



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

ELLEN ADRIANI LOPES DE OLIVEIRA

**PREVALÊNCIA DE PAPILOMA VÍRUS HUMANO POR PCR EM TEMPO REAL
EM CITOLOGIA GINECOLÓGICA E LESÕES CELULARES ASSOCIADAS**

**PASSO FUNDO/RS
2019**

ELLEN ADRIANI LOPES DE OLIVEIRA

**PREVALÊNCIA DE PAPILOMA VÍRUS HUMANO POR PCR EM TEMPO REAL
EM CITOLOGIA GINECOLÓGICA E LESÕES CELULARES ASSOCIADAS**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Medicina, apresentado como requisito para obtenção de grau em bacharel em Medicina pela Universidade Federal da Fronteira Sul.

Orientadora: MSc Daniela Augustin Silveira

Coorientador (a): Dra. Jossimara Poletini

Coorientador (a): Dr. Gustavo Olszanski Acrani

PASSO FUNDO/RS

2019

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Oliveira, Ellen Adriani Lopes de
Prevalência de Papiloma Vírus Humano Por Pcr em Tempo
Real em Citologia Ginecológica e Lesões Celulares
Associadas / Ellen Adriani Lopes de Oliveira. -- 2019.
50 f.:il.

Orientadora: Mestrado Daniela Augustin Silveira.
Co-orientadora: Doutorado Jossimara Polettini.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Medicina, Passo Fundo, RS , 2019.

1. HPV. 2. Citologia em Meio Líquido. 3. PCR. 4.
Câncer de colo de útero. I. Silveira, Daniela Augustin,
orient. II. Polettini, Jossimara, co-orient. III.
Universidade Federal da Fronteira Sul. IV. Título.

ELLEN ADRIANI LOPES DE OLIVEIRA

**PREVALÊNCIA DE PAPILOMA VÍRUS HUMANO POR PCR EM TEMPO REAL
EM CITOLOGIA GINECOLÓGICA E LESÕES CELULARES ASSOCIADAS**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em
Medicina, apresentado como requisito para obtenção de
grau em bacharel em Medicina pela Universidade
Federal da Fronteira Sul.

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

____/____/____

BANCA EXAMINADORA:

Me. Daniela Augustin Silveira - UFFS

Me. Silvane Nenê Portela

Me. Andréia Jacobo

A todos que, de alguma forma, colaboraram para que esse trabalho fosse concluído, minha eterna gratidão!

DAS UTOPIAS

Se as coisas são inatingíveis... ora!
Não é motivo para não querê-las...
Que tristes os caminhos, se não fora
A presença distante das estrelas!

Mario Quintana

RESUMO

O presente texto trata-se de um Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado como pré requisito parcial para obtenção de título de Bacharel em Medicina, na Universidade Federal da Fronteira Sul, intitulado “Prevalência de papiloma vírus humano por PCR em tempo real em citologia ginecológica e lesões celulares associadas”. Este trabalho foi elaborado pela acadêmica Ellen Adriani Lopes de Oliveira, orientado por: Daniela Augustin Silveira e coorientado por Jossimara Polettini e Gustavo Olszanski Acrani, e tem como objetivo investigar a prevalência de HPV e de lesões citológicas cervicais pré cancerígenas, bem como sua relação de causa e efeito. Além disso, tem como objetivo identificar os tipos de HPV mais recorrentes nessa população e verificar a prevalência de HPV de acordo com cada faixa etária e estado civil das pacientes. O estudo foi desenvolvido entre maio a dezembro de 2019, com coleta de dados referente aos anos de 2017 a 2018.

O volume é composto de: Projeto de Pesquisa, que foi desenvolvido no segundo semestre de 2018, no componente curricular de Pesquisa em Saúde. Adicionado a isso, o Projeto da pesquisa com um relatório das atividades realizadas no primeiro semestre do ano de 2019, nos componentes curriculares de Trabalho de Conclusão de Curso I e um artigo, no segundo semestre de 2019, no componente curricular de Trabalho de Conclusão de Curso II.

Palavras chaves: Papiloma Vírus Humano; Reação em Cadeia da Polimerase; Citologia

ABSTRACT

This paper is a Course Completion Paper presented as a partial prerequisite for obtaining a Bachelor of Medicine degree at the Universidade Federal da fronteira Sul entitled “Prevalence of human papillomavirus by real-time PCR in gynecological cytology and associated cell damage”. This work was prepared by the academic Ellen Adriani Lopes de Oliveira, directed by: Daniela Augustin Silveira and co-oriented by Jossimara Polettini and Gustavo Olszanski Acrani and aims to investigate the prevalence of HPV and precancerous cervical cytological lesions, as well as their cause and effect relationship. In addition, it aims to identify the most recurrent HPV types in this population and to verify the prevalence of HPV according to each age and marital status of the patients. The study was conducted from May to December 2019, with data collection from 2017 to 2018.

The volume consists of: Research Project, which was developed in the second semester of 2018, in the Curriculum component of Health Research. Added to this, the Research Project with a report of the activities carried out in the first semester of 2019, in the curriculum components of Course Completion Work I and an article, in the second semester of 2019, in the curriculum component of Course Completion Work II.

Keywords: Papilloma Virus Human; Polymerase Chain Reaction; Cytology

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. DESENVOLVIMENTO	9
2.1. PROJETO DE PESQUISA	9
2.1.1. Resumo	9
2.1.2. Tema	9
2.1.3. Problema	10
2.1.4. Hipóteses	10
2.1.5. Objetivos	10
2.1.6. Justificativa	10
2.1.7. Referencial teórico	10
2.1.8. Metodologia	13
2.1.8.1. Tipo de estudo	13
2.1.8.2. Local e período de realização	13
2.1.8.3. População e amostragem	13
2.1.8.4. Variáveis e instrumentos de coleta de dados	14
2.1.8.5. Logística e estudo piloto	14
2.1.8.6. Processamento, controle de qualidade e análise dos dados	14
2.1.8.7. Aspectos éticos	15
2.1.9. Recursos	16
2.1.10. Cronograma	16
2.1.11. Referências	16
2.1.12. Apêndices	19
2.2. RELATÓRIO	24
2.2.1. Apêndices	26
3. ARTIGO CIENTÍFICO	27
4. ANEXOS	38

1. INTRODUÇÃO

O câncer de colo útero está associado a infecções, em particular pelo Papilomavírus Humano (HPV). A infecção por este vírus é considerada hoje uma das mais incidentes no mundo, segundo FERLAY et al. (2015), em 2012, sua incidência era de 7,9 % na população mundial. Já no Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomez da Silva - INCA (2018), a estimativa de câncer de colo de útero é de 8,1%. Sabe-se que o tipo histológico mais comum do câncer do colo do útero é o carcinoma de células escamosas, sendo o HPV o vírus mais comumente associado a esse tipo de neoplasia. A infecção se inicia na camada basal do epitélio, em decorrência da abrasão e de micro lesões nessa região e as lesões malignas se desenvolverão após integração do genoma viral ao material genético celular (BELTRÃO et al., 2015).

Segundo o INCA, atualmente existem mais de 150 diferentes tipos de HPV, desses, pelo menos em 13 tipos considera-se uma relação direta com o desenvolvimento do câncer (oncogênicos). Dentre os HPV de alto risco oncogênico, os tipos 16 e 18 estão presentes em 70% dos casos de câncer do colo do útero. Já os HPV 6 e 11, encontrados em 90% dos condilomas genitais e papilomas laríngeos, são considerados não oncogênicos, ou seja, estão relacionados com o desenvolvimento de lesões benignas (GRAHAM, 2017).

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) é uma técnica de biologia molecular muito utilizada atualmente quando se deseja investigar a presença de microrganismos em uma determinada amostra de células. Essa técnica possui alta especificidade na busca de agentes infecciosos, uma vez que, para identificá-los nas células utiliza-se uma sequência de material genético (DNA ou RNA) marcada e correspondente ao microrganismo estudado. Atualmente, existem várias técnicas de hibridização por PCR empregadas para identificação do HPV, tais como: hibridização in situ por fluorescência (FISH), Amplificação de Sonda Multiplex Dependente de Ligadura (MLPA) e Southern Blotting (TSAKOIANNIS et al., 2017).

Apesar de o PCR possuir grande especificidade, essa técnica ainda apresenta um custo relativamente elevado para países considerados em desenvolvimento e, no Brasil, não é coberta pelo Sistema Único de Saúde. Neste, encontra-se disponível apenas o exame citopatológico, aplicado para rastreamento de alterações citológicas já instaladas no colo uterino, ao contrário do PCR, que detecta a presença do DNA viral antes mesmo que ocorra alguma alteração histológica no colo uterino.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. PROJETO DE PESQUISA

2.1.1. Resumo

A infecção pelo Papilomavirus Humano (HPV) é a principal Doença Sexualmente Transmissível de origem viral, sendo a mais prevalente no mundo. Os vírus HPV são identificados em dois principais grupos denominados de baixo risco e de alto risco oncogênico, sendo os de alto risco intimamente relacionados com o desenvolvimento de câncer cervical. O objetivo do presente projeto é, por meio de busca retrospectiva de dados, estimar os casos HPV positivos cujos resultados foram obtidos através da técnica do PCR, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018. Serão compilados os dados a partir dos registros dos exames no laboratório de patologia do Hospital São Vicente de Paulo – Passo Fundo/RS. Nestes serão buscados dados epidemiológicos, tais como a idade das pacientes, alterações citológicas e o tipo de vírus HPV mais prevalente. Espera-se que os resultados encontrados nos exames citopatológicos sejam confirmados nos exames de PCR, além disso, espera-se que seja encontrado um maior número de resultados positivos para HPV em PCR do que resultados positivos sugestivos da infecção viral em exame citopatológico.

Palavras chave: Papiloma Vírus Humano; Reação em Cadeia da Polimerase; Citologia

ABSTRACT

The Human Papillomavirus (HPV) is the most prevalent viral STD in the world, and are identified in two main groups, referred to as oncogenic low-risk and high-risk, being this closely related to the development of cervical cancer. The goal of this project is, through retrospective search data, to estimate the HPV positive cases which results were obtained by PCR technique in the period from January 2015 to December 2018. The data will be compiled from the records of the tests at the pathology laboratory of the Hospital São Vicente de Paulo - Passo Fundo/RS. The epidemiological data, such as the age of patients, cytological changes and the type of HPV virus most prevalent will be collected from the exams requisitions and result records. It is expected the confirmation of cervical carcinoma from smear exams by PCR and HPV identification, moreover, is expected to be found a higher number of HPV positive results in PCR than suggestive positive results of viral infection in cytopathological examination.

Key words: Human Papilloma Virus; Polymerase chain reaction; Cytology

2.1.2. Tema

Prevalência de infecção pelo vírus HPV, identificado por PCR em tempo real, em amostras de citologia ginecológica, sabendo-se da associação deste vírus com o desenvolvimento de lesões celulares pré cancerígenas e o câncer propriamente dito.

2.1.3. Problema

Sabendo-se que existe uma relação da infecção pelo vírus HPV e o desenvolvimento do câncer cervical, qual é a frequência de HPV positivo na população estudada?

2.1.4. Hipóteses

A prevalência de HPV é maior em mulheres em idade fértil.

Os tipos de HPV mais prevalentes na amostra são os de alto risco

Os casos HPV positivos mostrarão alterações citológicas.

2.1.5. Objetivos

2.1.5.1. Objetivo geral

Investigar a prevalência de HPV positivo e de lesões citológicas pré cancerígenas na população estudada.

2.1.5.2. Objetivo específico

Identificar os tipos de vírus HPV mais recorrentes nessa população;

Definir, dentro da população, aqueles que são portadores de HPV positivo de alto risco com alterações citológicas ou não;

Verificar diferenças de prevalência de HPV de acordo com a faixa etária e estado civil das pacientes.

2.1.6. Justificativa

É conhecida a relação do HPV com o desenvolvimento de câncer cervical, com destaque para os genótipos de alto risco. Na região de Passo Fundo, a detecção do DNA de HPV é realizada através da técnica molecular de PCR a partir da citologia em meio líquido há mais de dez anos. Apesar desta técnica estar disponível apenas nas redes especializadas de saúde e não ser ofertada pelo Sistema Único de Saúde, detectar a prevalência de pacientes HPV positivos diferenciando os genótipos de HPV torna-se de extrema importância para estimar a frequência de casos HPV de alto risco nessa população.

A partir dos dados compilados, será possível obter um perfil epidemiológico da infecção viral nas mulheres, buscar-se-á também a presença de alterações citológicas identificados no exame citopatológico e, com isso, programar melhores formas de seguimento dessas pacientes.

2.1.7. Referencial Teórico

Colo do útero e infecção pelo Papilomavirus Humano (HPV)

O epitélio do colo uterino é dividido em duas porções: uma mais externa, a ectocérvice (revestida por epitélio escamoso estratificado não queratinizado) e uma porção mais interna, a endocérvice (revestida por epitélio glandular simples). Entre as duas porções existe uma área

de junção desses dois epitélios denominada junção escamo-colunar, local de maior incidência de alterações que acometem o colo uterino, dentre elas o câncer de colo do útero (JUNQUEIRA et al, 2017).

O tipo histológico mais comum do câncer do colo do útero é o carcinoma de células escamosas, originado no epitélio escamoso estratificado, sendo o HPV o vírus mais comumente associado a esse tipo de carcinoma. Em revisão recente, Beltrão et al. (2015) explica que a infecção se inicia na camada basal do epitélio, em decorrência da abrasão e de micro lesões nessa região e as lesões malignas se desenvolverão após integração do genoma viral ao material genético celular.

O Papiloma Vírus Humano pertence à família Papoviridae – Gênero Papillomavirus. Apresenta um genoma de aproximadamente 8.000 pares de base nitrogenadas de DNA dupla fita e circular. O vírus possui simetria icosaédrica e é envelopado (PEREIRA et al., 2011). Segundo o INCA, existem hoje mais de 150 diferentes tipos de HPV, desses, pelo menos 13 tem sido considerados estarem relacionados com o desenvolvimento do câncer (oncogênicos). Dentre os HPV de alto risco oncogênico, os tipos 16 e 18 estão presentes em 70% dos casos de câncer do colo do útero. Estes vírus, em particular, possuem dois genes que codificam proteínas oncogênicas: proteína E6 e E7. Tais proteínas tem a função de inativar as proteínas de supressão tumoral p53 e RB, respectivamente. Desse modo, quando os supressores tumorais são inativados, as células tumorais podem se replicar sem nenhuma interferência. Além disso, o HPV age em consonância com fatores pessoais e ambientais, dos quais se destacam o tabagismo, infecções microbianas coexistentes, deficiências nutricionais, e alterações hormonais e fatores genéticos predisponentes (GOODMAN, 2015).

A infecção por HPV é a Doença Sexualmente Transmissível (DST) mais prevalente atualmente, e, neste contexto, o Brasil é um dos países com maior prevalência, sendo estimados de 3 a 6 milhões de brasileiros com vida sexual ativa infectados por HPV (LIPPMAN et al., 2010). O rastreamento de lesões celulares induzidas pelo HPV no Brasil através do exame preventivo de Papanicolau. Desde a introdução deste, houve uma grande redução da mortalidade desencadeada por neoplasias do colo uterino, no entanto, os índices de mortalidade continuam muito altos (MAZA; GAGE, 2017).

Nesse contexto, faz-se cada vez mais necessário repensar meios e formas de detectar o mais precocemente possível tal patógeno e assim, dar início ao acompanhamento dessas pacientes. Nesse sentido, há uma diferença entre o exame histopatológico e o teste molecular por PCR, pois o exame histopatológico permite a visualização de alterações teciduais (hiperplasia, hiperqueratose e coilocitose) causadas pela infecção do vírus, no entanto não

permite sua detecção. Já os testes moleculares podem comprovar a presença e fazer a identificação do DNA viral (DILLNER et al., 2008; ISIDEAN et al., 2016; OGILVIE et al., 2018). Assim, o teste de diagnóstico de HPV por PCR associado à citologia melhora a eficácia do rastreio, encontrando-se sensibilidade de Papanicolaou combinado com teste de DNA-HPV de 93,3% e valor preditivo negativo de 98,8% (ZEFERINO et al., 2018).

Detecção molecular do HPV

A citologia convencional, que apresenta alta sensibilidade e baixo custo, apresenta como ponto negativo o fato de muitas amostras não apresentarem representatividade de células endocervicais, que são os alvos das infecções pelo Papilomavirus, apresentando assim, especificidade reduzida além de menor concordância cito-histológica (STABILE et al., 2012). Além disso, a pesquisa de outros agentes não pode ser realizada uma vez que o conteúdo coletado é descartado após disposição na lâmina. A realização de citologia em meio líquido possibilita rastreio da positividade molecular de HPV, o que tem sido demonstrado ser um método mais eficiente no rastreio e acompanhamento da evolução da infecção viral comparado à citologia isolada (OGILVIE et al., 2018; TOTA et al., 2017).

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) é uma técnica de biologia molecular muito utilizada atualmente, quando se deseja investigar a presença de microrganismos em uma determinada amostra de células. Essa técnica possui alta especificidade na busca de agentes infecciosos, uma vez que, para identificá-los nas células utiliza-se uma sequência de material genético (DNA ou RNA) específico e correspondente do microrganismo estudado. Atualmente, existem várias técnicas de hibridização por PCR para identificação do HPV, tais como: hibridização in situ por fluorescência (FISH), Amplificação de Sonda Multiplex Dependente de Ligadura (MLPA) e Southern Blotting (TSAKOGIANNIS et al., 2017)

A técnica do PCR consiste em: primeiramente, deve-se proceder à extração do material genético das células a serem investigadas. Depois, extrair o DNA e adicionar uma mistura (pré-mix) que contém os desoxirribonucleotídeos trifosfatos (dATP, dCPT, dGTP, dTTP), os primers (sequências de material genético complementar ao do agente infeccioso estudado), a enzima DNA polimerase e uma solução tampão. Toda essa mistura é encaminhada ao termociclador, que faz ciclos de temperatura preestabelecidos com tempos exatos específicos para cada etapa da reação (desnaturação, anelamento, extensão). (PEREIRA et al., 2011)

Os testes comerciais de detecção de HPV utilizados atualmente empregam a técnica de PCR em tempo real. A técnica consiste na utilização de primers e sondas marcados com substâncias fluorescentes que são captadas automaticamente ao passo que a amplificação do DNA ocorre durante a técnica de PCR.

Nas últimas duas décadas, a técnica de PCR em tempo real mostrou-se aplicável à detecção do HPV pois é uma técnica que facilita a quantificação da carga viral, detecção do estado físico do DNA de HPV (integrado ao genoma da célula hospedeira ou não) e, principalmente, a identificação genotípica com alta sensibilidade (LAGHEDEN et al., 2018; MOBERG; GUSTAVSSON; GYLLENSTEN, 2003; YOSHIDA et al., 2008). Desde então, inúmeros estudos têm empregado a PCR em tempo real para o diagnóstico de HPV e tal técnica é aprovada pelo US Food and Drug Administration (FDA) para detecção comercial de rotina.

Dentre os testes disponíveis, está o sistema HPV Cobas 4800® (Roche Diagnostics), baseado na PCR em tempo real, o qual pode distinguir os HPVs 16/18 de outros tipos oncogênicos. Como esses tipos virais são os mais prevalentes nos casos de carcinoma cervical no mundo, como evidenciado em revisão sistemática recente da Cochrane Library (KOLIOPOULOS et al., 2017), o teste descrito tem sido empregado também como método diagnóstico no Brasil. Alguns sistemas de saúde privados disponibilizam tal exame, e as informações decorrentes da prevalência da positividade de HPV em lesões malignas na população atendida nesses sistemas poderá ser subsídio para o entendimento das infecções em locais específicos, como nas mulheres atendidas na cidade e região de Passo Fundo, RS.

Dessa forma, o presente estudo gerará conhecimento da epidemiologia viral e trará informações sobre a importância do benefício de tal rastreio. Espera-se também que o estudo seja subsídio para que, futuramente, tal exame seja também acessível às mulheres atendidas na Rede básica de Saúde, que possam assim ser beneficiadas sobre os métodos de rastreio molecular e acompanhamento quanto às lesões cervicais.

2.1.8. Metodologia

2.1.8.1. Tipo de Estudo

Estudo quantitativo, observacional, transversal, descritivo e analítico.

2.1.8.2. Local e Período de Realização

O estudo será realizado durante o período de janeiro a dezembro de 2019 no Laboratório de Patologia do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP) em Passo Fundo - RS.

2.1.8.3. População e Amostragem

Será realizada uma amostragem não probabilística, selecionada por conveniência, incluindo pacientes mulheres adultas submetidas à citologia ginecológica em meio líquido e exame molecular (PCR em tempo real) para pesquisa de HPV, cujos exames foram encaminhados ao Laboratório de Patologia do HSVP no período de 01 de janeiro de 2015 a 30 de dezembro de 2018. Estima-se que sejam incluídas 4000 pacientes no estudo, dado este baseado no fluxo anual de exames do laboratório.

Critérios de inclusão: todas as mulheres cuja a amostra citológica foi encaminhada para o setor de patologia do Hospital São Vicente de Paulo, para a pesquisa HPV através de PCR e citologia ginecológica.

Serão considerados critérios de exclusão: qualquer dado incompleto nos pedidos e no sistema de laudos dos exames de citologia ginecológica e de PCR.

2.1.8.4. Variáveis e instrumentos de coleta de dados

Serão consideradas variáveis quantitativas dependentes: positividade para HPV e alterações citopatológicas. Serão consideradas variáveis quantitativas independentes: idade e estado civil.

Os dados serão coletados através do cadastro das pacientes no sistema e dos laudos dos exames de citologia ginecológica em meio líquido e exame molecular (PCR em tempo real) para pesquisa de HPV.

2.1.8.5. Logística

O estudo será programado com antecedência, para uma melhor logística e para evitar atrasos na coleta de dados. A coleta, análise e processamento dos dados cadastrados no sistema e nos livros de registro de exames do Laboratório de Patologia do Hospital São Vicente de Paulo será realizada quinzenalmente, após aprovação da Comissão de Pesquisa e Pós-Graduação do HSVP e do Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS e cessará em dezembro de 2019. A acadêmica da equipe de pesquisa se deslocará ao laboratório de análise nas segundas-feiras, quinzenalmente, das 8:30 às 12:00 horas, horário este em que haverá um computador disponível para o uso da acadêmica, a qual receberá uma senha de acesso ao sistema disponibilizada pela Dra Daniela Augustin Silveira. Neste período, a mesma ficará no laboratório de patologia para a codificação dos dados obtidos no prontuário para a ficha de transcrição, conforme Apêndice 1. A passagem de dados da ficha de transcrição para planilha eletrônica, com o intuito de compilar dados de aproximadamente 400 pacientes a cada quinzena, será baseada no fluxo anual de exames do laboratório.

2.1.8.6. Processamento, controle de qualidade e análise dos dados

Os dados obtidos nos livros de registros do laboratório de patologia serão duplamente digitados, para aumentar a precisão do estudo, em banco de dados criado no programa Epidata versão 3.1 (distribuição livre). A análise estatística se dará no programa de análises estatísticas PSPP (distribuição livre) e compreenderá a média e desvio padrão das variáveis numéricas e distribuição de frequências, absoluta e relativa, das variáveis categóricas. A partir disso, será possível identificar os tipos de vírus HPV mais recorrentes nessa população, definir, dentro da população, aqueles que são portadores de HPV positivo de alto risco com alterações citológicas

ou não. As prevalências de HPV de acordo com a faixa etária e estado civil serão analisadas pelo teste de χ^2 e a análise estatística dos dados será realizada de acordo com os pressupostos determinados pelos resultados e o nível de significância adotado será de 5%.

2.1.8.7. Aspectos éticos

Em relação aos aspectos éticos o presente estudo será submetido primeiramente ao Comissão de Pesquisa e Pós-Graduação do HSVP e após aprovação, será enviado para avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Todos os preceitos éticos estabelecidos serão respeitados zelando pela legitimidade, privacidade e sigilo das informações, quando necessárias, tornando os resultados desta pesquisa públicos.

Presente no Apêndice 2, está o termo de concordância do Hospital São Vicente de Paulo, no qual será realizada a pesquisa. Além disso, anexado no Apêndice 3 está a solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) necessário visto que o estudo é baseado em dados de prontuários eletrônicos, os pacientes não são acompanhados regularmente pelo hospital, alguns foram à óbito, e muitos pacientes são procedentes de outras cidades. No Apêndice 4 está o termo de compromisso para uso de dados em arquivo, necessário para afirmar o comprometimento da equipe em preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados.

Como a equipe terá acesso aos dados em cadastro eletrônico, existe o risco de o paciente ter seus dados de identificação revelados. Para que este risco seja minimizado, o nome será substituído pelo número. No caso do risco ocorrer, a atividade desenvolvida será interrompida. Os dados computados serão armazenados por um período de cinco anos.

Não há benefícios diretos aos participantes da pesquisa, pois já foram submetidos ao tratamento. Entretanto, a pesquisa poderá ter como benefício indireto o favorecimento dos profissionais da saúde na busca de planos de ação relacionados a essas enfermidades, além de possibilitar um melhor conhecimento destas, levando a um impacto positivo no modo como os pacientes portadores de doenças cirúrgicas pulmonares serão clinicamente tratados e diagnosticados.

O presente trabalho, escrito pelas normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), possui todas as autorias das citações referenciadas conforme a lei 9610 que rege a questão dos direitos autorais vigente no Brasil com objetivo de evitar plágio.

2.1.9. Recursos

Itens de Custeio/Materiais de Consumo	Quantidade	Valor Unitário(R\$)	Valor total (R\$)	Especificação
Folhas A4	2000	25,00	100,00	-
Cartucho de tinta	1	120,00	120,00	Preto
TOTAL DO ORÇAMENTO			220,00	

As despesas serão custeadas pela equipe de pesquisa.

2.1.10. Cronograma

Cronograma para o ano de 2018 e de 2019:

Atividades	2019											
	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Leitura da bibliografia	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Coleta de dados				X	X	X						
Envio do relatório parcial ao CEP						X						
Processamento dos dados						X	X	X				
Análise dos dados								X	X	X		
Envio do relatório final ao CEP											X	
Publicação dos dados obtidos												X

2.1.11 Referências

BELTRÃO, M. et al. Site of infections associated with human papillomavirus. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 291, n. 3, p. 481–491, 2015.

DILLNER, J. et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. **BMJ**, 2008.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359–E386,

2015.

GOODMAN, A. HPV testing as a screen for cervical cancer. **BMJ (Online)**, v. 350, p. 1–11, 2015.

GRAHAM, S. V. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. **Clinical Science**, v. 131, n. 17, p. 2201–2221, 2017.

Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. HPV e Câncer. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/hpv-cancer-perguntas-mais-frequentes> acesso em 28.09.2018.

ISIDEAN, S. D. et al. Human papillomavirus testing versus cytology in primary cervical cancer screening: End-of-study and extended follow-up results from the Canadian cervical cancer screening trial. **International Journal of Cancer**, v. 139, n. 11, p. 2456–2466, 2016.

KOLIOPOULOS, G. et al. **Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017.

LAGHEDEN, C. et al. Nationwide comprehensive human papillomavirus (HPV) genotyping of invasive cervical cancer. **British Journal of Cancer**, v. 118, n. 10, p. 1377–1381, 2018.

LIPPMAN, S. A. et al. Prevalence, distribution and correlates of endocervical human papillomavirus types in Brazilian women. **International Journal of STD and AIDS**, 2010.

MAZA, M.; GAGE, J. C. Considerations for HPV primary screening in lower-middle income countries. **Preventive Medicine**, 2017.

MOBERG, M.; GUSTAVSSON, I.; GYLLENSTEN, U. Real-Time PCR-Based System for Simultaneous Quantification of Human Papillomavirus Types Associated with High Risk of Cervical Cancer. **Society**, v. 41, n. 7, p. 3221–3228, 2003.

OGILVIE, G. S. et al. Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: The HPV FOCAL randomized clinical trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 320, n. 1, p. 43–52, 2018.

PEREIRA, G. et al. *Biologia Molecular E Manifestações Clínicas * Clinical Manifestations*. **An Bras Dermatol**, v. 86, n. 2, p. 306–317, 2011.

STABILE, S. A. B. et al. Estudo comparativo dos resultados obtidos pela citologia oncológica

cérvico-vaginal convencional e pela citologia em meio líquido. **Rev Einstein**, v. 10, n. 69, p. 466–472, 2012.

TOTA, J. E. et al. Approaches for triaging women who test positive for human papillomavirus in cervical cancer screening. **Preventive Medicine**, v. 98, p. 15–20, 2017.

TSAKOIANNIS, D. et al. Molecular approaches for HPV genotyping and HPV-DNA physical status. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, v. 19, p. 1–20, 2017.

YOSHIDA, T. et al. Quantitative real-time polymerase chain reaction analysis of the type distribution, viral load, and physical status of human papillomavirus in liquid-based cytology samples from cervical lesions. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 18, n. 1, p. 121–127, 2008.

ZEFERINO, L. C. et al. Guidelines for HPV-DNA Testing for Cervical Cancer Screening in Brazil. **Rev Bras Ginecol Obste**, v. 40, p. 360–368, 2018.

2.1.12. Apêndices

APÊNDICE 1 – FICHA DE TRANSCRIÇÃO

Pesquisador Responsável: Prof^a. Me. Daniela Augustin Silveira

Contatos: telefone (54) 9113-7893 – email: danielasilveira@gmail.com

Número do formulário	nform ____
SITUAÇÃO DEMOGRÁFICA	
1. Número do atendimento:	natend _____
2. Data do exame PCR	dataent ____/____/____
3. Estado civil: (1) Casado (2) Solteiro (3) Divorciado (4) Viúvo (5) outros	taciv __
4. Idade na data do exame:	idad __ __
SITUAÇÃO CLÍNICA	
5. resultado do PCR para HPV: (1) positivo (2) negativo (3) indeterminado	PCR__
6. tipo de HPV: (1) 16 (2) 18 (3) outros	Tipo HPV__
7. alteração no exame citopatológico (1) sim (2) não	Citopat__
8. grau de alteração (1) NIC 1 (2) NIC 2 (3) NIC 3 (4) NIC 4	NIC _

APÊNDICE 2 - TERMO DE CONCORDÂNCIA DO HOSPITAL SÃO VICENTE DE PAULO

HOSPITAL SÃO VICENTE DE PAULO



Passo Fundo, 08 de fevereiro de 2019.

Parecer

Autor(a): Ellen Adriani Lopes de Oliveira

Orientador(a): Dra. Danicla Augustin Silveira

Responsável HSVP: Dra. Daniela Augustin Silveira

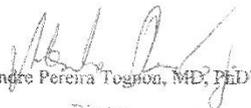
Caros Pesquisadores,

A Comissão de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital São Vicente de Paulo analisou seu projeto intitulado: **“Prevalência de Papiloma Vírus Humano por PCR em tempo real em Citologia Ginecológica e lesões celulares associadas”** e aprovou o estudo.

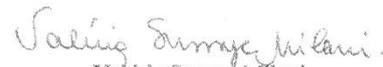
Queremos lembrar da necessidade de o pesquisador e o responsável junto à instituição manterem o Instituto de Educação Ensino e Pesquisa do Hospital São Vicente de Paulo atualizado sobre o desenvolvimento do projeto dentro do Hospital, informando sobre a aprovação na Plataforma Brasil e também sobre publicações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

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

Atenciosamente,


Alexandre Pereira Tognon, MD, PhD
Diretor

Instituto de Educação Ensino e Pesquisa
Hospital São Vicente de Paulo


Valéria Sumyze Milani

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

**APÊNDICE 3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)
SOLICITAÇÃO DE DISPENSA**

**PREVALÊNCIA DE PAPILOMA VÍRUS HUMANO IDENTIFICADO POR PCR EM
TEMPO REAL EM AMOSTRAS DE CITOLOGIA GINECOLÓGICA**

Esta pesquisa será desenvolvida por Ellen Adriani Lopes de Oliveira, discente de Graduação em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus de Passo Fundo, sob orientação da Professora Me. Daniela Augustin Silveira.

O objetivo central do estudo é, por meio de busca retrospectiva de dados, estimar os casos HPV positivos cujos resultados foram obtidos através da técnica do PCR, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018. Serão compilados os dados a partir dos registros dos exames no laboratório de patologia do Hospital São Vicente de Paulo – Passo Fundo/RS. Nestes serão buscados dados epidemiológicos, tais como a idade das pacientes, alterações citológicas e o tipo de vírus HPV mais prevalentes. Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações obtidas. Como a equipe terá acesso aos dados em prontuário eletrônico, existe o risco de o paciente ter sua identidade revelada. Para que este risco seja minimizado, o nome será substituído pelo número.

Não há benefícios diretos aos participantes da pesquisa, pois já foram submetidos ao tratamento. Entretanto, a pesquisa poderá ter como benefício indireto o favorecimento dos profissionais da saúde na busca de planos de ação relacionados a essas enfermidades, além de possibilitar um melhor conhecimento destas, levando a um impacto positivo no modo como os pacientes portadores de doenças cirúrgicas respiratórias serão clinicamente tratados e diagnosticados. Além disso, os resultados serão divulgados em eventos e/ou publicações científicas mantendo o sigilo dos dados pessoais.

As informações serão utilizadas para realização de um estudo quantitativo, observacional, transversal, descritivo e analítico com intuito de análise e percepção de dados obtidos em prontuário eletrônico. Os dados serão obtidos por meio do preenchimento de uma ficha de transcrição, que objetiva reunir dados sociodemográficos, de saúde e aspectos clínicos da doença. Enfatiza-se que a coleta de dados iniciará somente com a ciência e concordância do hospital e aprovação do protocolo de pesquisa e do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFFS, conforme Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). 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, pois o estudo é baseado em dados de prontuários eletrônicos, os pacientes não são acompanhados regularmente pelo hospital. Ainda, alguns pacientes são procedentes de outros locais, visto que a instituição é referência para os 62 municípios que compõem a 6ª Coordenadoria Regional de Saúde.

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, pois o estudo é baseado em dados de prontuários eletrônicos, os pacientes não são acompanhados regularmente pelo hospital. Ainda, alguns pacientes são procedentes de outros locais, visto que a instituição é referência para os 62 municípios que compõem a 6ª Coordenadoria Regional de Saúde.

Passo Fundo, _____ de _____ de 2018

Prof^a. Me. Daniela Augustin Silveira

APÊNDICE 4

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

TERMO DE COMPROMISSO PARA USO DE DADOS EM ARQUIVO

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DE REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE - PAPILOMA VÍRUS HUMANO POSITIVO EM AMOSTRAS DE CITOLOGIA GINECOLÓGICA

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

- 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.

Ellen Adriani Lopes de Oliveira

Prof^ª. Me. Daniela Augustin Silveira

Dra. Jossimara Polettini

Dr. Gustavo Olszanski Acrani

Passo Fundo, 05 de outubro de 2018.

2.2. RELATÓRIO DE PESQUISA

O projeto de pesquisa foi elaborado na disciplina de Pesquisa em Saúde no período de junho a novembro de 2018, e enviado ao Comitê de Pesquisa do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP) para obtenção do Termo de Ciência, cujo retorno após apreciação foi emitido no dia 08 de fevereiro de 2019. A partir disso, fez-se a submissão do projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul, via Plataforma Brasil, no dia 19 de fevereiro de 2019. O parecer do colegiado foi emitido dia 11 de março de 2019 com algumas pendências, as quais foram devidamente corrigidas e respondidas, obtendo-se assim o parecer de aprovação em maio de 2019. A partir dessa data, foi iniciada a coleta de dados. Até o momento, foram feitas cinco visitas ao Laboratório de Patologia e Biblioteca do HSVP para coleta dos dados e visitados 2331 prontuários. Devido à falta de dados das variáveis a serem incluídas no estudo, tais como a realização de apenas um dos exames de detecção do HPV e características da paciente, apenas 1107 casos foram incluídos na pesquisa.

Foram detectadas algumas dificuldades na coleta dos prontuários devido à quantidade de informações encontradas em cada exame. Na maior parte destes, encontravam-se vários resultados de exames, não apenas os que esta pesquisa analisa. Por tal motivo, a pesquisa tornou-se mais demorada que o previsto. A partir disso, foi decidido que apenas os prontuários dos anos de 2017 a 2018 seriam coletados.

Na coleta dos dados, observou-se a necessidade de modificar a ficha de transcrição a fim de juntar os dados das pacientes que repetiram os exames PCR e citopatológico nos dois anos (2018 e 2019), de modo a evitar variável de confusão para a prevalência de HPV na população estudada. Dessa forma, foram incluídas na ficha de transcrição as variáveis: 9. Exame de seguimento; 10. Resultado do PCR para HPV; 11. tipo de HPV; 12. alteração no exame citopatológico; 13. grau de alteração. Ainda na ficha de coleta, foram feitas modificações para facilitar a transferência de tais dados para os sistemas utilizado para analisá-los (conforme Apêndice 1).

A coleta foi finalizada em Julho, a partir disso, iniciou-se a análise e processamento dos dados. Os dados obtidos nos livros de registros do laboratório de patologia foram duplamente digitados em banco de dados criado no programa Epidata versão 3.1 (distribuição livre).

Para melhor visualização das tabelas, as variáveis “idade”, “estado civil” e “grau de alteração” foram rearranjadas em grupos: a variável “idade” foi dividida em três grupos: < 25 anos; 25 a 64 anos; \geq 65 anos; a variável “estado civil” foi rearranjada em: com companheiro e sem companheiro; a variável “grau de alteração” foi agrupada em: Lesão Intraepitelial de Baixo Grau (LIEBG) e Lesão Intraepitelial da Alto Grau (LIEAG).

A análise estatística foi realizada em planilha eletrônica. Com os resultados, deu-se início à elaboração do artigo, cuja revista escolhida para publicação foi a Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetrícia (RBGO).

2.2.1. Apêndices

APÊNDICE 1 – FICHA DE TRANSCRIÇÃO

Pesquisador Responsável: Prof^a. Me. Daniela Augustin Silveira

Contatos: telefone (54) 9113-7893 – email: danielasilveira@gmail.com

Número do formulário	Nform ____
SITUAÇÃO DEMOGRÁFICA	
1. Número do atendimento:	Natend _____
2. Data do exame PCR	dataent ____/____
3. Estado civil: (1) Casado (2) Solteiro (3) Divorciado (4) Viúvo (5) outros	taciv __
4. Idade na data do exame:	idad __ __
SITUAÇÃO CLÍNICA	
5. resultado do PCR para HPV: (1) positivo (0) negativo (3) inconclusivo	PCR__
6. tipo de HPV: (1) alto risco (2) baixo risco (3) alto e baixo risco	tipohpv__
7. alteração no exame citopatológico (1) sim (0) não (3) inconclusivo	Citopat__
8. grau de alteração (1) NIC 1 (2) NIC 2 (3) NIC 3 (4) Atipias de significado indeterminado (0) ausência de alteração	nic _
9. exame de seguimento (1) sim (0) não	Seguim__
10. resultado do PCR para HPV: (1) positivo (0) negativo (3) inconclusivo	PCR2__
11. tipo de HPV: (1) alto risco (2) baixo risco (3) alto e baixo risco	TipoHPV2__
12. alteração no exame citopatológico (1) sim (0) não (3) inconclusivo	Citopat2__
13. grau de alteração (1) NIC 1 (2) NIC 2 (3) NIC 3 (4) Atipias de significado indeterminado (0) ausência de alteração	NIC2 _

3. ARTIGO CIENTÍFICO

Prevalência De Papiloma Vírus Humano Em Citologia Ginecológica Detectadas por PCR em Tempo Real e Lesões Celulares Associadas

Prevalence Of Human Papillomavirus In Gynecological Cytology By Real Time PCR And Associated Cellular Lesion

Ellen Adriani L. de Oliveira¹, Jossimara Polettini², Gustavo Olszanski Acrani², Daniela Augustin Silveira².

¹Acadêmica de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, Campus Passo Fundo, RS.

² Docentes da Universidade Federal da Fronteira Sul, Campus Passo Fundo, RS.

Autor correspondente:

Daniela Augustin Silveira

Rua Capitão Araújo, 20, Centro, CEP 99010-200, Passo Fundo, RS.

danausilveira@gmail.com

*Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Resumo

Introdução: A infecção pelo Papilomavirus Humano (HPV) é a principal Infecção Sexualmente Transmissível (IST) de origem viral, sendo a mais prevalente no mundo. Os vírus HPV são identificados em dois principais grupos denominados de baixo risco e de alto risco oncogênico, sendo os de alto risco intimamente relacionados com o desenvolvimento de câncer cervical. **Objetivos:** O objetivo do estudo foi, por meio de busca retrospectiva de dados, determinar os casos HPV positivos de amostras citológicas cérvicovaginais em meio líquido, cujos resultados foram obtidos através da técnica do PCR em tempo real, **Métodos:** Os dados epidemiológicos, alterações citológicas, a positividade e o tipo de vírus HPV foram coletados dos registros dos exames no laboratório de patologia do Hospital São Vicente de Paulo – Passo Fundo/RS realizados no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2018. A relação entre idade, estado civil e resultado de PCR, assim como a relação com alterações citológicas foram avaliadas pelo teste do chi-quadrado e o nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** Foram incluídos no estudo um total de 1107 casos. No que compete à caracterização sociodemográfica da população estudada, observou-se o predomínio de pacientes com idade entre 25 a 64 anos (78,7%) e sem companheiro (56,7%). Além disso, alterações citopatológicas foram encontradas em 7,4% (n=83) das amostras e um total de 25,7% das amostras estudadas foram consideradas positivas para HPV. A relação entre os exames PCR e citopatológico demonstrou que 77 (92,8%) das pacientes apresentavam HPV positivo e alteração cervical concomitantemente, considerando os resultados de exame único de cada uma das pacientes. **Discussão:** Considerando a população estudada e a metodologia empregada, os dados do presente estudo reforçam a associação de presença de HPV e alterações celulares cervicais além de demonstrarem que mesmo na ausência de alteração citológica, existe positividade de HPV, o que deve ser considerado para o prognóstico de tais pacientes, e assim, um melhor acompanhamento e conduta preventiva.

Palavras chave: Papiloma Vírus Humano; Reação em Cadeia da Polimerase; Citologia

Introdução

O câncer de colo do útero está associado a infecções, em particular pelo Papilomavírus Humano (HPV). A infecção por este vírus é considerada hoje uma das mais incidentes no mundo com uma incidência em torno de 7,9 % na população mundial¹. No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomez da Silva - INCA (2018), a estimativa de

câncer de colo do útero é de 8,1%. Sabe-se que o tipo histológico mais comum desse câncer é o carcinoma de células escamosas, sendo o HPV o vírus mais comumente associado a esse tipo de neoplasia².

Existem mais de 150 diferentes tipos de HPV já descritos, e desses, pelo menos 13 tipos apresentam relação direta com o desenvolvimento do câncer (oncogênicos). Dentre os HPV de alto risco oncogênico, os tipos 16 e 18 estão presentes em 70% dos casos de câncer do colo do útero. Já os HPVs 6 e 11, encontrados em 90% dos condilomas genitais e papilomas laríngeos, são considerados não oncogênicos, ou seja, estão relacionados com o desenvolvimento de lesões benignas^{3,4}.

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) é uma técnica de biologia molecular muito utilizada atualmente quando se deseja investigar a presença de microrganismos em uma determinada amostra de células. Essa técnica possui alta especificidade na busca de agentes infecciosos, uma vez que, para identificá-los nas amostras biológicas utiliza-se uma sequência de material genético (DNA ou RNA) específica ao microrganismo estudado⁵.

Apesar da pesquisa de HPV por PCR possuir grande especificidade, essa técnica ainda apresenta um custo relativamente elevado para países considerados em desenvolvimento e, no Brasil, não é coberta pelo Sistema Único de Saúde. Neste, encontra-se disponível apenas o exame citopatológico, aplicado para rastreamento de alterações citológicas já instaladas no colo uterino, ao contrário do PCR, que detecta a presença do DNA viral antes mesmo que ocorra alguma alteração cito ou histológica no colo uterino. No entanto, o sistema de saúde privado oferece essa ferramenta ao público assistido.

O objetivo deste trabalho foi, por meio de busca retrospectiva de dados, determinar os casos HPV positivos em amostras de citologia líquida, cujos resultados foram obtidos através da técnica de PCR em tempo real e relaciona a positividade e tipagem viral com dados sociodemográficos e lesões citológicas pré-malignas.

Metodologia

Trata-se de um estudo transversal, realizado no Laboratório de Patologia do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP) em Passo Fundo - RS. Foi realizada uma amostragem não probabilística, incluindo pacientes mulheres adultas submetidas à citologia ginecológica em meio líquido e exame molecular (PCR em tempo real) para pesquisa de HPV, cujos exames foram encaminhados ao Laboratório de Patologia do HSVP no período de 01 de janeiro de 2017 a 30 de dezembro de 2018.

Os critérios de inclusão foram: todas as mulheres cuja a amostra citológica foi encaminhada para o setor de patologia do Hospital São Vicente de Paulo, para a pesquisa HPV através de PCR e citologia ginecológica. Foram excluídos os casos com dados incompletos nos pedidos e no sistema de laudos dos exames de citologia ginecológica e de PCR. Considerou-se variáveis quantitativas dependentes: positividade para HPV e alterações citopatológicas e variáveis quantitativas independentes: idade e estado civil.

Os dados foram coletados através do cadastro das pacientes no sistema e dos laudos dos exames de citologia ginecológica em meio líquido, avaliados de acordo com a nomenclatura brasileira para laudos cervicais, adaptada do Sistema de Bethesda de 2001, (BRASIL, 2006), e exame molecular através da técnica comercial de PCR em tempo real pelo sistema Cobas 4800 (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) para pesquisa de HPV.

Em relação aos aspectos éticos, o estudo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Pós-Graduação do HSVP e pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), sob protocolo 08829619.3.0000.5564.

Os dados obtidos nos livros de registros do laboratório de patologia foram duplamente digitados em banco de dados criado no programa Epidata versão 3.1 (distribuição livre). Os dados referentes à idade e estado civil, prevalência de positividade de HPV e de alterações citopatológicas são apresentados na forma descritiva. Os dados de relação entre variáveis idade, estado civil e resultado de PCR, assim como a relação com alterações citológicas foram avaliadas pelo teste do chi-quadrado, utilizando-se o *software GraphPad Prism*, versão 6.0 e o nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

Foram incluídos no estudo todos os exames citopatológicos em meio líquido com resultado de pesquisa para HPV dos anos de 2017 e 2018, obtendo-se um total de 1107 casos. No que compete à caracterização sociodemográfica da população estudada, observou-se o predomínio de pacientes com idade entre 25 a 64 anos (78,7%) e sem companheiro (56,7%) (Tabela 1). Além disso, alterações citopatológicas foram encontradas em 7,4% (n=83) das amostras, sendo que as mais frequentes foram lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG), em 6,6% dos casos (n=73), seguido de lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG), em 1,3% dos casos (n=14). Apenas um caso foi identificado como ASCUS (atipias de células escamosas de significado indeterminado). Um total de 25,7% das amostras estudadas foram consideradas

positivas para HPV pelo método de Reação em cadeia da polimerase (PCR). Os tipos virais identificados estão apresentados na Figura 1. Do total de pacientes estudadas, 87 realizaram seguimento com exame adicional. Nessa subpopulação, observamos que 16 (18,4%) pacientes apresentaram HPV positivo em ambos os exames e essa mesma porcentagem foi observada para os casos negativos que positivaram no segundo exame. Por outro lado, em 12 casos observou-se *clearance* viral no segundo exame.

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica de mulheres atendidas em clínicas ginecológicas privadas para realização do exame ginecológico preventivo em Passo Fundo, RS, nos anos de 2017 e 2018 (n = 1107).

Variáveis	n (%)
Idade	
< 25 anos	215 (19,4)
25 – 64 anos	871 (78,7)
≥ 65 anos	21 (1,9)
Estado civil	
Com companheiro	479 (43,3)
Sem companheiro	628 (56,7)

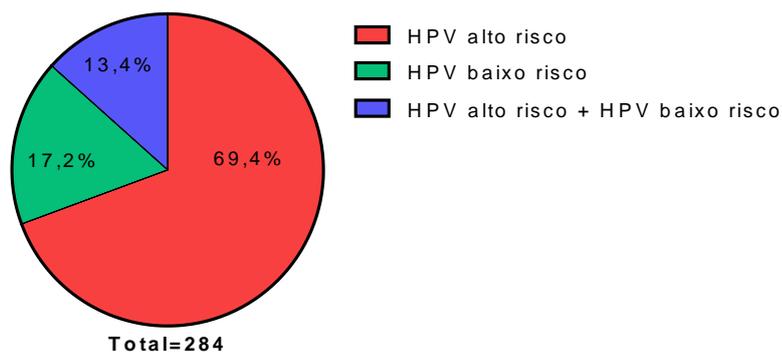


Figura 1. Diagrama circular demonstrando a frequência dos tipos de HPV detectados em amostras cervicais de mulheres atendidas em clínicas ginecológicas privadas para realização do exame ginecológico preventivo em Passo Fundo, RS, nos anos de 2017 e 2018 (n = 1107).

Foi observada uma diferença estatística significativa na distribuição das frequências dos resultados positivos de PCR para HPV com estado civil ($p < 0,001$) e idade ($p < 0,001$), assim como para o resultado do exame citopatológico com o estado civil ($p = 0,003$) e idade ($p < 0,001$), sugerindo uma relação para o resultado de HPV e alteração do exame citopatológico entre as pacientes solteiras (14,2%) e com idade entre 25 a 64 anos (15,8%) (Tabela 2).

Tabela 2. Relação entre dados sociodemográficos e resultados dos exames de pesquisa de HPV e citopatológico em mulheres atendidas em clínicas ginecológicas privadas em Passo Fundo, RS, nos anos de 2017 e 2018 (n = 1107).

Variáveis	Positivo n (%)	Negativo n (%)	p*
HPV			
Estado civil			
Com companheiro	82 (7,4)	397 (35,9)	<0,001
Sem companheiro	202 (18,2)	426 (38,5)	
Idade			
< 25 anos	105 (9,4)	110 (9,9)	<0,001
25 – 64 anos	175 (15,8)	696 (62,8)	
≥ 65 anos	4 (0,3)	17 (1,5)	
Citopatológico[€]			
Estado civil			
Com companheiro	25 (2,3)	454 (41)	0,003
Sem companheiro	63 (5,7)	565 (51)	
Idade			
< 25 anos	41 (3,7)	174 (15,7)	< 0,001
25 – 64 anos	46 (4,1)	825 (74,5)	
≥ 65 anos	1 (0,09)	20 (1,8)	

*Teste Chi-quadrado, p<0,05.

[€] *Citopatológico positivo: presença de alterações celulares; negativo: ausência de alterações celulares*

A relação entre os exames PCR e citopatológico demonstrou que 77 (92,8%) das pacientes apresentavam HPV positivo e alteração cervical concomitantemente, considerando os resultados de exame único de cada uma das pacientes. Por outro lado, 191 pacientes (18,7%) apresentaram o vírus, mas não apresentaram alterações citológicas (Tabela 3).

Tabela 3. Relação entre os resultados dos exames de pesquisa de HPV e citopatológico em mulheres atendidas em clínicas ginecológicas privadas em Passo Fundo, RS, nos anos de 2017 e 2018 (n = 1107).

	Alteração citopatológica		p*
	Presença n = 83 n (%)	Ausência n = 1024 n (%)	
HPV			
Negativo	6 (7,2)	833 (81,3)	<0,001
Positivo	77 (92,8)	191 (18,7)	

*Teste Chi-quadrado, p<0,05.

Ao relacionar os tipos de HPV e alteração citológica, considerando apenas o primeiro exame de cada paciente, evidenciou-se que cerca de 66% das pacientes que apresentaram alteração citológica também apresentavam HPV de alto risco. Já naquelas pacientes em que o exame citopatológico (n=191) não evidenciava alteração, 134 (70,2%) tinham HPV de alto risco (Tabela 4).

Tabela 4. Relação entre tipos de HPV e alteração citológica evidenciado pelos exames PCR e Citopatológico em mulheres atendidas em clínicas ginecológicas privadas em Passo Fundo, RS, nos anos de 2017 e 2018 (n=268)

Variáveis	Presença de alteração citológica n (%)	Ausência de alteração citológica n (%)	p*
Tipagem de HPV			
Alto risco	51 (66,2)	134 (70,2)	0,0001
Baixo Risco	3 (3,9)	42 (22)	
Alto e Baixo Risco	23 (29,9)	15 (7,8)	
Total	77 (100)	191 (100)	

*Teste Chi-quadrado, p<0,05.

A análise dos tipos de lesões celulares dicotomizadas em baixo e alto grau demonstrou que mais de 90% apresentaram positividade para HPV. (Tabela 5).

Tabela 5. Relação entre o exame de Reação em Cadeia da Polimerase para HPV e lesão Intraepitelial Cervical em mulheres atendidas em clínicas ginecológicas privadas em Passo Fundo, RS, nos anos de 2017 e 2018.

Variáveis	LIEBG n= 68 n (%)	LIEAG n=14 n (%)	p*
HPV			
Negativo	4 (0,5)	1 (0,7)	0,99
Positivo	64 (94,1)	13 (92,8)	

*Teste Chi-quadrado, p<0,05, (LIEBG: Lesão Intraepitelial de Baixo Grau), (LIEAG: Lesão Intraepitelial da Alto Grau)

Discussão

Dados da Organização Mundial da Saúde (2018) demonstram incidência atual de câncer de colo do útero de 12,2%, com mortalidade de 5,8% no Brasil, o que reflete a importância dos exames preventivos de citologia cervicovaginal para detecção precoce de

lesões precursoras malignas. Somado a isso, a positividade de HPV, principal agente etiológico de tal neoplasia, agrega valor preditivo diagnóstico, o que tem sido demonstrado ser um método mais eficiente no rastreamento e acompanhamento da evolução da infecção viral comparado à citologia isolada ^{6 7}.

Nesse contexto, o presente estudo avaliou exames citológicos cervicais em meio líquido e demonstrou positividade de HPV correlacionado com alterações citológicas, especialmente nas idades entre 25 e 64 anos. Em relação à idade das pacientes, Guan et al (2012) demonstraram, através de metanálise, pico de positividade de HPV em 2 momentos, no início da vida sexual e após 45 anos de idade, o que corrobora nossos achados. Por outro lado, o presente estudo não avaliou tais faixas etárias separadamente, pois o Ministério da Saúde no Brasil preconiza a realização do exame ginecológico preventivo de rotina entre 25 e 64 anos.

Está bem estabelecido na literatura que o comportamento sexual é um fator de risco para a aquisição do HPV. Mulheres que mantêm relações sexuais com múltiplos parceiros possuem maior risco de contrair infecção pelo vírus em comparação a mulheres que mantêm uma relação estável com apenas um parceiro ^{8 9 10}. Dessa forma, tal comportamento de risco pode ser mais frequente na população que não tem um companheiro fixo, como a maioria das pacientes incluídas neste estudo.

As alterações citológicas mais frequentes foram LIEBG e LIEAG, porém porcentagens maiores de tais lesões foram descritas por Peres et al (2019), em estudo no nordeste brasileiro, que relataram frequência de LIEBG de 11,3% e LIEAG de 6,6% ¹¹, demonstrando disparidade da distribuição de tais lesões em diferentes regiões do país. Além disso, ressalta-se a diferença da população incluída em cada estudo, sendo que nossas pacientes são oriundas do sistema privado de saúde, e, portanto, tendem a ter um acompanhamento mais frequente e conseqüentemente, menor número de alterações são esperadas nessa população.

Um total de 11% da população mundial feminina é portadora de algum tipo de HPV. Essa fração varia de acordo com o continente em que o estudo foi feito. Na América Latina, no período do estudo, 16% das mulheres apresentaram positividade para HPV ¹². A associação entre HPV e câncer de colo de útero já está bem consolidada na literatura ^{1 13 14}. No entanto, o estudo de Guan et al. (2012), comparou a infecção por HPV às alterações cervicais pré-malignas e concluiu que a fração de mulheres que apresentavam HPV positivo, mas que não apresentavam nenhuma alteração citopatológica somavam aproximadamente 12% ⁴. No presente estudo, apesar da relação positiva entre HPV e alteração citológica significativa, 18,7%

das amostras apresentaram positividade viral mesmo na ausência de alterações celulares. Esses dados reforçam a necessidade de rastreio da infecção viral em adição ao exame citológico.

Outro ponto a ser analisado foram os tipos de HPV e suas respectivas associações com alterações citológicas: observou-se que cerca de 66% das pacientes que apresentavam algum tipo de alteração cervical também apresentavam subtipo de alto grau oncogênico do HPV. Este achado corrobora com a grande maioria dos estudos que indicam uma forte associação entre HPV de alto risco e a gênese de câncer de colo de útero ^{15 16 17}. Em contrapartida, cerca de 70% das pacientes que não apresentavam alteração no exame citopatológico apresentavam HPV de alto risco. Isto indica a importância de testes como PCR, que conseguem detectar o patógeno a nível molecular e, portanto, muito antes que ocorra qualquer dano celular ^{5 18 19}.

Considerando a população estudada e a metodologia empregada, os dados do presente estudo reforçam a associação da presença de HPV e alterações celulares cervicais além de demonstrarem que mesmo na ausência de alteração citológica, existe positividade de HPV, o que deve ser considerado para o prognóstico de tais pacientes, e assim, um melhor acompanhamento das mesmas, bem como condutas preventivas.

Referências

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-E386. doi:10.1002/ijc.29210
2. . BRASIL 2006. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Nomenclatura Brasileira para laudos citopatológicos e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. 2ª edição. Rio de Janeiro: INCA, 2006.
3. Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci*. 2017;131(17):2201-21. doi:10.1042/CS20160786
4. Guan P, Franceschi S, Clifford GM, et al. A meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer*. 2012;131(10):2349-59. doi:10.1002/ijc.27485
5. Tsakogiannis D, Gartzonika C, Levidiotou-Stefanou S, Markoulatos P. Molecular approaches for HPV genotyping and HPV-DNA physical status. *Expert Rev Mol Med*. 2017;19:1-20. doi:10.1017/erm.2017.2

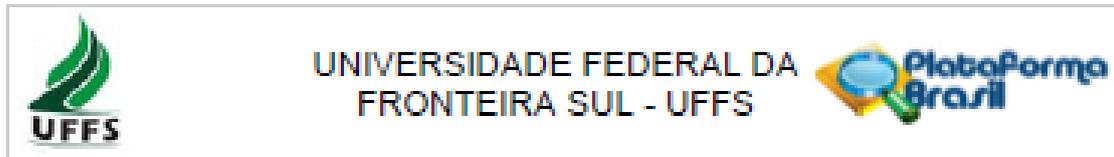
6. Ogilvie GS, Niekerk D Van, Kraijden M, et al. Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(1):43-52. doi:10.1001/jama.2018.7464
7. Tota JE, Bentley J, Blake J, et al. Approaches for triaging women who test positive for human papillomavirus in cervical cancer screening. *Prev Med (Baltim)*. 2017;98:15-20. doi:10.1016/j.ypmed.2016.11.030
8. Dempsey AF, Gebremariam A, Koutsky LA, Manhart L. Using risk factors to predict human papillomavirus infection : Implications for targeted vaccination strategies in young adult women. *Vaccine*. 2008; 20;26(8):1111-7. doi:10.1016/j.vaccine.2007.11.088
9. Manhart L, Kenney DL, Feng Q, Kiviat NB. Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: Implications for developing a vaccination strategy. *Sex Transm Dis*. 2006;33(8):502-8. doi:10.1097/01.olq.0000204545.89516.0a
10. Egli-gany D, Zographos AS, Diebold J, et al. Human papillomavirus genotype distribution and socio-behavioural characteristics in women with cervical pre- cancer and cancer at the start of a human papillomavirus vaccination programme : the CIN3 + plus study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):111. doi: 10.1186/s12885-018-5248-y.
11. Thamyres Fernanda Magalhães P. Profile of women with cervical changes from a city in the Northeast Brazil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2019;55(1):32-7.
12. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX, Sanjose S De. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents : Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789-99. doi: 10.1086/657321
13. Lagheden C, Eklund C, Lamin H, et al. Nationwide comprehensive human papillomavirus (HPV) genotyping of invasive cervical cancer. *Br J Cancer*. 2018; 118(10):1377-81. doi:10.1038/s41416-018-0053-6
14. Bernichon E, Espenel S, Méry B, et al. Le papillomavirus : implications carcinologiques et mesures préventives *Virologie / Oncologie*. *Presse Med*. 2019. in

press. doi:10.1016/j.lpm.2019.05.019

15. Levi JE, Martins TR, Longatto-Filho A, et al. High-Risk HPV Testing in Primary Screening for Cervical Cancer in the Public Health System, São Paulo, Brazil. *Cancer Prev Res*. 2019;12(8):539-546. doi:10.1158/1940-6207.capr-19-0076
16. Ali MAM, Bedair RN, Abd El Atti RM. Cervical high-risk human papillomavirus infection among women residing in the Gulf Cooperation Council countries: Prevalence, type-specific distribution, and correlation with cervical cytology. *Cancer Cytopathol*. 2019;127(9):567-77. doi:10.1002/cncy.22165
17. Wolday D, Derese M, Gebressellassie S, et al. HPV genotype distribution among women with normal and abnormal cervical cytology presenting in a tertiary gynecology referral Clinic in Ethiopia. *Infect Agent Cancer*. 2018;13(1):4-11. doi:10.1186/s13027-018-0201-x
18. Koliopoulos G, Vn N, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD008587. doi: 10.1002/14651858.
19. Zeferino LC, Bastos JB, Bhadra D, et al. Guidelines for HPV-DNA Testing for Cervical Cancer Screening in Brazil. *Rev Bras Ginecol Obs*. 2018;40:360-8. doi:10.1055/s-0038-1657754

4. ANEXOS

ANEXO 1 - PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DE PAPILOMA VÍRUS HUMANO POR PCR EM TEMPO REAL EM CITOLOGIA GINECOLÓGICA E LESÕES CELULARES ASSOCIADAS

Pesquisador: Daniela Augustin Silveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 08829619.3.0000.5564

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.314.989

Apresentação do Projeto:

TRANSCRIÇÃO DO PROTOCOLO NA PLATAFORMA BRASIL

*ELLEN ADRIANI LOPES DE OLIVEIRA

PREVALENCIA DE PAPILOMA VIRUS HUMANO POR PCR EM TEMPO REAL EM CITOLOGIA GINECOLOGICA E LESOES CELULARES ASSOCIADAS

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Medicina, apresentado como requisito para obtenção de grau em bacharel em Medicina pela Universidade Federal da Fronteira Sul.

Orientadora: MSc Daniela Augustin Silveira

Coorientador (a): Dra. Jossimara Poletini

Coorientador (a): Dr. Olszanski Acari

(...)

Resumo:

A infecção pelo Papilomavirus Humano (HPV) é a principal Doença Sexualmente Transmissível de origem viral, sendo a mais prevalente no mundo. Os vírus HPV são identificados em dois principais grupos denominados de baixo risco e de alto risco oncogênico, sendo os de alto risco intimamente relacionados com o desenvolvimento de câncer cervical. O objetivo do presente projeto é, por meio de busca retrospectiva de dados, estimar os casos HPV positivos cujos resultados foram obtidos através da técnica do PCR, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018. Será

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco de Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-800

UF: SC

Município: CHAPECÓ

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 3.314.929

compilados os dados a partir dos registros dos exames no laboratório de patologia do Hospital São Vicente de Paulo – Passo Fundo/RS. Nestes serão buscados dados epidemiológicos, tais como a idade das pacientes, alterações citológicas e o tipo de vírus HPV mais prevalente. Espera-se que os resultados encontrados nos exames citopatológicos sejam confirmados nos exames de PCR, além disso, espera-se que seja encontrado um maior número de resultados positivos para HPV em PCR do que resultados positivos sugestivos da infecção viral em exame citopatológico. *

Objetivo da Pesquisa:

TRANSCRIÇÃO DO PROTOCOLO NA PLATAFORMA BRASIL

***Objetivo Primário:**

Investigar a prevalência de HPV positivo e de lesões citológicas pre cancerígenas na população estudada.

Objetivo Secundário:

Identificar os tipos de vírus HPV mais recorrentes nessa população;

Definir, dentro da população, aqueles que são portadores de HPV positivo de alto risco com alterações citológicas ou não;

Verificar diferenças de prevalência de HPV de acordo com a faixa etária e estado civil das pacientes. *

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

TRANSCRIÇÃO DO PROTOCOLO NA PLATAFORMA BRASIL

***Riscos:**

Como a equipe terá acesso aos dados em cadastro eletrônico, existe o risco de o paciente ter seus dados de identificação revelados. Para que este risco seja minimizado, o nome será substituído pelo número. No caso do risco ocorrer, a atividade desenvolvida será interrompida.

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
 Bairro: Área Rural CEP: 80.815-800
 UF: SC Município: CHAPECO
 Telefone: (49)2040-3745 E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 3.214.909

Benefícios:

Não há benefícios diretos aos participantes da pesquisa, pois já foram submetidos ao tratamento. Entretanto, a pesquisa poderá ter como benefício indireto o favorecimento dos profissionais da saúde na busca de planos de ação relacionados a essas enfermidades, além de possibilitar um melhor conhecimento destas, levando a um impacto positivo no modo como os pacientes portadores de doenças cirúrgicas pulmonares serão clinicamente tratados e diagnosticados. "

AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS:

Os riscos e benefícios encontram-se adequadamente descritos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante, com temática de considerável impacto social para UFFS e região. A metodologia apresenta preocupação ética e encadeamento metodológico que viabiliza a avaliação pelo CEP, conforme preconizam as Resoluções 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos obrigatórios pelas Resoluções 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde encontram-se presentes.

PROJETO DETALHADO: presente e adequado;

FOLHA DE ROSTO: presente e adequada;

DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA DA INSTITUIÇÃO PARA COLETA DE DADOS: presente e adequada;

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE PARA USO DE DADOS EM ARQUIVO: presente e adequado;

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS: presente e adequado;

JUSTIFICATIVA DE DISPENSA DO TCLE: presente e adequada.

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
 Bairro: Área Rural CEP: 89.815-900
 UF: SC Município: CHAPECO
 Telefone: (49)2040-3745 E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 3.314.269

Recomendações:

Não há sugestões no momento.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O/a Pesquisador/a atendeu integralmente às pendências apontadas no Parecer consubstanciado de número 3.189.685, de 11 de Março de 2019. Logo, no momento, o protocolo não possui pendências éticas e/ou legais, de acordo com as Resoluções 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, ficando autorizado a partir desta data a iniciar a etapa de coleta de dados. O/a Pesquisador/a é obrigado a informar ao CEP/UFFS sobre todo e qualquer evento importante no desenvolvimento deste protocolo de pesquisa, bem como apresentar os Relatórios parciais e final conforme previstos nestas legislações.

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;

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural CEP: 89.815-800

UF: SC Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 3.314.999

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.

Bom trabalho!

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_127780.pdf	02/04/2019 23:02:05		Aceito
Outros	cartaderesposta.pdf	02/04/2019 23:00:24	Daniela Augustin Silveira	Aceito
Outros	fichadecoletamodificado.pdf	02/04/2019 22:52:23	Daniela Augustin Silveira	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_3189685.pdf	02/04/2019 22:51:15	Daniela Augustin Silveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhadomodificado.pdf	02/04/2019 22:50:43	Daniela Augustin Silveira	Aceito
Outros	TCUDmodificado.pdf	02/04/2019 22:49:55	Daniela Augustin Silveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEdispensamodificado.pdf	02/04/2019 22:49:13	Daniela Augustin Silveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termodeassentimento.pdf	19/02/2019 21:39:31	Daniela Augustin Silveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_dispensa.pdf	19/02/2019 21:35:02	Daniela Augustin Silveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	tocFinal.pdf	19/02/2019 21:34:35	Daniela Augustin Silveira	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosito.pdf	17/02/2019 22:20:14	Daniela Augustin Silveira	Aceito

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco de Biblioteca - sala 310, 3º andar
 Bairro: Área Rural CEP: 89.815-800
 UF: SC Município: CHAPECO
 Telefone: (49)2040-3745 E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 3.214.269

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CHAPECO, 09 de Maio de 2019

Assinado por:

Valéria Silvana Faganello Madureira
(Coordenador(a))

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco de Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 80.815-800

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2040-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

ANEXO 2 - NORMAS DA REVISTA RGO

Documentos obrigatórios para submissão

Ao submeter um manuscrito à RGO anexe os documentos listados abaixo na plataforma de submissão ScholarOne. Cabe ressaltar que o não encaminhamento resultará no cancelamento do processo submetido. Documentação obrigatória para a submissão online: Autorização de transferência dos direitos autorais assinada por todos os autores (escaneada e anexada como documento suplementar) Modelo; Em conformidade com o capítulo XII.2 da Res. CNS 466/2012, no Brasil, pesquisas envolvendo seres humanos necessitam informar o número do registro referente ao Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) ou o número do parecer de aprovação da pesquisa (CEP/CONEP) no Comitê de Ética. Manuscritos internacionais devem apresentar a documentação ética local para seguirem no processo de submissão; Carta de Apresentação (Cover Letter): deverá ser redigida com o propósito de justificar a publicação. Deve-se identificar os autores, a titulação da equipe que pretende publicar, instituição de origem dos autores e a intenção de publicação;

Página de Título

Título do manuscrito, no idioma inglês, com no máximo 18 palavras; Nome completo, sem abreviações, dos autores (no máximo seis); Autor correspondente (Nome completo, endereço profissional de correspondência e e-mail para contato); Afiliação Institucional de cada autor. Exemplo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Conflitos de interesse: os autores devem informar quaisquer potenciais conflitos de interesse seja ele político, econômico, de recursos para execução da pesquisa ou de propriedade intelectual.

Agradecimentos: os agradecimentos ficam restritos às pessoas e instituições que contribuíram de maneira relevante, para o desenvolvimento da pesquisa. Qualquer apoio financeiro seja ele oriundo de órgãos de fomento ou empresas privadas deve ser mencionado na seção Agradecimentos. A RGO, para os autores Brasileiros, solicita que os financiamentos das agências CNPq, Capes, FAPESP entre outras, sejam obrigatoriamente mencionadas com o número do processo da pesquisa ou de bolsas concedidas.

Contribuições: conforme os critérios de autoria científica do [International Committee of Medical Journal Editors](#) (ICMJE), o crédito de autoria deve ser fundamentado em três condições que devem ser atendidas integralmente: 1. Contribuições substanciais para concepção e

delineamento, coleta de dados ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e 3. Aprovação final da versão a ser publicada.

Título

Ao escrever um artigo científico, o pesquisador deve se atentar na elaboração do título do manuscrito. O título é o cartão de visitas de qualquer publicação. Deve ser elaborado com muito cuidado e de preferência escrito apenas após a finalização do artigo. Um bom título é aquele que descreve adequadamente o conteúdo do manuscrito. Geralmente, ele não é uma frase, pois não contém o sujeito, além de verbos e objetos arranjados. Os títulos raramente devem conter abreviações, fórmulas químicas, adjetivos acessivos, nome de cidades entre outros. O título dos manuscritos submetidos à RBGO deve conter no máximo 18 palavras.

Resumo

O resumo deve fornecer o contexto ou a base para o estudo e deve estabelecer os objetivos do estudo, os procedimentos básicos, os principais resultados e as principais conclusões. Deve enfatizar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. Pelo fato de os resumos serem a única parte substantiva do artigo indexada em muitas bases de dados eletrônicas, os autores devem cuidar para que os resumos reflitam o conteúdo do artigo de modo preciso e destacar. No Resumo não utilize abreviações, símbolos e referências. No caso de artigos originais oriundos de ensaios clínicos, os autores devem informar o número de registro ao término da redação.

Resumo informativo, do tipo estruturado, de artigo original

Os resumos dos artigos originais submetidos à RBGO devem ser, obrigatoriamente, estruturados em quatro seções e conter no máximo 250 palavras:

Objetivo: O que foi feito; a questão formulada pelo investigador.

Métodos: Como foi feito; o método, incluindo o material usado para alcançar o objetivo.

Resultados: O que foi encontrado, o achado principal e, se necessário, os achados secundários.

Conclusão: O que foi concluído; a resposta para a questão formulada.

Introdução

A seção Introdução de um artigo científico tem por finalidade informar o que foi pesquisado e o porquê da investigação. É a parte do artigo que prepara o leitor para entender a investigação e a justificativa de sua realização. O conteúdo a ser informado nesta seção deve fornecer

contexto ou base para o estudo (isto é, a natureza do problema e a sua importância); declarar o propósito específico, o objetivo de pesquisa ou a hipótese testada no estudo ou observação. O objetivo de pesquisa normalmente tem um foco mais preciso quando é formulado como uma pergunta. Tanto os objetivos principais quanto os secundários devem estar claros e quaisquer análises em um subgrupo pré-especificados devem ser descritas; dar somente referências estritamente pertinentes e não incluir dados ou conclusões do trabalho que está sendo relatado.

Métodos

Métodos, segundo o dicionário Houaiss, “é um processo organizado, lógico e sistemático de pesquisa”. Método compreende o material e os procedimentos adotados na pesquisa de modo a poder responder à questão central de investigação. Estructure a seção Métodos da RBGO iniciando pelo tipo de delineamento do estudo; o cenário da pesquisa (local e a época em que se desenrolou); a amostra de participantes; a coleta de dados; a intervenção a ser avaliada (se houver) e também a intervenção alternativa; os métodos estatísticos empregados e os aspectos éticos de investigação. Ao pensar na redação do delineamento do estudo reflita se o delineamento é apropriado para alcançar o objetivo da investigação, se a análise dos dados reflete o delineamento e se foi alcançado o que se esperava com o uso daquele delineamento para pesquisar o tema.

Resultados

O propósito da seção Resultados é mostrar o que foi encontrado na pesquisa. São os dados originais obtidos e sintetizados pelo autor, com o intuito de fornecer resposta à questão que motivou a investigação. Para a redação da seção, apresente os resultados em sequência lógica no texto, nas tabelas e nas ilustrações, mencionando primeiro os achados mais importantes. Não repita no texto todas as informações das tabelas ou ilustrações; enfatize ou resuma apenas observações importantes. Materiais adicionais ou suplementares e detalhes técnicos podem ser colocados em um apêndice, no qual estarão acessíveis, mas não interromperão o fluxo do texto. Como alternativa, essas informações podem ser publicadas apenas na versão eletrônica da Revista. Quando os dados são resumidos na seção resultado, dar os resultados numéricos não apenas em valores derivados (por exemplo, percentuais), mas também em valores absolutos, a partir dos quais os derivados foram calculados, e especificar os métodos estatísticos usados para analisá-los. Use apenas as tabelas e figuras necessárias para explicar o argumento do trabalho e para avaliar o seu embasamento. Quando for cientificamente apropriado, as análises dos dados com variáveis tais como idade e sexo devem ser incluídas. Não ultrapasse o limite de no máximo

cinco tabelas, cinco quadros ou cinco figuras. As tabelas, quadros e/ou figuras devem ser incluídas no corpo do manuscrito e não contabilizam o limite solicitado de 4000 palavras.

Discussão

Na seção Discussão enfatize os aspectos novos e importantes do estudo e as conclusões deles derivadas. Não repita detalhadamente dados ou outras informações apresentadas nas seções de introdução ou de resultados. Para estudos experimentais, é útil iniciar a discussão resumindo brevemente os principais achados, comparar e contrastar os resultados com outros estudos relevantes, declarar as limitações do estudo e explorar as implicações dos achados para pesquisas futuras e para a prática clínica. Evite alegar precedência e aludir a trabalhos que não estejam completos. Não discuta dados que não são diretamente relacionados aos resultados da pesquisa apresentada. Proponha novas hipóteses quando justificável, mas qualificá-las claramente como tal. No último parágrafo da seção Discussão informe qual a informação do seu trabalho que contribui relativamente para o avanço-novo conhecimento.

Conclusão

A seção Conclusão tem por função relacionar as conclusões com os objetivos do estudo, mas o autor deve evitar afirmações sem embasamento e conclusões que não tenham sustentação adequada pelos dados. Em especial, os autores devem evitar fazer afirmações sobre benefícios econômicos e custos, a menos que seu original inclua análises econômicas e dados apropriados.

Referências

Uma pesquisa é fundamentada nos resultados de outras que a antecederam. Uma vez publicada, passa a ser apoio para trabalhos futuros sobre o tema. No relato que faz de sua pesquisa, o autor assinala os trabalhos consultados que julga pertinente informar aos leitores, daí a importância de escolher boas Referências. As referências adequadamente escolhidas dão credibilidade ao relato. Elas são fonte de convencimento do leitor da validade dos fatos e argumentos apresentados.

Atenção! Para os manuscritos submetidos à RBGO, os autores devem numerar as referências por ordem de entrada no trabalho e usar esses números para as citações no texto. Evite o número excessivo de referências, selecionando as mais relevantes para cada afirmação e dando preferência para os trabalhos mais recentes. Não empregar citações de difícil acesso, como resumos de trabalhos apresentados em congressos, teses ou publicações de circulação restrita (não indexados). Busque citar as referências primárias e convencionais (artigos em periódicos

científicos e os livros-textos). Não empregue referências do tipo "observações não publicadas" e "comunicação pessoal". Publicações dos autores (autocitação) devem ser empregadas apenas se houver necessidade clara e forem relacionadas ao tema. Nesse caso, incluir entre as referências bibliográficas apenas trabalhos originais publicados em periódicos regulares (não citar capítulos ou revisões). O número de referências deve ser de 35, exceto para artigos de revisão. Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das referências.

Para formatar as suas referências, consulte o American Medical Association (AMA) Citation Style.

*As instruções aos Autores deste periódico foram elaboradas baseadas na obra literária Artigos Científicos: Como redigir, publicar e avaliar de Maurício Gomes Pereira, Editora Guanabara Koogan, 2014.

Envio de manuscritos

Os artigos deverão, obrigatoriamente, ser submetidos por via eletrônica, de acordo com as instruções publicadas no site <http://mc04.manuscriptcentral.com/rbgo-scielo>

ANEXO 3 - ACEITE DE ORIENTAÇÃO**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO/RS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – TCC****FORMULÁRIO DE ACEITE DE ORIENTAÇÃO E COORIENTAÇÃO**

Eu, professor(a) _____,
aceito orientar o TCC do(a) Acadêmico(a) _____, cujo
tema provisório é _____

Eu, _____, aceito co-orientar o
TCC do(a) Acadêmico(a) _____, cujo tema provisório é

Por ser verdade, firmo o presente documento.

Passo Fundo, _____ de _____ de _____.

Assinatura do(a) Orientador(a)

Assinatura do(a) Coorientador(a)

Assinatura do(a) Coorientador(a)

Assinatura do(a) Acadêmico(a)