



UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL

CAMPUS PASSO FUNDO

CURSO DE MEDICINA

MÔNICA PALOS BARILE

**RELAÇÃO ENTRE O EXAME CITOPATOLÓGICO, A INFECÇÃO PELO
PAPILOMA VÍRUS HUMANO E NEOPLASIAS DO COLO DO ÚTERO**

PASSO FUNDO/ RS

2018

MÔNICA PALOS BARILE

**RELAÇÃO ENTRE O EXAME CITOPATOLÓGICO, A INFECÇÃO PELO
PAPILOMA VÍRUS HUMANO E NEOPLASIAS DO COLO DO ÚTERO**

**Trabalho de Conclusão do Curso de graduação
apresentado como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em Medicina na
Universidade Federal da Fronteira Sul**

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani

PASSO FUNDO/ RS

2018

PROGRAD/DBIB

BARILE, MÔNICA PALOS

Relação entre o Exame Citopatológico, a Infecção pelo Papiloma Vírus Humano e Neoplasias do Colo do Útero/ Mônica Palos Barile. -- 2018.

81.f

Orientador: Gustavo Olszanski Acrani.

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

1. Papiloma Vírus Humano. 2. Colo de Útero. 3. Neoplasias.. I. Acrani, Gustavo Olszanski, orient, orient. II. Universidade Federal da Fronteira Sul. III. Título.

MÔNICA PALOS BARILE

**RELAÇÃO ENTRE O EXAME CITOPATOLÓGICO, A INFECÇÃO PELO
PAPILOMA VÍRUS HUMANO E NEOPLASIAS DO COLO DO ÚTERO**

Trabalho de Conclusão do Curso de graduação apresentado como requisito parcial para a obtenção de diploma de Bacharel em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi defendido e aprovado pela banca em:

____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani
Orientador (UFFS)

Prof^a. Dr^a. Jossimara Polettini (UFFS)

Prof^a. MSc. Maríndia Biffi (UFFS)

À minha família, por acreditarem e investirem em mim sempre me apoiando em todas as minhas escolhas. Mãe, sua paciência e sua fé em mim, me dão forças para seguir. Pai, seus ensinamentos e sua visão sobre a vida me dão suporte. Meu irmão, o exemplo que você é e a credibilidade que deposita em mim me mostram os caminhos a seguir. Vocês significam a segurança e a certeza de que não estou sozinha nessa jornada.

Ao Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, e a todas as pessoas com quem convivi ao longo desses anos. Professores, seus ensinamentos são a base que levarei para toda a minha carreira. Amigos, com vocês as pausas entre um parágrafo e outro me deram energia para seguir de prova em prova até a nossa sonhada graduação.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus que permitiu que tudo isso se realizasse, não somente nestes anos como universitária, mas em todos os momentos ao longo da minha vida.

À Universidade Federal da Fronteira Sul, pela oportunidade de realizar o curso.

A esta instituição, seu corpo docente, direção e administração, que construíram um ambiente regido por ética e determinação, no qual pude adquirir valores que levarei para toda a minha vida tanto profissional quanto pessoal.

Meu reconhecimento a todos os professores por me proporcionarem o conhecimento não apenas técnico, mas de caráter e humanidade da educação no meu processo de formação profissional. Obrigada pelo tanto que se dedicaram a mim, por mais do que terem me ensinado, mas por terem me feito aprender. A todos os professores desta Universidade, meus eternos agradecimentos.

Principalmente ao meu orientador, Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani pelo apoio e por todas as horas de dedicação desde o início da elaboração deste trabalho, fazendo com que o estudo se tornasse possível.

Do mesmo modo, sou grata à Prof^a. Dr^a. Ivana pela disponibilidade e pela atenção dedicadas à orientação na escrita e estruturação do projeto.

À Secretaria Municipal de Saúde pela aprovação e incentivo ao estudo, bem como às funcionárias do Centro de Referência de Saúde da Mulher e de Saúde da População LGBTI pelo acolhimento para a coleta de dados.

Agradeço à minha mãe, Míriam de Fátima Palos Barile, que me deu apoio, incentivo e carinho nas horas difíceis, de desânimo e cansaço. Ao meu pai, José Roberto Barile, que apesar de todas as dificuldades me fortaleceu em todos os momentos. Ao meu irmão, Rodrigo Palos Barile, que sempre foi um exemplo em quem pude confiar e me espelhar. Aos meus avós que nunca deixaram de acreditar em mim e nos meus sonhos.

Meus agradecimentos aos amigos e colegas de estudo que fizeram parte da minha formação e que sempre me incentivaram para chegar até aqui.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha graduação, o meu muito obrigada.

“Onde quer que a arte da medicina seja amada, haverá também amor à
humanidade” (Hipócrates)

RESUMO

O presente Trabalho de Conclusão do Curso (TCC) foi estruturado de acordo com o Manual de Trabalhos Acadêmicos da Universidade Federal da Fronteira Sul, e está em conformidade com o regulamento da instituição. Este TCC é composto por três partes: projeto de pesquisa, (desenvolvido no componente curricular de Pesquisa em Saúde no semestre 2017/2), seguido de um relatório do trabalho de campo (desenvolvido no componente curricular de TCC I no semestre 2018/1) e um artigo original (desenvolvido no componente curricular de TCC II no semestre 2018/2). Este volume foi elaborado pela acadêmica Mônica Palos Barile, sob orientação do Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani. O estudo trabalhado para este volume, intitula-se: “RELAÇÃO ENTRE O EXAME CITOPATOLÓGICO, A INFECÇÃO PELO PAPILOMA VÍRUS HUMANO E NEOPLASIAS DO COLO DO ÚTERO”. Com o presente estudo foi possível determinar a prevalência de alterações nos exames citopatológicos realizados no município de Passo Fundo/ RS, no período de 2015 a 2017. Pode-se ainda avaliar o grupo etário mais acometido pelas alterações, e estudar a prevalência de neoplasias e sua relação com o Papiloma Vírus Humano.

Palavras-chave: Papiloma Vírus Humano; Colo de Útero; Neoplasias.

ABSTRACT

This Course Completion Work (TCC) was structured according to the Manual of Academic Works of the "Universidade Federal da Fronteira Sul" (UFFS), and is in compliance with the institution's regulations. This TCC is composed of three parts: research project (developed during Health Research course in the 2017/2 semester), followed by a field work report (developed in the TCC I course in the 2018/1 semester) and one original article (developed during TCC II component in the 2018/2 semester). This volume was prepared by the academic Monica Palos Barile, under the guidance of Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani. The study is entitled "RELATIONSHIP BETWEEN CITOPATHOLOGICAL EXAMINATION, INFECTION BY HUMAN PAPILOMA VIRUSES AND NEOPLASIAS OF THE CERVIX". With the present study, it was possible to determine the prevalence of the alterations in the cytopathological exams performed in Passo Fundo from 2015 to 2017. It was also possible to evaluate the age group most affected by alterations, and to study the prevalence of neoplasms and their relation with Human Papilloma Virus.

Keywords: Human Papilloma Virus; Uterus cervix; Cancer

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HLA – *Human Leukocytes Antigens*

HPV – *Human Papilloma Virus*

HSIL – *High-grade Squamous Intraepithelial Lesions*

HSVP – Hospital São Vicente de Paulo

IARC – *International Agency for Research on Cancer*

INCA – Instituto Nacional de Câncer

LSIL – *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions*

NIC – Neoplasia Intraepitelial Cervical

OMS – Organização Mundial de Saúde

SISCAN – Sistema de Informações do Câncer

SUS – Sistema Único de Saúde

UBS – Unidade Básica de Saúde

CRSM – Centro de Referência em Saúde da Mulher

UFFS – Universidade Federal da Fronteira Sul

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 DESENVOLVIMENTO	16
2.1. PROJETO DE PESQUISA	16
2.1.1. RESUMO	16
2.1.2. TEMA	16
2.1.3. PROBLEMA	17
2.1.4. HIPÓTESE	17
2.1.5. OBJETIVO	17
2.1.5.1. Objetivo Geral	17
2.1.5.2. Objetivos Específicos	18
2.1.6. JUSTIFICATIVA	18
2.1.7. REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1.8. METODOLOGIA	23
2.1.8.1. Tipo de Estudo	23
2.1.8.2. Local e Período de Realização	23
2.1.8.3. População e Amostragem	23
2.1.8.4. Variáveis e Instrumentos de Coleta de Dados	24
2.1.8.5. Logística e Estudo Piloto	24
2.1.8.6. Processamento, Controle de Qualidade e Análise Estatística dos Dados ...	25
2.1.8.7. Aspectos Éticos	26
2.1.9. RECURSOS	28
2.1.10. CRONOGRAMA	29
2.1.11. REFERÊNCIAS	30
2.1.12. APÊNDICES	32
APÊNDICE A – Ficha de Transcrição de Dados	32

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	34
APÊNDICE C - Termo de Compromisso Para Uso de Dados em Arquivo.....	38
APÊNDICE D - Termo de Compromisso para Digitação de Dados.....	39
2.1.13. ANEXOS	41
ANEXO A – Declaração de Ciência das Instituições Envolvidas (Instituto de Patologia de Passo Fundo)	41
ANEXO B – Declaração de Ciência das Instituições Envolvidas (Secretaria Municipal de Saúde).....	42
2.1. RELATÓRIO DE PESQUISA.....	43
3 ARTIGO CIENTÍFICO	49
3.1. PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES DE EXAME CITOPATOLÓGICO E SUA RELAÇÃO COM LESÕES COMPATÍVEIS COM A INFECÇÃO PELO PAPILOMA VÍRUS HUMANO E AS NEOPLASIAS DO COLO UTERINO	50
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	67
5 ANEXOS	72
ANEXO A – Normas para autores: Cadernos de Saúde Pública	72
ANEXO B – Parecer de Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos (CEP - UFFS).....	77

1 INTRODUÇÃO

O câncer do colo uterino constitui um importante problema de saúde pública, previsto na agenda política de saúde do Brasil, entre as seis prioridades do pacto pela Vida do Sistema Único de Saúde (SUS). A neoplasia tem início com transformações intraepiteliais progressivas que podem evoluir para um processo invasor num período que varia de 10 a 20 anos. Portanto, é imprescindível que se realize a detecção precoce de lesões pré-malignas ou malignas, bem como a implantação de um tratamento adequado (PEREIRA *et al.*, 2011).

Nessa circunstância, as transformações celulares anteriores ao processo neoplásico merecem acompanhamento e seguimento especial no atendimento das mulheres. O epitélio do colo uterino sofre diferenciação ao longo de sua vida reprodutiva, provocando metaplasia e constituindo uma zona de transformação que, associada à maturação da célula do epitélio em modificação, e motivada pelo *Human Papilloma Virus* (HPV), pode evoluir para um processo celular neoplásico que possui o potencial para se tornar maligno (BRINGEL *et al.*, 2012).

Segundo o Ministério da Saúde, poucas lesões causadas pelo vírus, quando detectadas precocemente, progridem para lesões intraepiteliais de alto grau, consideradas estas, as lesões que se não detectadas e tratadas adequadamente, podem progredir para o câncer (BRASIL, 2015).

Entre os tumores malignos que atingem o aparelho reprodutor feminino, o do colo de útero destaca-se pela elevada incidência, com frequência de casos duas vezes maior em países menos desenvolvidos, quando comparada aos mais desenvolvidos (BRASIL, 2006). Na busca pela redução da incidência e prevalência, o Brasil adota ações de detecção precoce por meio do exame colpocitopatológico (REIS *et al.*, 2015).

O exame citopatológico, ou Papanicolau, consiste na coleta e análise das células oriundas da ectocérvice e da endocérvice do sistema genital feminino, resultantes de uma raspagem do colo do útero. Tal exame possui a finalidade de verificar a existência de alterações potencialmente malignas, como por exemplo, as alterações compatíveis com a infecção pelo HPV, em suas células, possibilitando a detecção precoce de patologias como o câncer (BRINGEL *et al.*, 2012).

O SUS, dentre seus princípios, preconiza pela universalidade de assistência à saúde e pela territorialização de abrangência das unidades de saúde. Nesse

contexto, o município de Passo Fundo/ RS, ao introduzir o rastreamento de câncer de colo de útero, inseriu o exame citológico em cada Unidade Básica de Saúde (UBS). Ao receber os resultados dos exames de suas pacientes, cada UBS é responsável por encaminhar aquelas, cujo exame revelou alterações, para o Centro de Referência em Saúde da Mulher, que é modelo no município. Dessa forma, nesse novo cenário, as pacientes realizam o exame de colposcopia, e prosseguem para o acompanhamento necessário segundo os riscos representados pela sua patologia.

Nessa conjuntura, a análise criteriosa de estudos sobre mulheres brasileiras a respeito da prevalência estimada da infecção pelo HPV, juntamente com a realização de novas pesquisas, pode contribuir com o conhecimento epidemiológico necessário para o fortalecimento e redirecionamento das políticas públicas de controle do câncer do colo do útero, diminuindo óbitos, e melhorando a qualidade de vida das pacientes (AYRES *et al.*, 2010).

2 DESENVOLVIMENTO

2.1. PROJETO DE PESQUISA

2.1.1. RESUMO

Trata-se de um estudo quantitativo, transversal, descritivo e analítico que objetiva correlacionar o número de exames Papanicolau realizados em Passo Fundo/ RS com o número de exames nos quais foram encontradas alterações citopatológicas, sua correlação com o Papiloma Vírus Humano e o número de pacientes que desenvolvem neoplasias. Será realizado um levantamento de dados, por bairro de moradia das pacientes, a respeito das alterações dos Testes de Papanicolau do colo do útero, feitos nos anos de 2015, 2016 e 2017, disponíveis no Centro de Referência em Saúde da Mulher do município de Passo Fundo, no Rio Grande do Sul. O estudo atenderá aos princípios éticos, e será aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. O objetivo do estudo é localizar as principais UBS dos diversos bairros do município das quais emergem os índices mais elevados de alterações citopatológicas, bem como realizar uma correlação entre essas alterações, com a idade e o número de gestações de cada paciente, a infecção pelo HPV e o desenvolvimento de neoplasias do colo uterino. Para a coleta de dados, será utilizado o Sistema de Registros de Câncer (SISCAN), bem como as informações contidas no prontuário das pacientes. Dessa forma, o estudo permitirá um levantamento de informações que proporcionará planejar e executar medidas de promoção e prevenção de saúde que mudem a incidência e o prognóstico da neoplasia de colo uterino.

2.1.2. TEMA

Elevado número de usuárias do Sistema Único de Saúde que apresentam infecção pelo HPV e desenvolvem câncer de colo uterino.

2.1.3. PROBLEMA

Qual é a frequência de exames citopatológicos (Papanicolau) que apresentam alterações no serviço de atenção básica em saúde do município de Passo Fundo/ RS?

Qual é o grupo etário das pacientes com maior incidência de exames citopatológicos alterados?

Qual o índice de pacientes com exames citopatológicos alterados que evoluem para neoplasias de colo uterino?

De qual UBS e seu respectivo bairro do município é encaminhado o maior número de pacientes com exames de Papanicolau alterado?

2.1.4. HIPÓTESE

A frequência de exames citopatológicos com alterações será de 3%.

A incidência do câncer de colo uterino e de alterações no exame citopatológico será aumentada nas mulheres entre 30 e 39 anos de idade.

Haverá uma correlação direta entre exames citopatológicos alterados e neoplasias de colo uterino.

Os testes de Papanicolau com alteração apresentarão diferentes distribuições, em quantidade de casos, de acordo com as UBS de Passo Fundo das quais são provenientes.

2.1.5. OBJETIVO

2.1.5.1. Objetivo Geral

Identificar a frequência de exames citológicos de colo de útero alterados, bem como sua relação com a infecção pelo Papiloma Vírus Humano e com as neoplasias de colo uterino.

2.1.5.2. Objetivos Específicos

Determinar a frequência de exames citopatológicos alterados no município de Passo Fundo/ RS.

Verificar dentre as pacientes com alterações citológicas atendidas na atenção básica, qual é o grupo etário mais prevalente.

Determinar uma correlação entre exames citopatológicos alterados e neoplasias de colo uterino.

Identificar as UBS dos bairros do município de Passo Fundo mais vulneráveis à infecção pelo HPV.

Observar qual o seguimento das pacientes que apresentam o Teste de Papanicolau alterado.

2.1.6. JUSTIFICATIVA

Ao interromper o desenvolvimento das metaplasias e displasias no epitélio do colo uterino, pode-se considerar que se está evitando o desenvolvimento da evolução das atipias para a neoplasia (INCA, 2012).

Essa interrupção somente é possível quando as alterações citológicas são detectadas precocemente pelo Teste de Papanicolau. Dessa forma, se faz necessário incentivar a realização de preventivos pelas mulheres. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer do colo do útero é o que apresenta um dos mais altos potenciais de prevenção e cura, chegando próximo de 100%, quando diagnosticado em suas fases iniciais.

Com o conhecimento de que um alto índice de neoplasias genitais é ocasionado através da infecção pelo HPV, identificar a incidência dessa problemática se faz de grande auxílio para estabelecer o enfoque e as diferentes demandas de atenção em cada realidade. As medidas de promoção e educação em saúde devem visar tanto prevenir as mulheres de se infectarem, quanto garantir um melhor prognóstico para aquelas já enfermas.

O projeto poderá fornecer subsídios para estimular tais estratégias de promoção e educação em saúde, de modo que a saúde seja encarada como responsabilidade de todos; cidadãos conscientes (REIS *et al.*, 2010).

2.1.7. REFERENCIAL TEÓRICO

De acordo com Brasil (2013), a neoplasia do colo uterino ou câncer cervical consiste na replicação desordenada do epitélio de revestimento do órgão, comprometendo o tecido subjacente e podendo alastrar-se por órgãos adjacentes ou distantes. Tal neoplasia caracteriza-se como o segundo tipo de câncer que mais acomete mulheres em todo o mundo, gerando cerca de 530 mil novos casos por ano, resultando em aproximadamente 275 mil óbitos anualmente (NICOLAU, 2010). Mais de 85% dos casos desse tipo de neoplasia no mundo ocorrem em países em desenvolvimento, onde respondem por cerca de 13% de todos os cânceres na população feminina (RODRIGUES *et al.*, 2014).

A *International Agency for Research on Cancer* (IARC), em 1995, conduziu um estudo multicêntrico de casos e controles envolvendo 2 mil mulheres com câncer cervical e 2 mil controles. A análise desse estudo mostrou uma forte associação entre câncer cervical e a presença de HPV em seus diferentes subtipos (ROSA *et al.*, 2009). Hoje sabe-se que em 99% dos cânceres cervicais é detectado algum dos tipos de HPV de alto risco (oncogênicos), sendo os mais comuns os HPVs 16 e 18, que em conjunto, são responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer do colo do útero (BRASIL, 2015).

A infecção por HPV também já foi reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1992, como a principal causa de câncer do colo uterino. As taxas de incidência da infecção pelo HPV podem alcançar de 30% a 40% em pacientes abaixo de 20 anos; depois dos 35 anos, a prevalência diminui para cerca de 10% e a infecção pelo HPV de alto risco para cerca de 5%; enquanto a infecção pelo HPV diminui com a idade, a incidência de câncer cervical aumenta (NAUD *et al.*, 2000).

A forma mais prevalente da infecção pelo HPV, entre as mulheres, é a subclínica, seguida da clínica. Esses autores citam que mais de 90,0% das

infecções regridem espontaneamente (COSTA, L. C., GOLDENBERG, 2013). A infecção em mulheres mais jovens pode ser transitória, contudo em mulheres com 30 anos ou mais, a positividade ao Teste de Papanicolau demanda um seguimento mais cuidadoso e constante (RAMA *et al.*, 2008). Os mecanismos de defesa envolvidos na regressão da infecção pelo HPV envolvem a resposta imune mediada por células, sendo necessária uma apresentação adequada aos linfócitos, mediada pelas proteínas HLA (Human Leukocytes Antigens). Falhas nesse processo podem ser responsáveis pela susceptibilidade às doenças, como é o caso do câncer de colo do útero (ROSA *et al.*, 2009).

O HPV é um vírus cujo genoma é composto por uma dupla hélice de DNA circular, com aproximadamente 8 mil pares de bases (ROSA *et al.*, 2009). Esse vírus apresenta mais de 120 genótipos diferentes, sendo que, destes 12 são considerados oncogênicos pela Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer, e estão associados a neoplasias malignas do trato genital. Tal patógeno é transmitido pelo contato direto com uma pessoa infectada, sendo que a principal forma de transmissão é a via sexual, incluindo contato oral-genital, genital-genital ou mesmo manual-genital. O Ministério da Saúde adverte que a infecção genital pelo HPV também pode ser transmitida, durante o parto ou, ainda, através de instrumentos ginecológicos não esterilizados (BRASIL, 2015).

Além das formas de contaminação, é importante ressaltar que existem alguns fatores de risco que podem estimular o crescimento das lesões condilomatosas pelo HPV, como por exemplo as vaginites, a má higiene, o número de gestações, o uso de anticoncepcional oral, as alterações imunes e o tabagismo (NAUD *et al.*, 2000).

Segundo o INCA (2012), a neoplasia desencadeada pelo HPV é uma doença de longa evolução, dessa forma, essa patologia pode ser detectada em fases precoces. O pico de incidência do câncer do colo uterino ocorre em média 10 a 20 anos após a infecção inicial pelo Papiloma Vírus Humano, justificando a importância do seu rastreamento.

A prevenção do HPV e, portanto, do câncer de colo uterino é efetuada através do exame preventivo de Papanicolau, que proporciona a detecção

precoce do vírus e das possíveis alterações citológicas iniciadas no órgão genital feminino (MOURA *et al.*, 2014).

Papanicolau criou uma nomenclatura que procurava expressar se as células observadas no exame citopatológico eram normais ou não, atribuindo-lhes uma classificação. Com isso, surgiram as classes I (ausência de células atípicas ou anormais), II (citologia atípica, mas sem evidência de malignidade), III (citologia sugestiva, mas não conclusiva, de malignidade), IV (citologia fortemente sugestiva de malignidade) e V (citologia conclusiva de malignidade).

Na tentativa de descrever mais rigorosamente os aspectos histológicos que as lesões sugeriam criaram-se novas nomenclaturas. O termo displasia foi introduzido na classe III de Papanicolau, levando em conta alterações histológicas subdivididas em: displasias leves, moderadas e severas. Ainda na introdução de novas nomenclaturas, deu-se ênfase a alterações celulares, devido à ação do papiloma vírus humano, relatando-se a coilocitose (INCA, 2012).

Posteriormente, estabeleceram-se os conceitos de neoplasia intraepitelial e de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) subdividida em três graus, nomenclatura essa utilizada até hoje em diagnósticos histológicos. A classificação citológica mais atual do esfregaço cervical é o Sistema de Bethesda, que inclui a diferenciação do diagnóstico citológico para as células escamosas e glandulares; a inclusão do diagnóstico citomorfológico sugestivo da infecção por HPV, devido às evidências do envolvimento desse vírus na carcinogênese das lesões, dividindo-as em lesões intraepiteliais de baixo (*Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions* - LSIL) e alto (*High-grade Squamous Intraepithelial Lesions* HSIL) graus, ressaltando o conceito de possibilidade de evolução para neoplasia invasora; e incorporou a análise da qualidade do esfregaço (INCA, 2012).

Desde a introdução da citologia do cérvix uterino como exame de rastreamento houve uma grande redução da mortalidade desencadeada por esse tumor; apesar disso, os índices de mortalidade continuam muito altos (ALMEIDA *et al.*, 2006).

Além do Teste de Papanicolaou, outros métodos diagnósticos de alterações compatíveis com as lesões promovidas pelo HPV, entre eles estão

o diagnóstico das formas clínicas, a inspeção visual com ácido acético a 5% e lugol, a colposcopia, a vaginoscopia, a vulvosscopia, a perineoscopia, a microcolpoisteroscopia (diagnóstico *in vivo* das alterações celulares), a histologia (detecta presença de coilocitose, papilomatose, hiperkeratose e parakeratose), a hibridização molecular, a captura híbrida do DNA e o teste imunológico que identifica antígenos do capsídeo viral (NAUD *et al.*, 2000).

Entretanto, o exame citopatológico de Papanicolaou é considerado a melhor estratégia de Saúde Pública para detecção de lesões pré neoplásicas e neoplásicas como as causadas pelo HPV, sendo portanto, um método útil que é mundialmente difundido no rastreamento do câncer do colo uterino (KANESHIMA *et al.*, 2001).

Segundo o INCA (2011), diante de um resultado de exame citopatológico com alterações de baixo grau, a conduta para mulheres com 30 anos ou mais é a repetição do exame citopatológico após um período de seis meses (precedida quando necessário pelo tratamento de processos infecciosos). Se esse segundo exame citopatológico, e seu consecutivo, com intervalo igualmente de seis meses (ou 12 meses se mulher com menos de 30 anos), forem negativos, a paciente deverá retornar à rotina de rastreamento citológico a cada três anos, porém, se o resultado de alguma citologia de repetição for igual ou mais significativa em suas alterações anteriores, a paciente deverá ser encaminhada à Unidade de Referência para realização da colposcopia.

Após a realização da colposcopia, se esta se apresentar sem alterações, estará recomendado o retorno ao rastreio na Unidade Básica de Saúde com intervalo semestral ou anual a depender da idade da paciente. Caso a colposcopia apresente alterações, deve-se realizar uma biópsia. No caso de a biópsia revelar lesão intraepitelial de alto grau ou câncer, a conduta se dará de acordo com o nível da lesão, podendo representar a necessidade de conização ou de tratamento oncológico em uma unidade terciária.

Tendo em vista que a neoplasia do colo uterino relacionada ao Papiloma Vírus Humano ainda é um sério problema de saúde pública no Brasil, o presente estudo procura fornecer dados para auxiliar a modificação do eixo do binômio saúde/doença.

2.1.8. METODOLOGIA

2.1.8.1. Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo quantitativo, do tipo transversal, descritivo e analítico.

2.1.8.2. Local e Período de Realização

O estudo será realizado de 02 de janeiro a 30 de dezembro do ano de 2018, na cidade de Passo Fundo/ RS.

2.1.8.3. População e Amostragem

A população de estudo consiste de mulheres residentes na zona urbana, que realizaram exame preventivo (Teste de Papanicolau) nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) próximas às suas residências.

Para a identificação da prevalência de alteração em exame citopatológico, serão incluídas mulheres, de qualquer idade, que realizaram o exame de 01/01/2015 a 31/12/2017. Dentre aquelas com resultado alterado, será identificada a prevalência de alteração em exame de colposcopia subsequente, realizado no Centro de Referência em Saúde da Mulher (CRSM). Dentre aquelas com resultado alterado, será identificada a prevalência de alteração em exame de biópsia subsequente. Estima-se o total de 250 pacientes para compor essa amostra.

Os dados referentes aos exames de citopatológico e de colposcopia serão obtidos no CRSM. Os dados referentes ao exame de biópsia serão obtidos pelo Sistema de Informações do Câncer (SISCAN) acessado pelo Instituto de Patologia de Passo Fundo/ RS.

Serão excluídas mulheres cujos dados (tipos de exames realizados, bem como os resultados dos exames) de prontuários estejam incompletos.

Será realizada uma amostragem por conveniência, de forma que as pacientes selecionadas para o estudo serão aquelas atendidas no CRSM e nas UBS no período especificado.

2.1.8.4. Variáveis e Instrumentos de Coleta de Dados

Serão consideradas como variáveis dependentes: alterações de exames de citopatológico, colposcopia e biópsia analisadas no período. Tais variáveis serão coletadas perante resultados cadastrados no sistema do CRSM e no SISCAN acessado pelo Instituto de Patologia de Passo Fundo.

Serão consideradas como variáveis independentes: idade da mulher, número de gestações prévias, bairro de residência (UBS de procedência), data da última coleta de exame citopatológico sem a presença de alterações. Tais variáveis serão coletadas pelo prontuário das pacientes disponível no CRSM.

Serão consideradas como variáveis descritivas: o tipo de alteração do exame citopatológico, o tipo de alteração encontrada no exame de colposcopia e o resultado da biópsia. Tais variáveis serão coletadas perante resultados cadastrados no sistema do CRSM e no Sistema de Informações do Câncer (SISCAN) acessado pelo Instituto de Patologia.

Como instrumentos para a coleta de dados serão utilizados os prontuários eletrônicos, cujas informações de interesse ao trabalho serão transcritas para a Ficha de Transcrição de Dados (Apêndice A), e posteriormente para uma planilha eletrônica no notebook de uso pessoal da equipe de pesquisa.

2.1.8.5. Logística e Estudo Piloto

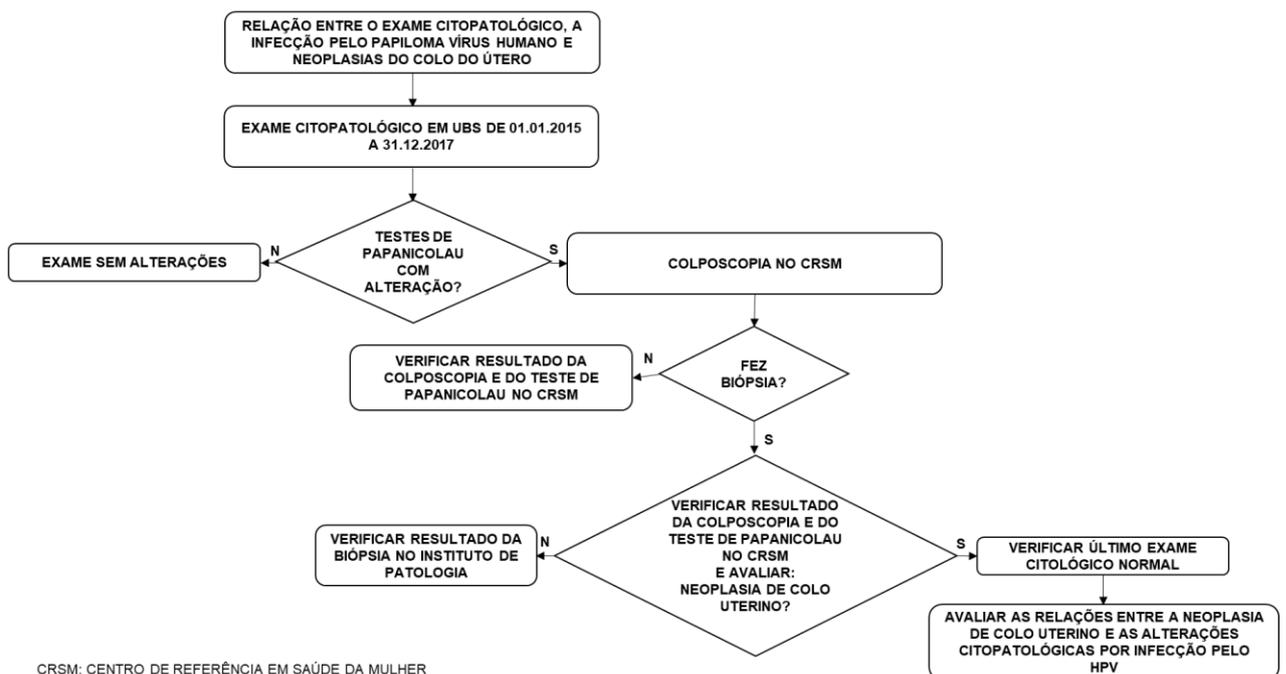
A execução do projeto se dará por meio de visitas ao CRSM para a coleta de dados dos prontuários das pacientes e para acesso aos resultados de exames citopatológicos e de colposcopia, e visitas ao Instituto de Patologia para coleta de resultados de exames de biópsia no Siscan. No caso de dados sobre exames citopatológicos e de colposcopia não disponíveis na CRSM, os mesmos serão buscados nas demais UBS de Passo Fundo.

A coleta de dados referentes aos testes de Papanicolau e às colposcopias se dará durante as sextas-feiras das 15h30 às 17h no decorrer dos meses de abril e maio de 2018. Já os dados referentes aos resultados

das biópsias serão coletados no período entre maio e junho em horários a serem definidos juntamente ao Instituto de Patologia.

Todos os dados coletados serão armazenados no programa Calc do pacote Libre Office (programa de distribuição livre) para serem analisados no período entre junho e dezembro de 2018. Em paralelo a esse processo, acontecerão reuniões quinzenais com o Orientador do projeto, Prof. Dr. Gustavo Acrani, de forma a organizar e avaliar o andamento da pesquisa e de seus respectivos resultados.

Fluxograma de Desenvolvimento



2.1.8.6. Processamento, Controle de Qualidade e Análise Estatística dos Dados

Os dados coletados serão digitados duplamente em uma planilha eletrônica.

A análise estatística descritiva consistirá de distribuição de frequências (prevalência das variáveis dependentes e proporções das

variáveis independentes). Para a análise da associação das variáveis dependentes com as independentes será empregado o Teste de Qui-quadrado, considerando-se o nível de significância estatística de 5%, ou o Teste Exato de Fisher, no caso de um número pequeno na amostra.

2.1.8.7. Aspectos Éticos

O projeto será submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFFS, atendendo à Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, juntamente com o termo de ciência e concordância das seguintes instituições: Instituto de Patologia (Anexo A) e Secretaria de Saúde do município de Passo Fundo (Anexo B).

Ademais, como os dados serão obtidos a partir de coleta de prontuários (dados secundários), e não haverá contato com as pacientes, sendo que em alguns dos casos, os pacientes já vieram a óbito, tendo em vista que o desfecho de doenças como as neoplasias podem ser negativo; ou possuem difícil localização de familiares, pois os mesmos não frequentam regularmente o Centro de Referência em Saúde da Mulher nem o Instituto de Patologia onde serão buscados os dados, por não se tratarem de centros médicos de acompanhamento; ou ainda o fato de que algumas das pacientes foram atendidas há tempo suficiente para que o endereço e telefone já não sejam mais os mesmos, conforme as regras do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFFS e da Resolução CNS Número 466 de 2012 – IV.8, será obtida a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B).

Além disso, a equipe de pesquisa se compromete em manter o sigilo dos dados coletados dos prontuários das pacientes por meio do Termo de Compromisso Para Uso de Dados em Arquivo (Apêndice C).

Os riscos deste projeto envolvem a divulgação de dados de identificação das pacientes. Para minimizar os riscos de quebra de sigilo os nomes e números de documentos de identidade das pacientes

não serão divulgados em nenhum documento. Nomes e variáveis referentes a cada paciente serão substituídos por números no momento da divulgação dos resultados da pesquisa, de forma a não divulgar qualquer informação referente à amostra, que possa identificar os participantes. O arquivo contendo a planilha geral com os dados será manipulado em um único computador de uso pessoal e de responsabilidade da equipe de pesquisa. No caso de os riscos se concretizarem, ou de ocorrerem riscos não previstos em níveis acima do aceitável, o estudo será interrompido.

A pesquisa trará como benefício indireto aos participantes, avaliar a frequência de exames citopatológicos alterados, bem como sua relação com as infecções pelo Papiloma Vírus Humano, com as neoplasias de colo uterino e sua distribuição no município de Passo Fundo/ RS. Dessa forma, será possível planejar e executar medidas de promoção e prevenção de saúde que mudem a incidência e o prognóstico da doença, de modo que todas as pacientes possuam uma melhor qualidade de vida.

2.1.9. RECURSOS

Tabela explicitando todos os recursos previstos para a execução do projeto.

Materiais de Consumo	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total	Especificação
Caneta	5	R\$ 2,00	R\$ 10,00	Canetas de tinta azul ou preta
Folhas A4	8 x 100	R\$ 5,00	R\$ 40,00	-
Cartucho de Tinta	1	R\$ 90,00	R\$ 90,00	Cartucho de Impressora EPSON
Passagens de Ônibus	40	R\$ 1,60	R\$ 64,00	Meia passagem de estudante em Passo Fundo
Subtotal (Capital de Consumo)			R\$ 204,00	
Material Permanente	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total	Especificação
Computador	1	R\$ 2.000,00	R\$ 2.000,00	Notebook HP
Impressora	1	R\$ 300,00	R\$ 300,00	EPSON
Subtotal (Capital Permanente)			R\$ 2.300,00	
Total do Orçamento			R\$ 2.504,00	

Todas as despesas descritas nesse orçamento, bem como possíveis despesas imprevistas, serão de responsabilidade da equipe de pesquisa.

2.1.11. REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. C. G. *et al.* A correlação do câncer do colo uterino com o papilomavirus humano. **APS**. Paraná, v. 9, n. 2, p. 128-35, jul./dez., 2006.

AYRES, A. R. G., SILVA, G. Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil: revisão sistemática. **Saúde Pública**. São Paulo, v. 44, n. 5, p. 963-74, set./fev., 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. Rio de Janeiro, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Controle dos cânceres do colo do útero e da mama**. Brasília, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Informe técnico da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) 2015 segunda dose**. Brasília, 2015.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde**. Rio de Janeiro, 2006.

BRINGEL, A. P. V. *et al.* Análise dos laudos de Papanicolaou realizados em uma Unidade Básica de Saúde. **Cogitare Enferm**. Ceará, v. 17, n. 4, p. 745-51, out./dez., 2012.

COSTA, L. C., GOLDENBERG, P. Papiloma vírus humano (HPV) entre jovens: um sinal de alerta. **Saúde soc**. São Paulo, v. 22, n. 1, p. 249-61, jan./mar., 2013.

KANESHIMA, E. N. *et al.* Aplicação do método PCR-RFLP para tipagem de HPV em infecções cervicais de pacientes atendidas no Lepac, Universidade Estadual de Maringá. **Acta Scientiarum**. Maringá, v. 23, n. 3, p. 731-37, jan./mar., 2001.

MOURA, E. R. F. *et al.* Panorama clínico, terapêutico e sexual de mulheres portadoras de Papiloma Vírus Humano e/ou Neoplasia Intraepitelial Cervical. **Rev. Enf. Ref**. Coimbra, v. 4, n. 3, p. 113-20, dez., 2014.

NAUD, P. *et al.* Infecção pelo papiloma vírus humano (HPV). **HCPA**. Porto Alegre, v. 2, n. 20, p. 138-42, 2000.

NICOLAU, S. Situação do câncer de colo de útero no Brasil. **Revista ONCO & Oncologia para todas as especialidades**. V. 1, n. 1, p. 1-44, ago./ set., 2010.

PEREIRA, J. C. *et al.* Morbidade por câncer do colo uterino em mulheres da reserva indígena no Mato Grosso do Sul. **Cogitare Enferm.** Mato Grosso do Sul, v. 1, n. 16, p. 127-33. jan/mar., 2011.

RAMA, C. *et al.* Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. **Saúde Pública.** São Paulo, v. 42, n. 1, p. 123-30, fev., 2008.

REIS, A. A. S. *et al.* Papilomavírus humano e saúde pública: prevenção ao carcinoma de cérvix uterina. **Saúde coletiva.** Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 1055-60, jun., 2010.

REIS, A. P. A. *et al.* Exame citopatológico do colo do útero: diagnóstico situacional de um Centro de Referência. **Ciência et Praxis.** Minas Gerais, v. 8, n. 16, p. 33-38, 2015.

RODRIGUES, D. *et al.* Prevalência de atipias citológicas e infecção pelo papilomavírus humano de alto risco em mulheres indígenas Panará, povo indígena do Brasil Central. **Saúde Pública.** Rio de Janeiro, v.30, n.12. p. 2587-90, dec., 2014.

ROSA, M. I. *et al.* Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Saúde Pública.** Rio de Janeiro, v. 25, n. 5, p. 953-64, maio, 2009.

UNIVERSIDADE FRONTEIRA SUL. **Manual de trabalhos acadêmicos da Universidade Fronteira Sul.** Disponível em: <<https://periodicos.ufrs.edu.br/public/site/manual2.pdf>>. Acesso em: 12 ago.2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International Agency for Research on Cancer.** Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr/>>. Acesso em 17 ago.2017.

2.1.12. APÊNDICES

APÊNDICE A – Ficha de Transcrição de Dados

Ficha de transcrição de dados a ser utilizada durante a fase de coleta de dados em papel, para posterior transcrição em planilha eletrônica.

Variáveis das Mulheres e dos Exames		
Nome do Pesquisador:		
Número do Cartão do SUS:		
Idade:	(5) Entre 21 e 40	
(1) <15	(6) Entre 41 e 50	
(2) Entre 15 e 18	(7) Entre 51 e 60	
(3) Entre 19 e 22	(8) Entre 61 e 70	
(4) Entre 23 e 30	(9) >79	
Número de Gestações Prévias:	(3) Duas	
(1) Nenhuma	(4) 3 ou 4	
(2) Uma	(5) >4	
Bairro:		
Resultado do Exame Citopatológico:		
Data do Último Citopatológico Sem Alterações:		
Conduta:	(4) Conização	Legenda e Complemento:
(1) Observar	(5) Histerectomia	
(2) Colposcopia	(6) Outra	
(3) Biópsia	(especificar)	

<p>Resultado da Colposcopia: (4) Colposcopia</p> <p>(1) Achados Normais Insatisfatória</p> <p>(2) Achados Anormais (5) Miscelânea</p> <p>(3) Alterações Sugestivas (6) Outra</p> <p>de Câncer Invasivo (especificar)</p>	<p>Legenda e Complemento:</p>
<p>Condução: (4) Conização</p> <p>(1) Observar (5) Histerectomia</p> <p>(2) Colposcopia (6) Outra</p> <p>(3) Biópsia (especificar)</p>	<p>Legenda e Complemento:</p>
<p>Resultado da Biópsia:</p>	
<p>Condução: (4) Conização</p> <p>(1) Observar (5) Histerectomia</p> <p>(2) Colposcopia (6) Outra</p> <p>(3) Biópsia (especificar)</p>	<p>Legenda e Complemento:</p>

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Solicitação de Dispensa

RELAÇÃO ENTRE O EXAME CITOPATOLÓGICO, A INFECÇÃO PELO PAPILOMA VÍRUS HUMANO E NEOPLASIAS DO COLO DO ÚTERO

Esta pesquisa será desenvolvida por Mônica Palos Barile, discente da Graduação em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus de Passo Fundo/ RS, sob orientação do Professor Dr. Gustavo Olszanski Acrani.

Objetivo central (Conforme Resolução CNS Nº 466 de 2012 item IV.3. a)

O objetivo central do estudo é identificar a frequência de exames citológicos de colo de útero alterados, bem como sua relação com a infecção pelo Papiloma Vírus Humano e com as neoplasias de colo uterino.

Por que o SUJEITO está sendo convidado (critério de inclusão) (Conforme Resolução CNS Nº 466 de 2012 itens IV.3.a, d)

A importância das informações se deve aos prontuários de mulheres residentes na zona urbana, que realizam exame preventivo (Teste de Papanicolau) nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) próximas às suas residências, e possuem resultados significantes para cálculos estatísticos que identifiquem locais de vulnerabilidade para a infecção pelo Papiloma Vírus Humano.

Para a identificação da prevalência de alteração em exame citopatológico, serão incluídas mulheres, de qualquer idade, que realizaram o exame de 01/01/2015 a 31/12/2017. Dentre aquelas com resultado alterado, será identificada a prevalência de alteração em exame de colposcopia subsequente, realizado no Centro de Referência em Saúde da Mulher (CRSM). Dentre aquelas com resultado alterado, será identificada a prevalência de alteração em exame de biópsia subsequente.

Mecanismos para garantir o sigilo e privacidade (Conforme Resolução CNS Nº 466 de 2012 item IV.3. c e)

Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações obtidas, não sendo divulgados em nenhum momento o nome ou dados particulares que possam identificar as participantes da pesquisa.

Procedimentos detalhados que serão utilizados na pesquisa (Conforme Resolução CNS Nº 466 de 2012 item IV.3.a)

As informações serão utilizadas para determinar a frequência de exames citopatológicos alterados no município de Passo Fundo/ RS, verificar a idade mais prevalente de pacientes com alterações citológicas atendidas na atenção básica, determinar uma correlação entre exames citopatológicos alterados e neoplasias de colo uterino, e identificar as UBS dos bairros do município de Passo Fundo mais vulneráveis à infecção pelo HPV.

Os dados referentes aos exames de citopatológico e de colposcopia serão obtidos no Centro de Referência em Saúde da Mulher. Os dados referentes ao exame de biópsia serão obtidos pelo SISCAN acessado pelo Instituto de Patologia.

As variáveis dependentes do projeto consistem em: alterações de exames de citopatológico, colposcopia e biópsia, de mulheres detectadas no período descrito no estudo, enquanto as independentes são: idade da mulher, número de gestações prévias, bairro de residência (Unidade Básica de Saúde de procedência), data da última coleta de exame citopatológico sem a presença de alterações.

Como instrumentos para a coleta de dados serão utilizados os prontuários eletrônicos, cujas informações de interesse ao trabalho serão transcritas em uma planilha de papel, e transcrevidas novamente para uma planilha eletrônica.

Explicitar benefícios diretos (individuais ou coletivos) aos sujeitos da pesquisa (Conforme Resolução CNS Nº 466 de 2012 item IV.3 b)

Devido ao desenho do estudo, a pesquisa não apresenta benefícios diretos às pacientes. Contudo, ela trará como benefício indireto aos participantes, avaliar a frequência de exames citopatológicos alterados, bem como sua relação com as

infecções pelo Papiloma Vírus Humano, com as neoplasias de colo uterino e sua distribuição no município de Passo Fundo/ RS. Dessa forma, será possível planejar e executar medidas de promoção e prevenção de saúde que mudem a incidência e o prognóstico da doença, garantindo melhora na qualidade de vida e na atenção às pacientes.

Previsão de riscos ou desconfortos (Conforme Resolução CNS Nº 466 de 2012 item IV.3 b)

Para minimizar os riscos de quebra de sigilo os nomes e números de documentos de identidade das pacientes não serão divulgados em nenhum documento. Os nomes e as variáveis referentes a cada paciente serão substituídos por números no momento da divulgação dos resultados da pesquisa, de forma a não divulgar qualquer informação referente à identificação das pacientes da amostra. O arquivo contendo a planilha geral com os dados será manipulado em um único computador de uso pessoal e de responsabilidade da equipe de pesquisa. No caso de ocorrerem riscos não previstos em níveis acima do aceitável, a atividade que gerou o risco será interrompida.

Sobre divulgação dos resultados da pesquisa (Conforme Resolução CNS Nº 466 de 2012 item XI.2 .h)

Os resultados serão divulgados em eventos e/ou publicações científicas mantendo sigilo dos dados de identificação de todas as pacientes.

Uma vez que é inviável a devolutiva às pacientes dos prontuários, será feita uma devolutiva às instituições envolvidas por meio da entrega de uma cópia física impressa em papel das publicações científicas.

Devido à importância da pesquisa e com base na Resolução CNS Nº 466 de 2012 - IV.8 , solicito a dispensa da obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelas justificativas:

- 1) Trata-se de pesquisa com uso de prontuários eletrônicos e laudos de exames do período de 01/01/2015 a 31/12/2017;
- 2) Em alguns dos casos, os pacientes já vieram a óbito, tendo em vista que o desfecho de doenças como as neoplasias pode ser negativo;

3) Dificil localização de familiares, pois os mesmos não frequentam regularmente o Centro de Referência em Saúde da Mulher nem o Instituto de Patologia onde serão buscados os dados, por não se tratarem de centros médicos de acompanhamento;

4) Algumas das pacientes foram atendidas há tempo suficiente para que o endereço e telefone já não sejam mais os mesmos.

Passo Fundo, ____ de _____ de 2017.

Nome completo e legível do pesquisador responsável:

Assinatura do Coordenador do Projeto
Gustavo Olszanski Acrani
Siape 2324002, CPF: 280.929.548-44

APÊNDICE C - Termo de Compromisso Para Uso de Dados em Arquivo**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO****TERMO DE COMPROMISSO PARA USO DE DADOS EM ARQUIVO****Título da Pesquisa: RELAÇÃO ENTRE O EXAME CITOPATOLÓGICO, A
INFECÇÃO PELO PAPILOMA VÍRUS HUMANO E NEOPLASIAS DO COLO DO
ÚTERO**

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:

Assinatura do Coordenador do Projeto
Gustavo Olszanski Acrani
Siape 2324002, CPF: 280.929.548-44

Passo Fundo, 30 de novembro de 2017.

APÊNDICE D - Termo de Compromisso para Digitação de Dados

RELAÇÃO ENTRE O EXAME CITOPATOLÓGICO, A INFECÇÃO PELO PAPILOMA VÍRUS HUMANO E NEOPLASIAS DO COLO DO ÚTERO

Eu,,
portador do CPF:, me disponibilizo a realizar apenas o processo mecânico de dupla digitação dos dados coletados pela acadêmica Mônica Palos Barile, para o projeto intitulado acima, já aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, de forma a diminuir o viés do estudo pertencente à pesquisadora Mônica Palos Barile e ao coordenador do projeto, Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani.

Em concordância com a resolução 466/ 2012, o digitador em questão assume o compromisso de:

- I. Preservar a privacidade dos pacientes cujos dados foram coletados pela equipe de pesquisa;
- II. Assegurar que as informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto em questão, pertencente aos pesquisadores acima descritos;
- III. Transcrever os dados das fichas para uma única planilha disponibilizada pela equipe de pesquisa, que será repassada aos pesquisadores após a transcrição e excluída do computador utilizado para a tarefa pelo digitador;
- IV. Não realizar cópia da planilha de dados para nenhum fim;
- V. Não partilhar das informações pertencentes aos pacientes com outrem que não faça parte da equipe de pesquisa (acadêmica Mônica Palos Barile e Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani);
- VI. Não enviar a planilha com dados que será repassada à equipe de pesquisa por nenhum meio de comunicação (por exemplo: email, whatsapp, etc);
- VII. Não divulgar os dados (brutos ou analisados) coletados pela pesquisadora em nenhum meio de divulgação científico ou não científico.

Assinatura do Digitador Voluntário

Assinatura da Equipe de Pesquisa

Passo Fundo, de de 2018.

2.1.13. ANEXOS**ANEXO A – Declaração de Ciência das Instituições Envolvidas (Instituto de Patologia de Passo Fundo)**

Instituto de Patologia de Passo Fundo

DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA DAS INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

Com o objetivo de atender às exigências para obtenção de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo informações de Seres Humanos, a Sra. Daniela Schwingel, médica, e o Dr. Rubens Rodrigues, representantes legais do Instituto de Patologia de Passo Fundo, RS, envolvidos no projeto de pesquisa intitulado “RELAÇÃO ENTRE O EXAME CITOPATOLÓGICO, A INFECÇÃO PELO PAPILOMA VÍRUS HUMANO E NEOPLASIAS DO COLO DO ÚTERO”, desenvolvido pela pesquisadora Mônica Palos Barile e pelo coordenador do projeto, Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani, declaram estar cientes e de acordo com seu envolvimento nos termos propostos, salientando que os pesquisadores deverão cumprir com as legislações vigentes.

Assinatura do Responsável Técnico
Rubens Rodrigues

Assinatura do Diretor Responsável pelo Instituto de Patologia
Daniela Schwingel

Assinatura do Coordenador do Projeto
Gustavo Olszanski Acrani
Siape 2324002, CPF: 280.929.548-44

Passo Fundo, ____ de _____ de _____.

**ANEXO B – Declaração de Ciência das Instituições Envolvidas (Secretaria
Municipal de Saúde)**

Secretaria Municipal de Saúde

**DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA DAS INSTITUIÇÕES
ENVOLVIDAS**

Com o objetivo de atender às exigências para obtenção de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo informações de Seres Humanos, eu, Eliana Sardi Bortolon, Secretária Adjunta da Saúde do Município de Passo Fundo - RS, tenho ciência e autorizo a realização da pesquisa intitulada “RELAÇÃO ENTRE O EXAME CITOPATOLÓGICO, A INFECÇÃO PELO PAPILOMA VÍRUS HUMANO E NEOPLASIAS DO COLO DO ÚTERO”, sob responsabilidade da pesquisadora Mônica Palos Barile, e do coordenar do projeto, Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani, da Universidade Federal da Fronteira Sul.

Para isto, serão disponibilizados os espaços físicos do Centro de Referência em Saúde da Mulher, bem como das demais Unidades Básicas de Saúde de Passo Fundo, e o acesso aos prontuários e sistemas; salientando que os pesquisadores deverão cumprir com as legislações vigentes.

Assinatura da Secretária Adjunta da Saúde
Eliana Sardi Bortolon

Assinatura do Coordenador do Projeto
Gustavo Olszanski Acrani
Siape 2324002, CPF: 280.929.548-44

Passo Fundo, ____ de _____ de _____.

2.1. RELATÓRIO DE PESQUISA

Antes do início do trabalho de campo, o projeto foi submetido à Secretaria Municipal de Saúde, ao Instituto de Patologia de Passo Fundo e o Centro de Referência em Saúde da Mulher, de modo a obter a autorização para o planejamento das atividades a serem desenvolvidas. Foi escrito um Termo de “Declaração de Ciência e Concordância das Instituições Envolvidas” para cada um dos locais a serem utilizados como fontes dos dados da pesquisa, ou seja, para o Instituto de Patologia, e para o Centro de Referência em Saúde da Mulher que durante o decorrer da pesquisa passou por uma mudança de nome, sendo então chamado de Centro de Referência em Saúde da Mulher e de Saúde da População LGBTI de Passo Fundo/ RS.

Após a escrita do projeto de pesquisa, e da obtenção dos termos, os documentos referentes à execução do trabalho (que estão anexados ao projeto – páginas 32 a 42) foram organizados: 2 Declarações de Ciência e Concordância das Instituições Envolvidas (Anexo A, página 41 e Anexo B, página 42), Ficha de Transcrição de Dados (Apêndice A, página 32), Pedido de Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B, página 34), Termo de Compromisso para Uso de Dados em Arquivo (Apêndice C, página 38), Folha de Rosto e Cronograma. Com isso, o projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP-UFFS) no dia 30 de novembro de 2017.

Dessa maneira, no dia 23 de janeiro de 2018, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos (Processo 80750217.0.0000.5564, Anexo B do volume final, página 77). A coleta de dados foi então iniciada no dia 20 de fevereiro de 2018, no Centro de Referência em Saúde da Mulher e de Saúde da População LGBTI.

O Centro de Referência forneceu os seguintes dados iniciais das mulheres que realizaram o exame citopatológico do colo uterino: Número do Cartão SUS, Data de Nascimento, Data da Coleta do Citopatológico Alterado, Tipo de Alteração do Citopatológico, Data da Coleta do Último Citopatológico Normal, Data da Colposcopia, Resultado da Colposcopia, Data da Biópsia, Resultado da Biópsia e Microbiologia da Flora Cervical, sendo que esta última variável não estava prevista inicialmente no projeto. Tais dados foram transcritos do Sistema de Informações do

Câncer (SISCAN) para as Fichas de Transcrição de Dados, e posteriormente para uma planilha eletrônica do computador de uso pessoal da equipe de pesquisa.

Uma vez que todas as variáveis relacionadas aos exames das pacientes, bem como o acesso aos resultados dos exames de biópsia foram obtidas através do Siscan acessado pelo próprio Centro de Referência, dispensou-se a necessidade de coleta de dados no Instituto de Patologia de Passo Fundo anteriormente prevista, bem como a busca por dados em prontuários de papel.

Para que fosse feita a transcrição dos dados coletados do sistema com as “Fichas de Transcrição de Dados” (Apêndice A do projeto de pesquisa, página 32) para a planilha eletrônica, foram criados códigos de acordo com as legendas dos quadros a seguir.

Quadro 1: Códigos de laudos dos resultados das biópsias

CODIGO_RESULTADO_BIOPSIA	
1	Cervicite Crônica Inespecífica
2	Lesões De Caráter Benigno
3	Pólipo Endocervical Sem Malignidade
4	NIC I (Displasia Leve)
5	NIC II (Displasia Moderada)
6	NIC III (Displasia Acentuada/ Carcinoma In Situ)
7	Alteração Citoarquiteturais Compatíveis Com Ação Viral (HPV)
8	Carcinoma Epidermóide
9	Carcinoma Epidermóide Invasivo Pouco Diferenciado (Grau III)
10	NIC I (Displasia Leve) + Alterações Citoarquiteturais Compatíveis Com Ação Viral Pelo HPV
11	NIC II (Displasia Moderada) + Alteração Citoarquiteturais Compatíveis Com Ação Viral (HPV)
12	NIC III (Displasia Acentuada/ Carcinoma In Situ) + Alterações Citoarquiteturais Compatíveis Com Ação Viral Pelo HPV
13	Cervicite Crônica Inespecífica + Alterações Citoarquiteturais Compatíveis Com Ação Viral Pelo HPV
14	Outro

Fonte: Elaborado pela autora.

Quadro 2: Códigos para as condutas após exame de colposcopia

CODIGO_CONDUTA_COLPO	
1	Repetir Exame Após 6 Meses
2	Colposcopia

3	Biopsia
4	Conização
5	Histerectomia
6	Outra

Fonte: Elaborado pela autora.

Quadro 3: Códigos de laudos dos resultados das colposcopias.

CODIGO_RESULTADO_COLPO	
1	Achados Normais
2	Achados Anormais; Alterações Menores (Sugestivos De Baixo Grau, Grau I)
3	Achados Anormais; Alterações Maiores (Sugestivos De Alto Grau, Grau II)
4	Alterações Sugestivas De Câncer Invasivo
5	Colposcopia Insatisfatória
6	Miscelânea
7	Outra

Fonte: Elaborado pela autora.

Quadro 4: Códigos para o tempo decorrido entre exame de citopatológico e exame de colposcopia.

CODIGO_TEMPO_CITO_COLPO	
1	<3 Meses
2	Entre 3 e 6 Meses
3	Entre 6 e 9 Meses
4	Entre 9 e 12 Meses
5	>12 Meses

Fonte: Elaborado pela autora.

Quadro 5: Códigos para as condutas após laudo do exame citopatológico.

CODIGO_CONDUTA_CITO	
1	Repetir Exame Após 6 Meses
2	Colposcopia
3	Biopsia
4	Conização
5	Histerectomia
6	Outra

Fonte: Elaborado pela autora.

Quadro 6: Códigos do tempo decorrente entre o último exame citopatológico normal e o primeiro com alterações.

CODIGO_TEMPO_PARA_ALTERACAO	
1	<1 Ano
2	Entre 1 e 2 Anos
3	Entre 2 e 3 Anos
4	Entre 3 e 4 Anos
5	Entre 4 e 5 Anos
6	>5 Anos

Fonte: Elaborado pela autora.

Quadro 7: Códigos de microrganismos encontrados nos exames citopatológicos.

CODIGO_MICRO	
1	<i>Lactobacillus sp</i>
2	<i>Cocos</i>
3	Bacilos Supracitoplasmáticos (Sugestivos De <i>Gardnerella/ Mobiluncus</i>)
4	Outros Bacilos
5	<i>Trichomonas vaginalis</i>
6	<i>Candida sp</i>
7	Indefinida
8	Outro

Fonte: Elaborado pela autora.

Quadro 8: Códigos das idades das pacientes no dia de coleta dos exames citopatológicos alterados.

CODIGO_IDADE	
1	<15 Anos
2	Entre 15 e 18 Anos
3	Entre 18 e 25 Anos
4	Entre 25 e 30 Anos
5	Entre 30 e 40 Anos
6	Entre 40 e 50 Anos
7	Entre 50 e 64 Anos
8	Entre 64 e 70 Anos
9	>70 Anos

Fonte: Elaborado pela autora.

Quadro 9: Códigos de laudos dos resultados dos exames citopatológicos.

CODIGO_CITO	
1	Células Atípicas De Significado Indeterminado Possivelmente Não Neoplásicas (ASC-US)
2	Células Atípicas De Significado Indeterminado Não Se Pode Afastar Lesão De Alto Grau (ASC-H)
3	Lesão Intraepitelial De Alto Grau (Compreendendo Neoplasias Intraepiteliais Cervicais Grau II e III)
4	Lesão Intraepitelial De Baixo Grau (Compreendendo O Efeito Citopático Pelo HPV e Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau I)
5	Sugestivo De Carcinoma Epidermóide
6	Carcinoma Epidermóide Invasor
7	Lesão Intraepitelial De Alto Grau, Não Podendo Excluir Microinvasão
8	Outro

Fonte: Elaborado pela autora.

Após essa etapa, foi iniciada uma busca pelo número de exames citopatológicos realizados em cada um dos bairros do município de Passo Fundo/RS. Em paralelo, ocorreram reuniões quinzenais entre a pesquisadora e o professor orientador do projeto.

Durante este período, a equipe de pesquisa se deparou com a falta de algumas variáveis estimadas para o projeto, como é o caso do número de gestações prévias de cada paciente, e o número de exames preventivos do colo uterino realizados por ano em cada UBS do município. Além disso, ocorreu uma diferença em relação ao tamanho estimado da amostra (inicialmente estimada em 250 pacientes, passou a ser composta por 815 casos). Ainda como dificuldade encontrada durante a pesquisa está a busca pelos dados em um sistema (Siscan) dependente de uma conexão falha em uma plataforma online que se manteve instável durante a maior parte dos dias.

A coleta inicial dos dados das 815 pacientes foi findada no dia 01 de junho de 2018. Foi então dado seguimento à dupla digitação dos dados coletados, por um estudante voluntário da Universidade Federal da Fronteira Sul, que assinou o Termo de Compromisso para Digitação de Dados (Apêndice D do projeto de pesquisa, página 37) com o objetivo de diminuir o viés da transcrição inicial de dados, sem que os mesmos fossem divulgados por qualquer meio.

O estudante voluntário participou de um treinamento no qual foi apresentada a proposta da pesquisa, e as condutas recomendadas para a transcrição das informações das fichas de dados coletados para uma segunda planilha eletrônica. Nesse momento foi explicada a importância dos aspectos éticos com os dados, além de terem sido debatidas e sanadas as dúvidas referentes à coleta. Foram então repassados os dados ao voluntário em parcelas de aproximadamente 200 fichas por ocasião, e fornecida a planilha na qual os dados deveriam ser digitados em um pen-drive. O estudante foi orientado que o documento deveria ser trabalhado apenas dentro do dispositivo, sem ser copiado para nenhum outro aparelho.

Ao final do mês de Julho, findada a dupla digitação, as duas planilhas (uma preenchida pela pesquisadora e a outra digitada pelo aluno voluntário) foram submetidas a uma comparação pelo programa Epi Info (versão 3.5.4), e os dados identificados como diferentes entre essas planilhas foram conferidos e corrigidos. Nos dados comparados, foram encontradas e corrigidas pouco mais de 300 divergências, sendo que em sua maioria correspondiam a discordâncias na acentuação das palavras e a números de datas.

Por fim, durante o segundo semestre de 2018, com a comparação de dados findada, foram realizadas reuniões semanais com o professor orientador do projeto para a análise estatística dos dados coletados e a escrita dos resultados da pesquisa. Durante os meses de agosto a outubro, foi feita a distribuição de frequências, e a análise dos resultados dos exames (cruzando as variáveis dependentes com as independentes) pelo *software* PSPP (versão 1.3), utilizando o *Teste de Qui-quadrado*, para o qual foi considerado um nível de significância estatística de 5%.

Com o estudo dos dados coletados, foi iniciada a elaboração do texto com os resultados obtidos pela pesquisa. Foi observado que existia uma grande quantidade de informações a serem publicadas, o que sobrecarregaria um único artigo. Dessa forma, optou-se pela elaboração de dois artigos distintos para abranger a análise de toda a coleta de dados da pesquisa, sendo que neste volume está incluso apenas um dos artigos para avaliação da banca examinadora. O segundo artigo encontra-se em fase de revisão de forma a ser também, posteriormente, submetido para publicação.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

Os resultados obtidos com a execução do projeto de pesquisa foram distribuídos em dois artigos que serão submetidos a dois periódicos diferentes. O artigo científico apresentado nesse volume será enviado para os Cadernos de Saúde Pública, e encontra-se formatado segundo as normas para autores do periódico (Anexo A do volume final, página 72).

Além das variáveis previstas no projeto de pesquisa e encontradas durante a coleta de dados, esse artigo incluiu a microbiologia apresentada junto aos laudos dos exames citopatológicos analisados.

3.1. PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES DE EXAME CITOPATOLÓGICO E SUA RELAÇÃO COM LESÕES COMPATÍVEIS COM A INFECÇÃO PELO PAPILOMA VÍRUS HUMANO E AS NEOPLASIAS DO COLO UTERINO

Mônica Palos Barile¹, Gustavo Olszanski Acrani²

1. Discente do Curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo/ RS, Brasil.
2. Docente do Curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo/ RS, Brasil.

Resumo

Entre os tumores malignos que atingem o aparelho reprodutor feminino, o do colo de útero destaca-se pela elevada incidência. O objetivo do estudo foi identificar a frequência de exames citológicos de colo de útero alterados, bem como sua relação com a infecção pelo Papiloma Vírus Humano e com as neoplasias de colo uterino. Foram estudadas mulheres residentes em zona urbana, que realizaram exame citopatológico no período entre 2015 e 2017, e que continham registros no Sistema de Informações do Câncer (Siscan), acessado pelo Centro de Referência em Saúde da Mulher e de Saúde da População de Lésbicas, Gays, Bissexuais, Travestis e Intersex, do município de Passo Fundo/ RS. Foram consideradas como variáveis dependentes: alterações de exames de citopatológico, colposcopia e biópsia, e independentes: idade da mulher, o tipo de alteração do exame citopatológico e, resultado da biópsia. No período foram realizados 25.323 exames citopatológicos, com um total de 815 alterações (3,2%). A faixa etária mais acometida pelas alterações foi a de 30-40 anos. A principal alteração encontrada foi “Células Atípicas De Significado Indeterminado Possivelmente Não Neoplásicas (ASC-US)”, correspondente a 431 casos (52,8% das alterações). A Lesão Intraepitelial De Baixo Grau, que compreende o efeito citopático pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) e neoplasia intraepitelial cervical Grau I foi encontrada em 164 casos (20,1% das alterações). Após exame de colposcopia, 181 pacientes realizaram biópsia, sendo o laudo mais prevalente: “NIC I (Displasia Leve) com Alterações Citoarquiteturais Compatíveis Com Ação Viral Pelo HPV” (21,5%). Em conclusão, verificou-se uma elevada prevalência de alterações que podem evoluir para neoplasias de colo uterino, com ênfase naquelas sugestivas da presença de HPV, mais especificamente nas pacientes abaixo de 25 anos de idade, evidenciando a importância do incentivo à realização de exames preventivos.

Palavras-chave: Detecção Precoce de Câncer. Programas de Rastreamento. Papiloma Vírus Humano. Colo de Útero. Neoplasias.

Introdução

O câncer do colo uterino constitui um importante problema de saúde pública, previsto na Agenda Política de Saúde do Brasil, entre as seis prioridades do Pacto pela Vida do Sistema Único de Saúde (SUS). A neoplasia tem início com transformações intraepiteliais desordenadas progressivas que podem evoluir para um processo invasor num período que varia de 10 a 20 anos, e posteriormente alastrar-se por órgãos próximos ou distantes. Portanto, é imprescindível que se realize a detecção precoce de lesões pré-malignas ou malignas, bem como, se implante um tratamento adequado nos casos positivos^{1,2}.

Nessa circunstância, as transformações celulares anteriores ao processo neoplásico merecem acompanhamento e seguimento especial no atendimento das mulheres². O epitélio do colo uterino sofre diferenciação ao longo de sua vida reprodutiva, provocando metaplasia e constituindo uma zona de transformação que, associada à maturação da célula do epitélio em modificação, e motivada pelo Papiloma vírus humano (HPV), pode evoluir para um processo celular neoplásico com o potencial para se tornar maligno³.

Segundo o Ministério da Saúde (MS), poucas alterações causadas pelo vírus, quando detectadas precocemente, progredem para lesões intraepiteliais de alto grau, consideradas estas, as anormalidades que se não detectadas e tratadas adequadamente, podem progredir para o câncer⁴.

Entre os tumores malignos que atingem o aparelho reprodutor feminino, o do colo de útero destaca-se pela elevada incidência, com frequência de casos duas vezes maior em países menos desenvolvidos, quando comparada aos mais desenvolvidos². Na busca pela redução da incidência e da prevalência, o Brasil adota ações de detecção precoce por meio do exame colpocitopatológico⁵.

O exame citopatológico, ou Papanicolau, consiste na coleta e análise das células oriundas da ectocérvice e da endocérvice do sistema genital feminino, resultantes de uma raspagem do colo do útero³.

Segundo o MS, a realização dos exames preventivos do colo uterino é preconizada para mulheres a partir dos 25 anos de idade. Após dois exames consecutivos com intervalo de um ano, cujos resultados sejam negativos para malignidade, o exame

citopatológico deve ser realizado a cada três anos. O exame de rastreamento realizado a cada 3 anos é feito até que a paciente chegue aos 64 anos e apresente novamente 2 exames consecutivos com laudos negativos para malignidade⁶. Tal exame possui a finalidade de verificar a existência de alterações potencialmente malignas, como por exemplo, as compatíveis com a infecção pelo HPV, em suas células, possibilitando a detecção precoce de patologias como o câncer³.

Salienta-se que o HPV se aloja nas camadas basais do epitélio escamoso do colo do útero, tendo sua ascensão facilitada por diversos fatores, incluindo a presença de doenças sexualmente transmissíveis como a causada pelo *Trichomonas vaginalis*, além de uma microbiota colonizada por *Candida sp.* ou Bacilos Supracitoplasmáticos (sugestivos de *Gardnerella/ Mobiluncus*)⁵.

O SUS, dentre seus princípios, preconiza a universalidade de assistência à saúde e a territorialização de abrangência das unidades de saúde⁷. Nesse contexto, o município de Passo Fundo, RS, ao introduzir o rastreamento de câncer de colo de útero, inseriu o exame citopatológico em Unidades Básicas de Saúde (UBS). Ao receber os resultados dos exames de suas pacientes, cada UBS é responsável por encaminhar aquelas, cujo exame revelou alterações, para o Centro de Referência em Saúde da Mulher e de Saúde da População de Lésbicas, Gays, Bissexuais, Travestis e Intersex, que é modelo no município. Dessa forma, nesse novo cenário, as pacientes realizam o exame de colposcopia seguida de biópsia, e prosseguem para o acompanhamento necessário segundo os riscos representados pela sua patologia.

Nessa conjuntura, a análise criteriosa de estudos sobre mulheres brasileiras, pode contribuir com o conhecimento epidemiológico necessário para o fortalecimento ou o redirecionamento das políticas públicas de controle do câncer do colo do útero, diminuindo óbitos, e melhorando a qualidade de vida das pacientes⁷. Portanto, o presente trabalho visa fornecer dados a respeito da frequência de exames citopatológicos alterados no município, bem como, a faixa etária das mulheres mais acometidas por essas alterações e, a relação das mesmas com lesões sugestivas da infecção pelo Papiloma Vírus Humano e com a microbiologia da microbiota vaginal.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal conduzido com mulheres atendidas na rede urbana de atenção básica de saúde de Passo Fundo/ RS, que realizaram exame citopatológico preventivo (Teste de Papanicolau) nas UBS próximas às suas residências no período de 01/01/2015 a 31/12/2017. Foi identificada a porcentagem de exames feitos em mulheres de 25 a 64 anos (com recomendação do MS para realização do exame) e, em mulheres abaixo de 25 e acima de 64 anos (sem recomendação do MS para realização do exame).

Os resultados dos exames citopatológicos foram agrupados por idade das mulheres, conforme a gravidade da alteração, nas seguintes categorias⁸: A) Menos Graves: Células Atípicas De Significado Indeterminado Possivelmente Não Neoplásicas (ASC-US) e Lesão Intraepitelial De Baixo Grau (Compreendendo O Efeito Citopático Pelo HPV e Neoplasia Intraepitelial Cervical GRAU I); B) Média Gravidade: Células Atípicas De Significado Indeterminado que Não Se Pode Afastar Lesão De Alto Grau (ASC-H); C) Mais Graves: Lesão Intraepitelial De Alto Grau (Compreendendo Neoplasias Intraepiteliais Cervicais GRAU II E III) e lesões sugestivas de Carcinoma Epidermóide; e D) Gravíssimas: Lesão Intraepitelial De Alto Grau que Não Podendo Excluir Microinvasão e Carcinoma Epidermóide Invasor.

Das pacientes com alteração nos exames citopatológicos, os resultados referentes às biópsias foram agrupados por período e idade em: A) prevalência de lesões com sugestibilidade de ação causada pelo HPV: alteração citoarquiteturais compatíveis com ação viral (HPV), NIC I (displasia leve) com alterações citoarquiteturais compatíveis com ação viral pelo HPV, NIC II (displasia moderada) com alteração citoarquiteturais compatíveis com ação viral (HPV), NIC III (displasia acentuada/ carcinoma in situ) com alterações citoarquiteturais compatíveis com ação viral pelo HPV, e cervicite crônica inespecífica com alterações citoarquiteturais compatíveis com ação viral pelo HPV; e B) prevalência de lesões não relacionadas à infecção pelo HPV: cervicite crônica inespecífica, lesões de caráter benigno, pólipos endocervicais sem malignidade, NIC I (displasia leve), NIC II (displasia moderada), NIC III (displasia acentuada/ carcinoma in situ), carcinoma epidermóide, e carcinoma epidermóide invasivo pouco diferenciado (grau III).

Juntamente com as alterações dos exames preventivos foram observados os morfotipos microbiológicos descritos nos laudos citopatológicos, a distribuição de espécies foi analisada por ano e foi observada a relação com os resultados do

citopatológico, agrupados em alterações citoarquiteturais compatíveis ou não com ação de HPV.

Para análise da prevalência de alterações de exames citopatológicos, a diferença entre a distribuição dos resultados dos exames conforme faixa etária, a distribuição das lesões sugestivas de HPV conforme idade, bem como o grau da lesão (sugerido no exame citopatológico) conforme microbiota vaginal, foi utilizado o Teste de Qui-quadrado, considerando nível de significância estatística de 5%.

Todos os dados foram coletados diretamente do Sistema de Informações do Câncer (SISCAN), acessado no Centro de Referência em Saúde da Mulher e de Saúde da População de Lésbicas, Gays, Bissexuais, Travestis e Intersex do município, e foram duplamente digitados em planilha eletrônica para o controle de qualidade. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CAAE 80750217.0.0000.5564).

Resultados

Foram analisados 25.323 exames citopatológicos sendo, respectivamente 80,2% (2015), 80,1% (2016) e 78,5% (2017) realizados em mulheres na faixa etária preconizada pelo Ministério da Saúde (dos 25 aos 64 anos de idade). Do total, 815 (3,2%) apresentaram alterações celulares. A distribuição da prevalência de alterações ao longo dos anos foi: 228 exames em 2015 (2,9%; n=7.945); 262 em 2016 (3,0%; n=8.588) e 325 em 2017 (3,7%; n=8.790).

As alterações dos exames citopatológicos estão concentradas, em sua maioria, na quarta década de vida. No entanto, a frequência de exames alterados na população mais jovem, com idade inferior a 25 anos, também apresentou-se elevada, representando 24,1% do total no período (Tabela 1).

Tabela 1: Alterações de exame citopatológico de mulheres atendidas na atenção básica conforme faixa etária. Passo Fundo/RS, 2015 a 2017 (n=815).

Faixa Etária (anos)	n	%
<15	3	
15 a 18	43	0,4
19 a 24	150	5,3
25 a 30	109	18,4
31 a 40	198	13,4
41 a 50	169	24,3
51 a 64	112	20,7
65 a 70	23	13,7
>70	8	2,8
Total	815	0,9
		100

Fonte: Sistema de Informações do Câncer (SISCAN).

Os resultados das alterações nos laudos dos exames citopatológicos foram subdivididos segundo as faixas etárias: abaixo de 25 anos de idade, entre 25 e 64 anos, e acima dos 64 anos de idade. Observou-se uma maior proporção de

alterações de exames citopatológicos fora da faixa etária preconizada pelo Ministério da Saúde, sendo a prevalência mais elevada em 2017 (5,5%) (Tabela 2).

Tabela 2: Resultados de exames citopatológicos de mulheres atendidas na atenção básica conforme faixa etária e período. Passo Fundo/RS, 2015 a 2017 (n=25323).

Ano	Faixa Etária (em anos)	Negativos n (%)	Positivos n (%)	Total	p*
2015	25 a 64	6.206 (97,4)	166 (2,6)	7.945	0,0400
	<25 e >64	1.511 (95,9)	62 (4,1)		
2016	25 a 64	6.687 (97,1)	196 (2,9)	8.588	0,0280
	<25 e >64	1.639 (96,0)	66 (4,0)		
2017	25 a 64	6.671 (96,6)	226 (3,3)	8.790	<0,0001
	<25 e >64	1.794 (94,5)	99 (5,5)		
Somatória		24.508 (96,8)	815 (3,2)	25.323	

* Qui-quadrado. Fonte: Sistema de Informações do Câncer (SISCAN).

No que se refere à gravidade dos resultados dos exames citopatológicos (Tabela 3), verificou-se que em pacientes abaixo dos 25 anos, ocorreram 153 (78,1%) lesões menos graves, 11 (5,6%) casos de média gravidade, 30 (15,3%) de alterações mais graves e 2 (1,0%) casos de laudos gravíssimos.

Nas mulheres entre 25 e 64 anos de idade, ocorreram 418 (71,1%) lesões menos graves, 58 (9,9%) casos de média gravidade, 90 (15,3%) de alterações mais graves, e 22 (3,7%) casos de laudos gravíssimos.

Dentre as pacientes com mais de 64 anos de idade, foram encontrados 25 (80,6%) lesões menos graves, 1 (3,2%) caso de média gravidade, 3 (9,7%) de alterações mais graves e 2 (6,4%) laudos gravíssimos.

Apesar do elevado número de exames alterados em mulheres com menos de 25 anos, não foi observada diferença estatisticamente significativa quanto à gravidade das alterações em comparação às mulheres dentro da faixa etária preconizada pelo Ministério da Saúde (p=0,394 dados não mostrados).

Tabela 3: Resultados de exames citopatológicos alterados de mulheres atendidas na atenção básica conforme faixa etária. Passo Fundo/RS, 2015 a 2017 (n=815).

Idade ¹	Alteração	Menos Graves		Média Gravidade	Mais Graves		Gravíssimas			Total
		ASC-US	Baixo Grau	ASC-H	Alto Grau	Sug. CA	CA	Microin.	Outro Sem malignidade	
<25	n	83,0	70,0	11,0	30,0	0,0	1,0	1,0	0,0	196
	%	42,4	35,7	5,6	15,0	0,0	0,5	0,5	0,0	100
25 a 64	n	326,0	91,0	56,0	89,0	1,0	19,0	3,0	3,0	588
	%	55,4	15,5	9,5	15,0	0,2	3,2	0,5	0,5	100
>64	n	22,0	3,0	1,0	3,0	0,0	2,0	0,0	0,0	31
	%	71,0	9,7	3,2	9,7	0,0	6,5	0,0	0,0	100

1. Idade em anos. Legenda: ASC-US: Células Atípicas De Significado Indeterminado Possivelmente Não Neoplásicas. ASC-H: Células Atípicas De Significado Indeterminado Não Se Pode Afastar Lesão De Alto Grau. Baixo Grau: Lesão Intraepitelial De Baixo Grau (Compreendendo O Efeito Citopático Pelo Hpv e Neoplasia Intraepitelial Cervical GRAU I). Alto Grau: Lesão Intraepitelial De Alto Grau (Compreendendo Neoplasias Intraepiteliais Cervicais GRAU II E III). Microin.: Lesão Intraepitelial De Alto Grau, Não Podendo Excluir Microinvasão. Sug. CA: Sugestivo de Carcinoma Epidermóide. CA: Carcinoma Epidermóide Invasor. Outro: outra alteração, mas não maligna. Fonte: Sistema de Informações do Câncer (SISCAN).

Um total de 189 pacientes que apresentaram alterações no exame citopatológico preventivo do colo de útero, foram encaminhadas à realização de colposcopia seguida de biópsia. Desse montante, 181 realizaram biópsia do colo uterino, sendo 97 (53,6%) com alterações citoarquiteturais compatíveis com a ação do HPV, e 84 (46,4%) sem lesões relacionadas ao vírus. A distribuição das alterações citoarquiteturais de acordo com idade e sugestão de lesão por HPV está apresentada na Tabela 4.

Das biópsias, 138 (76,2%) foram realizadas em mulheres na faixa etária preconizada pelo Ministério da Saúde, dentre as quais 50,7% apresentaram alterações celulares sugestivas de HPV.

Em pacientes abaixo dos 25 anos foram realizados 36 (19,9%) procedimentos de biópsia, dentre as quais 69,4% apresentaram alterações celulares sugestivas de HPV. Por outro lado, apenas 7 (3,9%) das biópsias foram realizadas em pacientes com mais de 64 anos, dentre as quais 28,6% apresentaram alterações celulares sugestivas de HPV. Foi observada diferença (no limiar da significância), na distribuição das lesões sugestivas de infecções por HPV por grupo etário, sendo a maior frequência em mulheres com menos de 25 anos ($p=0,045$ dados não mostrados).

Tabela 4: Resultados de biópsias de mulheres atendidas na atenção básica conforme faixa etária. Passo Fundo/RS, 2015 a 2017 (n=181).

Idade ¹	Alteração	Sugestiva de HPV (n=97)					Não Sugestiva de HPV (n=84)							Total		
		HPV	CCI	NIC			CCI	LB	PE	NIC			CE		GRAU	OUTRO
				I	II	III				I	II	III				
<25	n	2	0	12	7	4	0	0	0	3	6	2	0	0	0	36
	%	1,1	0	6,6	3,9	2,2	0	0	0	1,7	3,3	1,1	0	0	0	19,9
25 a 64	n	6	1	25	21	17	13	1	6	7	4	23	6	1	7	138
	%	3,3	0,5	13,8	11,6	9,4	7,2	0,5	3,3	3,9	2,2	12,7	3,3	0,5	3,9	76,2
>64	n	0	0	2	0	0	0	0	0	3	0	1	0	1	7	
	%	0	0	1,1	0	0	0	0	0	1,7	0	0,5	0	0,5	3,9	

1. Idade em anos. Legenda: HPV: Alteração Citoarquiteturais Compatíveis Com Ação Viral (HPV). CCI: Cervicite Crônica Inespecífica. NIC I: Displasia Leve. NIC II: Displasia Moderada. NIC III: Displasia Acentuada/ Carcinoma In Situ. LB: Lesões De Caráter Benigno. PE: Pólipo Endocervical Sem Malignidade. CE: Carcinoma Epidermóide. GRAU III: Carcinoma Epidermóide Invasivo Pouco Diferenciado. Fonte: Sistema de Informações do Câncer (SISCAN).

Conforme apresentado na Tabela 5, no que se refere aos resultados de microbiota descrita no exames citopatológicos, observou-se maior frequência de *Lactobacillus sp* (29,1%) e menor de *Actinomyces sp.* (0,1%).

Tabela 5: Alterações microbiológicas em mulheres que realizaram exames citopatológicos na atenção básica. Passo Fundo/RS, 2015 a 2017 (n=815).

Microorganismo	2015		2016		2017	
	n	%	n	%	n	%
Total de Exames	n = 228		n = 262		n = 325	
<i>Lactobacillus sp.</i>	63	6,4	109	11,0	116	11,7
Bacilos						
Supracitoplasmáticos (Sugestivos De <i>Gardnerella/ Mobiluncus</i>)	55	5,5	55	5,5	75	7,6
Cocos	63	6,4	58	5,8	78	7,9
<i>Candida sp.</i>	2	0,2	6	0,6	4	0,4
<i>Trichomonas vaginalis</i>	5	0,5	1	0,1	1	0,1
<i>Actinomyces sp.</i>	0	0,0	1	0,1	0	0,0
Outros	98	9,9	70	7,1	113	11,4
Indefinida	7	0,7	5	0,5	6	0,6
Total=991	293	29,6	305	30,8	393	39,7

Fonte: Sistema de Informações do Câncer (SISSCAN).

Dentre os 815 exames citopatológicos que apresentaram alterações no período de estudo, 164 (20,1%) apresentavam Alterações Citoarquiteturais Compatíveis Com Ação Viral (HPV), sendo que destes, 45 (27,4% dos 164 exames nos quais se observou alterações compatíveis pelo HPV) estavam acompanhados de *Trichomonas vaginalis*, *Candida sp.* ou *Bacilos Supracitoplasmáticos* (sugestivos de *Gardnerella/ Mobiluncus*).

Conforme descrito anteriormente, foram encontradas alterações citoarquiteturais compatíveis com a ação do HPV em 97 biópsias (de um total de 181), das quais 29

apresentavam *Trichomonas vaginalis*, *Candida sp.* ou *Bacilos Supracitoplasmáticos* (sugestivos de *Gardnerella/ Mobiluncus*) evidenciando uma maior prevalência da ação do HPV em microbiotas vaginais com presença dessas bactérias ($p=0,037$ dados não mostrados).

Em relação à gravidade das alterações categorizada a partir dos exames citopatológicos, a presença ou a ausência de *Trichomonas vaginalis*, *Candida sp.* ou *Bacilos Supracitoplasmáticos* (sugestivos de *Gardnerella/ Mobiluncus*) na microbiota vaginal não apresentou significância estatística ($p=0,936$ dados não mostrados).

Discussão

No período estudado, observou-se um aumento no total de coletas por ano, acompanhado de um crescimento no número de exames citopatológicos alterados. Destaca-se ainda uma alta proporção de alterações (24,1%) em pacientes abaixo da faixa etária preconizada pelo Ministério da Saúde (25 a 64 anos). Em comparação, um estudo semelhante realizado em Minas Gerais também apresentou uma elevada prevalência de alterações em mulheres abaixo de 15 anos de idade (20,6%)⁵. Este aumento do número de exames citopatológicos alterados, bem como as alterações em mulheres abaixo dos 25 anos de idade merecem atenção, tendo em vista as consequências que representam.

A priorização de exames citopatológicos em mulheres entre 25 e 64 anos de idade é justificada por esta ser a faixa etária de maior ocorrência das lesões de alto grau, passíveis de serem tratadas efetivamente para não evoluírem para o câncer. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a incidência deste câncer aumenta nas mulheres entre 30 e 39 anos de idade, atingindo seu pico na quinta ou sexta décadas de vida⁹. Tal informação também é descrita em diversos estudos abordados em revisão sistemática, a qual relata a mesma faixa etária acometida nos trabalhos¹⁰. Abaixo dos 25 anos prevalecem as infecções por HPV e as lesões de baixo grau, que regredirão espontaneamente na maioria dos casos e, portanto, podem ser apenas acompanhadas conforme recomendações clínicas⁹.

A corroborar com os dados apresentados pela OMS, dentre as mulheres com idade inferior à da faixa etária preconizada para realização de exame citopatológico, foi encontrada uma elevada prevalência de alterações relacionadas ao HPV (35,7% dos exames de citopatológicos nessa faixa etária). Contudo, o presente estudo não encontrou uma diferença estatisticamente significativa entre a gravidade das lesões que acometem as mulheres antes e após os 25 anos de idade. Nas mulheres abaixo da faixa etária preconizada foram constatados 32 casos de lesões mais graves ou gravíssimas (16,3% de todas as alterações encontradas nos exames citopatológicos abaixo dos 25 anos de idade), que poderiam não terem sido diagnosticadas sem a realização do exame preventivo.

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), após os 64 anos de idade, se a mulher tiver, regularmente, resultados normais de exames prévios, o risco de desenvolvimento do câncer cervical é reduzido dada a sua lenta evolução⁹. Entretanto, o presente estudo constatou a presença de 2 exames citopatológicos

laudados como carcinoma epidermóide invasor, em mulheres acima dos 64 anos de idade, o que representa 5,2% das alterações encontradas nessa faixa etária.

Para os diferentes diagnósticos obtidos nos exames de Papanicolau, o Ministério da Saúde preconiza que em caso de as alterações pré-malignas, seja repetida a citologia em seis meses, enquanto que as alterações malignas devem ter a colposcopia imediatamente indicada e, apresentando lesão na colposcopia, recomenda-se a biópsia⁸.

Nesse sentido, buscou-se identificar a existência de cobertura equivalente entre o número de biópsias realizadas e o número de exames Papanicolau alterados que demandavam sua realização.

Os laudos dos citopatológicos indicaram a necessidade de realização de 217 exames de biópsia (217 pacientes diferentes). Sabendo que no período estudado foram realizadas 181 biópsias, observa-se que 83,4% da meta foi alcançada. A falta da realização de 6,6% dos procedimentos de biópsia pode ser justificada tanto pelo não retorno de mulheres ao atendimento após a realização do exame citopatológico para receber seu resultado, quanto pela perda do acompanhamento das mulheres que continuaram seu seguimento após o exame citopatológico no setor privado.

Como forma de avaliar a representatividade das coletas analisadas na pesquisa, o presente estudo revelou que a taxa de ASC-US nos exames citopatológicos encontrada foi 1,7%, demonstrando uma prevalência condizente com valor inferior a 5%, o que condiz com a literatura^{11,12,13}.

Aproximadamente 20% das alterações encontradas nos exames citopatológicos estiveram relacionadas a características da presença do HPV. A infecção por esse vírus já foi reconhecida pela OMS, em 1992, como a principal causa de câncer do colo uterino¹⁰. A prevalência da infecção pelo HPV pode alcançar de 30% a 40% em pacientes abaixo de 20 anos; depois dos 35 anos, a prevalência diminui para cerca de 10% e a infecção pelo HPV de alto risco para cerca de 5%; enquanto a infecção pelo HPV diminui com a idade, a incidência de câncer cervical aumenta¹⁴.

Nesse contexto, observa-se que os dados encontrados corroboram com o esperado, uma vez que abaixo dos 25 anos de idade são encontrados em torno de 36% de presença de HPV nos citopatológicos, enquanto que entre 25 e 64 anos existem pouco mais de 15% de casos envolvendo o vírus, e acima dos 64 anos, 10%.

Estudos que avaliaram a presença do Ácido desoxirribonucleico (DNA) do HPV em amostras colpocitológicas encontraram maior persistência e depuração da infecção

por HPV de acordo com a presença de vaginose bacteriana, sugerindo que a microbiologia bacteriana pode criar um ambiente propício para que o HPV se aloje nas camadas basais do epitélio escamoso do colo do útero^{11,15}.

No período de estudo, ocorreram 164 exames citopatológicos que apresentavam laudos com as alterações citoarquiteturais sugestivas do HPV (20% dos exames citopatológicos com alguma alteração), sendo encontrados 207 laudos positivos para cultura de microrganismos (21% do total de agentes da microbiota vaginal).

Em consonância com a literatura, o estudo revelou maior prevalência de laudos com alterações relacionadas ao HPV na presença de outros microrganismos como: *Trichomonas vaginalis*, *Candida sp.* ou Bacilos Supracitoplasmáticos (sugestivos de *Gardnerella/ Mobiluncus*), sugerindo que as microlesões causadas no epitélio por esses agentes podem facilitar a ascensão do HPV às camadas basais do epitélio onde ele infecta as células ao seu redor que se replicam alterando o tecido^{11,15}. Contudo, a presença desses agentes na microbiota vaginal das pacientes não evidenciou influência significativa para um aumento da gravidade das alterações nos exames analisados.

Conclusão

O exame citopatológico do colo de útero é considerada a melhor estratégia de saúde pública para detecção de lesões pré neoplásicas e neoplásicas como as causadas por alterações sugestivas de HPV, sendo, portanto, um método útil, mundialmente difundido no rastreamento do câncer do colo uterino¹⁶. Nesse sentido, se faz necessária a implantação de programas de promoção de rastreamento para que as mulheres realizem o exame periodicamente, bem como sigam em acompanhamento de acordo com os resultados obtidos nos exames preventivos.

A não realização dos procedimentos de colposcopia e biópsia quando preconizado pode acarretar em evolução das lesões, uma vez que não se torna possível avaliar adequadamente a alteração e estabelecer o tratamento apropriado. É importante que ocorra uma busca ativa das pacientes para a adesão ao seguimento e para a conscientização à respeito dos exames e tratamentos sugeridos.

Com o estudo dos exames citopatológicos do município de Passo Fundo/ RS, realizados entre 2015 e 2017, verificou-se uma elevada prevalência de alterações que podem evoluir para neoplasias de colo uterino, com ênfase nas alterações sugestivas de HPV, em mulheres em faixa etária fora daquela preconizada pelo Ministério da Saúde, mais especificamente nas pacientes abaixo de 25 anos de idade.

Além de alterações citológicas, os laudos apresentam infecções e colonizações da microbiota vaginal, ocasionadas por *G. vaginalis*, *T. vaginalis* e *Cândida sp* que podem potencializar a ação do HPV, uma vez que propiciam condições ideais para o alojamento do vírus.

Para tanto, orienta-se que sejam estabelecidas estratégias de prevenção com a realização de exames de Papanicolau, e de seguimento da população com idade inferior a 25 anos de idade, bem como, que sejam incentivados os programas de orientação sexual voltados aos adolescentes.

Referências

- 1) Pereira JC, Ganassin FMH, Oliveira RD, Renovato RD, Watanabe EAMT. Morbidade por câncer do colo uterino em mulheres da reserva indígena no Mato Grosso do Sul. *Cogitare Enferm.* 2016; 16(1):127-33.
- 2) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2006; 52(3): 213-23.
- 3) Bringel APV. Análise dos laudos de Papanicolaou realizados em uma Unidade Básica de Saúde. *Cogitare Enferm.* 2012; 4(17): 745-51.
- 4) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe técnico da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) 2015 segunda dose. Brasília, 2015.
- 5) Reis APA. Exame citopatológico do colo do útero: diagnóstico situacional de um Centro de Referência. *Ciência et Praxis.* 2015; 16(8): 33-38.
- 6) Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde amplia faixa etária para rastreamento do câncer de colo de útero. Disponível em <<http://www.brasil.gov.br/editoria/saude/2011/07/ministerio-da-saude-amplia-faixa-etaria-para-rastreamento-do-cancer-de-colo-de-utero>>. Acesso em: 13 de setembro de 2018.
- 7) Ayres ARG, Silva GA. Infecção cervical pelo HPV no Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2010; 44(5): 963-74.
- 8) Araújo ES, Barbosa FM, Ázara CZS, Ferreira TXAM, Tavares SBN, Amaral RG. Mulheres com Exame Citopatológico Alterado. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2014; 60(1): 7-13.

- 9) INCA. Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/deteccao_precoco>. Acesso em: 22 de setembro de 2018.
- 10) Almeida ACG, Sakama AT, Campos RG. A correlação do câncer do Colo uterino com o papilomavirus humano. APS. 2006; 2(9): 128-135.
- 11) Reis APA, Franco TLB, Cordeiro LAM, Dias AAL, Gradim CVC. Exame citopatológico do colo do útero: diagnóstico situacional de um Centro de Referência. Ciência et Praxis. 2015; 16(8): 33-38.
- 12) Irion, CI, Buffon A. Avaliação da adequabilidade das amostras de exames citopatológicos realizados em um laboratório de Porto Alegre- RS no ano de 2005.RBAC. 2009; 3(45).
- 13) Batista MLS, Cintra ACF, Santos JPC, Martins PD, Ribeiro AA, Tavares SBN. Frequência de resultados citopatológicos de um laboratório. J Health Sci Inst. 2012; 30(3): 201-5.
- 14) Naud P, Matos JC, Hammes L, Vettorazzi J. Infecção pelo papiloma vírus humano (HPV). Revista HCPA. 2000; 20(2): 138-43.
- 15) Batista MLS, Cintra ACF, Santos JPC, Martins PD, Ribeiro AA, Tavares SBN. Frequência de resultados citopatológicos de um laboratório. J Health Sci Inst. 2012; 30(3): 201-5.
- 16) Kaneshima EN, Bidoia CCG, Gabriel M, Suzuki LE, Consolaro MEL. Método PCR-RFLP para tipagem de HPV. Acta Scientiarum. 2001; 3(23): 731-737.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como devolutiva, é importante um retorno à comunidade, e um dos resultados mais esperados era encontrar o bairro do município de Passo Fundo/ RS com maior vulnerabilidade para desenvolvimento de neoplasias de colo uterino, pela prevalência da infecção pelo HPV. Essa análise seria realizada por meio de dados referentes à quantidade de exames citopatológicos do colo uterino provenientes de cada região do município de Passo Fundo/ RS.

Contudo, no decorrer da pesquisa foram constatados dados incompletos, de forma que não se conseguiu obter o número absoluto de pessoas em cada região do município, nem o número total de exames preventivos do colo uterino realizados separadamente por cada uma das UBS de Passo Fundo nos anos de 2015, 2016 e 2017, impossibilitando a realização da análise de forma integral. Outro fator limitante para essa problemática é o fato de que muitas mulheres realizam seu citopatológico em outras UBS, que não aquela próxima à sua residência, e muitas vezes o laudo dos exames relata a UBS de origem da coleta do exame e não o real bairro de moradia da paciente.

Dentre os resultados obtidos pode-se perceber que em número absoluto, conforme informação descrita nos laudos dos citopatológicos, o bairro Vera Cruz foi aquele com maior quantidade de exames alterados (115) no período de 2015 a 2017. Já em relação à frequência de exames alterados quando comparados com o número de habitantes de cada bairro, pode-se concluir que existiu uma maior frequência de alterações na ESF São Cristóvão (1,7%). Os dados referentes a essas análises estão dispostos no Quadro 1.

Quadro 1: Relação entre a quantidade de exames citopatológicos alterados e a população total encontrada em cada Bairro, conforme bairro descrito em laudo. Passo Fundo/ RS (n=815).

Bairro	Quantidade De Alterações	População (número de Pessoas)	Frequência De Alterações Em Relação À População (%)
Vera Cruz	115	23983	0,5
São Cristóvão	51	2947	1,7

José Alexandre Zachia	37	3342	1,1
São José	36	2979	1,2
Santa Marta	35	3591	1,0
São Luiz Gonzaga	31	3446	0,9
Nene Graeff	20	3416	0,6
Farroupilha	13	2681	0,5
Jardim América	9	2970	0,3
Vila Mattos	9	3509	0,3
Donaria	9	6580	0,1
Operária	8	5533	0,1
Jaboticabal	5	2931	0,2
Menino Deus	4	3420	0,1
Jerônimo Coelho	3	2013	0,1
Primeiro Centenário	3	2984	0,1
Nossa Senhora Aparecida	2	2432	0,1
Entre Rios	2	3366	0,1
Ivo Ferreira	2	3566	0,1
Hípica	2	3612	0,1
Ricci	2	4775	0,0
Manoel Corralo	1	3070	0,0
Zaquia	1	3098	0,0
Outros*	415	Sem Informação	Sem Informação

* Luiza, Boqueirão, Petrópolis, Vila Schell, Integração, Centro, Sem Informação, Victor Issler, Lucas Araújo, Interior, Rodrigues, Leão XIII, Valinhos, Annes, Brigada Militar, Leonardo Ilha, Cruzeiro, Pulador, Bom Jesus, Boa Vista, Vila Industrial, Planaltina, Professor Schisler, Xangrila, Distrito De Passo Fundo, Fátima, Santa Maria, Parque Do Sol, Parque Dos Comerciantes, Parque Recreio, Carmem, Vila Nova, Ipiranga, Dona Júlia, Roselândia, Edmundo Trein, Independente, Dona Eliza, Santa Rita, Morada Do Sol, Taquari, Via Sul, Tupinamba, Pampa, Parque Do Sol, Nicolau Vergueiro, Maggi Cesaro. Fonte: Elaborado pela autora.

Ainda em relação aos bairros, analisando a quantidade de citopatológicos alterados com a quantidade de exames que foram realizados no período estudado em cada UBS, percebe-se uma maior frequência de alterações no bairro José Alexandre Zachia (Quadro 2).

Quadro 2: Relação entre a quantidade de exames citopatológicos alterados conforme bairro descrito em laudo e a quantidade de exames citopatológicos realizados de 2015 a 2017. Passo Fundo/ RS (n=815).

Bairro	Quantidade de Alterações	Quantidade de Citopatológicos	Frequência de Alterações em Relação à Quantidade de Citopatológicos (%)
José Alexandre Zachia	37	283	13,1
Santa Marta	35	339	10,3
São Luiz Gonzaga	31	405	7,7
São Cristovão	51	763	6,7
Pulador	1	35	2,9
Nene Graeff	20	727	2,8
Boa Vista	1	38	2,6
São José	36	1411	2,5
Donaria	9	363	2,5
Farroupilha	13	588	2,2
Distrito De Passo Fundo	11	550	2,0
Menino Deus	4	239	1,7
Vila Mattos	9	559	1,6
Operária	8	532	1,5
Jaboticabal	5	389	1,3
Jardim América	9	869	1,0
Jerônimo Coelho	3	377	0,8
Primeiro Centenário	3	812	0,4
Ivo Ferreira	2	459	0,4

Hípica	2	546	0,4
Ricci	2	613	0,3
Outros*	523	Sem Informação	Sem Informação

* Vera Cruz, Entre Rios, Nossa Senhora Aparecida, Manuel Corralo, Zaquia, Victor Issler, Santa Rita, Annes, Planaltina, Vila Nova, Valinhos, Luiza, Boqueirão, Petrópolis, Centro, Ipiranga, Independente, Vila Schell, Integração, Sem Informação, Lucas Araújo, Interior, Rodrigues, Leão XIII, Brigada Militar, Leonardo Ilha, Cruzeiro, Bom Jesus, Vila Industrial, Professor Schisler, Xangrila, Fátima, Santa Maria, Parque Do Sol, Parque Dos Comerciantes, Parque Recreio, Carmem, Dona Júlia, Roselândia, Edmundo Trein, Dona Eliza, Morada Do Sol, Taquari, Via Sul, Tupinamba, Pampa, Parque Do Sol, Nicolau Vergueiro, Maggi Cesaro. Fonte: Elaborado pela autora.

Dentre os objetivos descritos no projeto, além da Identificação das UBS dos bairros mais vulneráveis à infecção pelo HPV, encontrava-se a determinação da prevalência de exames citopatológicos alterados no município de Passo Fundo/ RS, bem como a identificação do grupo etário mais acometido pelas alterações. Tais análises puderam ser realizadas e serviram como base para a elaboração do artigo que compõe esse volume.

Foi ainda possível observar o seguimento das pacientes que apresentaram o Teste de Papanicolaou alterado, o que também compunha parte dos objetivos do projeto de pesquisa. Essa informação foi analisada, tornando possível o estudo do tempo decorrido entre um resultado de citopatológico alterado e a realização de um exame de colposcopia, bem como o intervalo de tempo entre um exame preventivo normal e o primeiro alterado em uma mesma paciente (o que permitiu estimar o tempo necessário para o desenvolvimento dos diversos graus de alterações nos exames citopatológicos). Tais resultados serão apresentados em um segundo artigo que encontra-se em fase de revisão, e não está portanto, anexado a esse volume.

Em relação às limitações da pesquisa encontra-se a natureza do estudo que utiliza dados secundários coletados de um sistema previamente preenchido.

Em conclusão, o desenvolvimento do presente projeto possibilitou o estudo das alterações dos exames citopatológicos do município de Passo Fundo/ RS, bem como a correlação dessas alterações com o HPV e as neoplasias do colo uterino. A comparação dos resultados da pesquisa com o que é preconizado pelo Ministério da Saúde, conforme apresentado no artigo, permitiu a criação de um panorama do município em relação ao Brasil como um todo. Os resultados possibilitaram a

identificação de aspectos que poderão embasar políticas de prevenção e promoção de saúde, melhorando a qualidade de vida da população.

5 ANEXOS

ANEXO A – Normas para autores: Cadernos de Saúde Pública

Cadernos de Saúde Pública (CSP) publica artigos originais com elevado mérito científico, que contribuem com o estudo da Saúde Coletiva/Saúde Pública em geral e disciplinas afins. Desde janeiro de 2016, a revista é publicada por meio eletrônico. CSP utiliza o modelo de publicação continuada, publicando fascículos mensais. Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções antes de submeterem seus artigos a CSP.

1. CSP aceita trabalhos para as seguintes seções:

1.1 – Perspectivas: análises de temas conjunturais, de interesse imediato, de importância para a Saúde Coletiva (máximo de 2.200 palavras).

1.2 – Debate: análise de temas relevantes do campo da Saúde Coletiva. Sua publicação é acompanhada por comentários críticos assinados por renomados pesquisadores, convidados a critérios das Editoras, seguida de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações).

1.3 – Espaço Temático: seção destinada à publicação de 3 a 4 artigos versando sobre tema comum, relevante para a Saúde Coletiva. Os interessados em submeter trabalhos para essa Seção devem consultar as Editoras.

1.4 – Revisão: revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva (máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações). São priorizadas as revisões sistemáticas, que devem ser submetidas em inglês. São aceitos, entretanto, outros tipos de revisões, como narrativas e integrativas. Toda revisão sistemática deverá ter seu protocolo publicado ou registrado em uma base de registro de revisões sistemáticas.

1.5 – Ensaio: texto original que desenvolve um argumento sobre temática bem delimitada (máximo 8.000 palavras e 5 ilustrações) (Leia mais). O Editorial 29(6) aborda a qualidade das informações dos ensaios clínicos.

1.6 – Questões Metodológicas: artigos cujo foco é a discussão, comparação ou avaliação de aspectos metodológicos importantes para o campo, seja na área de

desenho de estudos, análise de dados, métodos qualitativos ou instrumentos de aferição epidemiológicos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações).

1.7 – Artigo: resultado de pesquisa de natureza empírica com abordagens e enfoques diversos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações). Dentro dos diversos tipos de estudos empíricos, apresentamos dois exemplos: artigo de pesquisa etiológica na epidemiologia e artigo utilizando metodologia qualitativa. Para informações adicionais sobre diagramas causais.

1.8 – Comunicação Breve: relato de resultados de pesquisa que possam ser apresentados de forma sucinta (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações).

1.9 – Cartas: crítica a artigo publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 700 palavras).

1.10 – Resenhas: crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.400 palavras). As Resenhas devem conter título e referências bibliográficas. As informações sobre o livro resenhado devem ser apresentadas no arquivo de texto.

2. Normas para envio de artigos:

2.1 – CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

2.2 – Não há taxas para submissão e avaliação de artigos.

2.3 – Serão aceitas contribuições em Português, Inglês ou Espanhol.

2.4 – Notas de rodapé, de fim de página e anexos não serão aceitos.

2.5 – A contagem de palavras inclui somente o corpo do texto e as referências bibliográficas.

2.6 – Todos os autores dos artigos aceitos para publicação serão automaticamente inseridos no banco de consultores de CSP, se comprometendo, portanto, a ficar à disposição para avaliarem artigos submetidos nos temas referentes ao artigo publicado.

3. Publicação de ensaios clínicos:

3.1 – Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.

3.2 – Essa exigência está de acordo com a recomendação do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME)/Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o Registro de Ensaios Clínicos a serem publicados com base em orientações da OMS, do *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* e do *Workshop ICTPR*.

3.3 – As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:

- *Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)*
- *Clinical Trials*
- *International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN)*
- *Netherlands Trial Register (NTR)*
- *UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)*
- *WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*

4. Fontes de financiamento:

4.1 – Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

4.2 – Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

4.3 – No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

5. Conflito de interesses:

5.1 – Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo

interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

6. Colaboradores:

6.1 – Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

6.2 – Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do ICMJE, que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada; 4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas.

6.3 – Todos os autores deverão informar o número de registro do ORCID no cadastro de autoria do artigo. Não serão aceitos autores sem registro.

6.4 – Os autores mantêm o direito autoral da obra, concedendo à publicação Cadernos de Saúde Pública o direito de primeira publicação.

7. Agradecimentos:

7.1 – Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem coautores.

8. Referências:

8.1 – As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (por exemplo: Silva 1). As referências citadas somente em tabelas, quadros e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos Uniformes

para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos. Não serão aceitas as referências em nota de rodapé ou fim de página.

8.2 – Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

8.3 – No caso de usar algum *software* de gerenciamento de referências bibliográficas (por exemplo: EndNote), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

9. Nomenclatura:

9.1 – Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

10. Ética e integridade em pesquisa:

10.1 – A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2008 e 2013), da Associação Médica Mundial.

10.2 – Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada, informando protocolo de aprovação em Comitê de Ética quando pertinente. Essa informação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo.

10.3 – O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.

ANEXO B – Parecer de Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos (CEP - UFFS)

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RELAÇÃO ENTRE O EXAME CITOPATOLÓGICO, A INFECÇÃO PELO PAPILOMA VÍRUS HUMANO E NEOPLASIAS DO COLO DO ÚTERO

Pesquisador: GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI **Área Temática:**

Versão: 2

CAAE: 80750217.0.0000.5564

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.471.983

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo quantitativo, do tipo transversal, descritivo e analítico. O estudo será realizado de 02 de janeiro a 30 de dezembro do ano de 2018, na cidade de Passo Fundo, RS. População e amostragem: A população de estudo consiste de mulheres residentes na zona urbana, que realizaram exame preventivo (Teste de Papanicolau) nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) próximas às suas residências. Para a identificação da prevalência de alteração em exame citopatológico, serão incluídas mulheres, de qualquer idade, que realizaram o exame de 01/01/2015 a 31/12/2017. Dentre aquelas com resultado alterado, será identificada a prevalência de alteração em exame de colposcopia subsequente, realizado no Centro de Referência em Saúde da Mulher (CRSM). Dentre aquelas com resultado alterado, será identificada a prevalência de alteração em exame de biópsia subsequente. Estima-se o total de 250 pacientes para compor essa amostra. Os dados referentes aos exames de citopatológico e de colposcopia serão obtidos no CRSM. Os dados referentes ao exame de biópsia serão obtidos pelo Sistema de Informações do Câncer (SISCAN) acessado pelo Instituto de Patologia de Passo Fundo, RS. Serão excluídas mulheres cujos dados (tipos de exames realizados, bem como os resultados dos exames) de prontuários estejam incompletos. Será realizada uma

amostragem por conveniência, de forma que as pacientes selecionadas para o estudo serão aquelas atendidas no CRSM e nas UBS no período especificado.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Identificar a frequência de exames citológicos de colo de útero alterados, bem como sua relação com a infecção pelo Papiloma Vírus Humano e com as neoplasias de colo uterino.

Objetivo Secundário:

Determinar a frequência de exames citopatológicos alterados no município de Passo Fundo, RS. Verificar dentre as pacientes com alterações citológicas atendidas na atenção básica, qual é o grupo etário mais prevalente. Determinar uma correlação entre exames citopatológicos alterados e neoplasias de colo uterino. Identificar as UBS dos bairros do município de Passo Fundo mais vulneráveis à infecção pelo HPV.

Observar qual o seguimento das pacientes que apresentam o Teste de Papanicolau alterado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos deste projeto envolvem a divulgação de dados de identificação das pacientes. Para minimizar os riscos de quebra de sigilo os nomes e números de documentos de identidade das pacientes não serão divulgados em nenhum documento. Nomes e variáveis referentes a cada paciente serão substituídos por números no momento da divulgação dos resultados da pesquisa, de forma a não divulgar qualquer informação referente à amostra, que possa identificar os participantes. O arquivo contendo a planilha geral com os dados será manipulado em um único computador de uso pessoal e de responsabilidade da equipe de pesquisa. No caso de os riscos se concretizarem, ou de ocorrerem riscos não previstos em níveis acima do aceitável, o estudo será interrompido.

Benefícios:

A pesquisa trará como benefício indireto aos participantes, avaliar a frequência de exames citopatológicos alterados, bem como sua relação com as infecções pelo

Papiloma Vírus Humano, com as neoplasias de colo uterino e sua distribuição no município de Passo Fundo, RS. Dessa forma, será possível planejar e executar medidas de promoção e prevenção de saúde que mudem a incidência e o prognóstico da doença, de modo que todas as pacientes possuam uma melhor qualidade de vida.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador atendeu todas as pendências indicadas pelo CEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador atendeu todas as pendências indicadas pelo CEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador atendeu todas as pendências indicadas pelo CEP e 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. 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 publicação 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!

Página 03 de 04

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1045450.pdf	24/12/2017 11:31:56		Aceito
Outros	Carta_Pendencias.pdf	24/12/2017 11:31:23	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_completo_novo.pdf	24/12/2017 11:30:51	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Aceito
TCLE Termos de Assentimento / Justificativa de	apendiceB_termo_dispensa_TCLE_novo.pdf	24/12/2017 11:30:27	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Aceito

Ausência				
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	01/12/2017 15:22:51	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Aceito
Outros	APENDICE_A_Ficha_de_Transcricao_e_Dados.pdf	01/12/2017 15:07:30	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Aceito
Outros	Termo_de_Compromisso_para_uso_de_Dados.pdf	01/12/2017 15:04:43	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Aceito
Outros	Termo_Instituto_de_Patologia.jpeg	01/12/2017 15:02:30	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Aceito
Outros	Termo_Secretaria_Municipal_de_Saude.jpeg	01/12/2017 15:02:04	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	01/12/2017 14:52:54	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Aceito

Situação do Parecer:Aprovado**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CHAPECO, 23 de Janeiro de 2018

Assinado por:**Valéria Silvana Faganello Madureira****(Coordenador)**