo e deseja um ótimo trabalho aos pesquisadores, ressaltando que sejam cumpridas as normas regulamentares do HSVP e da Resolução CNS 466/12.

Atenciosamente,



Alexandre Pereira Tognos, MD, PhD  
Diretor

Instituto de Educação Ensino e Pesquisa  
Hospital São Vicente de Paulo



Valéria Sumye Milani  
Valéria Sumye Milani

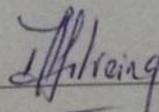
Centro de Pesquisa e Pós-Graduação  
Hospital São Vicente de Paulo

### TERMO DE CIÊNCIA DO VOLUME FINAL DO TCC

Eu, professor(a) Daniela Augustin Silveira, declaro ter conferido as correções realizadas no artigo científico, conforme sugestão da Comissão Examinadora. Declaro também que estou ciente do conteúdo que compõe o volume final do TCC do Acadêmico Camilla Carmem Teixeira.

Por ser verdade, firmo o presente documento.

Passo Fundo, 12 de dezembro de 2018.



Assinatura do(a) Orientador(a)