

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ – *CAMPUS* DE  
FRANCISCO BELTRÃO, CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE,  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS  
APLICADAS À SAÚDE – NÍVEL MESTRADO

**INDIANARA CARLOTTO TRECO**

**PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES CITOPATOLÓGICAS NO COLO  
UTERINO EM MULHERES DE UM MUNICÍPIO DO SUDOESTE  
PARANAENSE E POTENCIAIS FATORES DE RISCO**

FRANCISCO BELTRÃO – PR  
(MARÇO/2019)

**INDIANARA CARLOTTO TRECO**

**PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES CITOPATOLÓGICAS NO COLO UTERINO EM  
MULHERES DE UM MUNICÍPIO DO SUDOESTE PARANAENSE E POTENCIAIS  
FATORES DE RISCO**

DISSERTAÇÃO apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Aplicadas à Saúde – nível Mestrado, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Dra. Léia Carolina Lucio

Co-orientador: Dr. Leonardo Garcia Velasquez

FRANCISCO BELTRÃO – PR  
(MARÇO/2019)

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Carlotto, Indianara  
Prevalência de alterações citopatológicas no colo uterino em mulheres de um município do sudoeste paranaense e potenciais fatores de risco / Indianara Carlotto; orientador(a), Léia Carolina Lucio; coorientador(a), Leonardo Garcia Velasquez, 2019.  
87 f.

Dissertação (mestrado), Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Francisco Beltrão, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, 2019.

1. Papilomavírus Humano. 2. Lesões intraepiteliais cervicais. 3. Câncer cervical. 4. Hábitos de vida. I. Lucio, Léia Carolina . II. Velasquez, Leonardo Garcia . III. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

**INDIANARA CARLOTTO TRECO**

**PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES CITOPATOLÓGICAS NO COLO UTERINO EM  
MULHERES DE UM MUNICÍPIO DO SUDOESTE PARANAENSE E POTENCIAS  
FATORES DE RISCO**

Essa dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde e aprovada em sua forma final pela Orientadora e pela Banca Examinadora.

**BANCA EXAMINADORA**

Orientadora: Orientadora: Dra. Léia Carolina Lucio  
UNIOESTE, *campus* Francisco Beltrão

Membro da banca: Profa. Dra. Lirane Elize Defante Ferreto de Almeida  
UNIOESTE, *campus* Francisco Beltrão

Membro da banca: Profa. Dra. Claudia Ross  
UNIOESTE, *campus* Cascavel

FRANCISCO BELTRÃO, PR  
Março/2019

## AGRADECIMENTOS

A Deus por me permitir realizar este sonho, pela proteção, inspiração e renovação nos momentos difíceis.

À minha querida orientadora, Léia Carolina Lucio, por me acolher carinhosamente, por ser minha guia nesse mundo da pesquisa e por tudo que me ensinou. Sou grata pela sua paciência, disponibilidade, orientação singular e incentivo constante. Obrigada por ter acreditado na realização desta pesquisa e confiado em meu potencial. Obrigada, também, por tantas vezes deixar os seus momentos de descanso para me orientar ou ainda pelas muitas vezes que me esperou para orientação após meu trabalho, saindo da Universidade quando já era noite. Não cansarei de agradecer e dizer que sou privilegiada em tê-la como orientadora e amiga. A você Super Léia, minha eterna gratidão.

Ao Prof. Dr. Leonardo Garcia Velasquez pela co-orientação e apoio.

A todos os professores do Mestrado, pelo aprendizado e ricas reflexões durante as disciplinas ministradas. Aos membros da banca examinadora, Profa. Lirane Ferreto e Profa. Cláudia Ross que, tão gentilmente, aceitaram participar e colaborar com esta dissertação.

À Universidade Estadual do Oeste do Paraná e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, que forneceram toda estrutura para a realização do Mestrado. À coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde e a secretária Andréia De Rosso David, por toda dedicação e por sempre estarem dispostas a auxiliarem nas questões acadêmicas.

À Universidade Luterana do Brasil pela parceria e por solícitamente ceder materiais para a realização da pesquisa.

À Universidade Paranaense por ter aberto as portas do laboratório tornando possível a realização de parte deste estudo.

A Prefeitura Municipal de Francisco Beltrão e a Secretaria Municipal de Saúde, Aline Biezus, Fernando Braz Pauli e Cristina da Cas, pela cedência dos dados e do campo de estudo e, também, pelo apoio e pelo suporte durante a minha ausência na Unidade.

Às minhas colegas enfermeiras, em especial à Lorise Fausto, Aparecida Marchi, Beatriz Techy Potrich, Camila Marcello e Cristiane Zanone, que me auxiliaram nas coletas. À minha amiga Nerly por prontamente atender meus pedidos com os laudos citopatológicos. Às acadêmicas de Nutrição Janaina Silva e Valquíria Vieira que não mediram esforços na aplicação de diversos questionários. Não teria conseguido sem vocês.

Aos meus colegas de mestrado que compartilharam desta incrível experiência, agradeço a todos pela convivência e amizade.

Às minhas amadas famílias Carlotto e Treco e, em especial, a meus irmãos Inajar, Irajá e Indiara, e à minha cunhada Franciele, pelo apoio e ajuda em todos os momentos. À minha querida sobrinha Brenda, agradeço pelas leituras, correções e traduções, por ter utilizado o tempo da sua dissertação para me auxiliar com a minha. Com certeza o caminho foi mais leve com vocês ao meu lado.

Ao meu pai Nilso e à minha amada mãe Nadir (saudades eternas), os quais me ensinaram os verdadeiros valores da vida, pelo amor incondicional e por me mostrarem a direção correta. Amo vocês.

Ao meu amado esposo, Fernando Rodrigo Treco, por estar ao meu lado nos melhores e piores momentos de minha vida. Por acreditar em mim quando eu duvidei. Obrigada pelas aulas de biologia celular, pelas leituras e revisões dos textos, por fingir ser plateia para eu ensaiar várias e várias vezes, por deixar os seus afazeres para me ajudar com os meus. Agradeço pelo apoio incansável desde sempre, pelo respeito, amor e companheirismo constante. Amor, Te amo!

Enfim, a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para que o sucesso deste trabalho. Muito obrigada!

## DEDICATÓRIA

À minha mãe, Nadir Michelin Carlotto (*in memoriam*), que me guiou para seguir em frente após sua partida e por sempre ter acreditado em mim. És a minha força e inspiração na vida. Todo o meu amor e gratidão.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Organização do genoma do HPV.....	22
Figura 2 – História natural do HPV e mecanismo de indução à carcinogênese.....	24
Figura 3 – Aspectos gerais e alterações celulares características das neoplasias intracelulares cervicais de grau I, II e III.....	28
Figura 4 – Evolução da infecção por HPV e câncer invasivo.....	28
Figura 5 – Mapa com a distribuição dos locais de atendimento do Sistema Único de Saúde (SUS) envolvidos na pesquisa (Estratégia Saúde da Família - ESFs e Instituto da Mulher - IM) do município de Francisco Beltrão, PR.....	32

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais estudos de prevalência de HPV e fatores de risco no Brasil e no mundo, indexados nas bases de dados Literatura Latino Americana em Ciências de Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval Sistem on-line (MEDLINE via Pubmed) e Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), publicados no período de 2008-2018.....	18
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACO – Anticoncepcional oral

AGC-H – Células glandulares atípicas de significado indeterminado quando não se pode excluir HSIL

AGC-US – Células glandulares atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas

AHMV – Associação Hospitalar Moinhos de Vento

AIS – Adenocarcinoma *in situ*

ASC-H – Células escamosas atípicas de significado indeterminado não podendo excluir HSIL

ASC-US – Células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

ESF – Estratégia Saúde da Família

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HPV – Papilomavírus Humano

HSIL – Lesão Intraepitelial de Alto Grau

IC – Intervalo de Confiança

IFN- $\alpha$  – Interferon Alfa

IFN- $\beta$  – Interferon Beta

IM – Instituto da Mulher

IST – Infecção Sexualmente Transmissível

Kpb – Pares de bases

LCR – Long Control Region

LSIL – Lesão Intraepitelial de Baixo Grau

NIC – Neoplasia Intraepitelial Cervical

OR – Odds Ratio

ORFs – Open Reading Frames

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

SISCAN – Sistema de Informação do Câncer

SPSS – Software *Statistical Package for the Social Sciences*

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Th1 – Type 1 T helper

WHO – World Health Organization

# **PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES CITOPATOLÓGICAS NO COLO UTERINO EM MULHERES DE UM MUNICÍPIO DO SUDOESTE PARANAENSE E POTENCIAIS FATORES DE RISCO**

## **Resumo**

A infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) é considerada a infecção sexualmente transmissível (IST) mais comum no mundo. Estima-se que 25% a 50% da população feminina e 50% da população masculina estejam infectados por esse vírus. A maioria das infecções pelo HPV regride espontaneamente. No entanto, esta pode persistir levando a transformações intraepiteliais e lesões precursoras, que se não identificadas e adequadamente tratadas podem progredir para o câncer, principalmente de colo do útero. O presente estudo tem por objetivo determinar a prevalência de alterações citopatológicas e potenciais fatores de risco em mulheres atendidas em serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), no município de Francisco Beltrão-PR, Brasil. O estudo é do tipo transversal com participação de 350 mulheres, as quais aceitaram participar da pesquisa respondendo a questionário com variáveis socioeconômicas, sexuais/ginecológicas e sobre hábitos de vida. Também foi realizado a coleta de amostra de células cervicais para análise citopatológica, por meio do exame Papanicolau, conduzido dentro da rotina das unidades de saúde e os resultados obtidos do SISCAN. A média de idade encontrada foi 41,4 anos, maioria autodeclaradas brancas, com pelo menos nove anos de estudo e com relação afetiva estável. Na população feminina investigada foi observado que 69,5% iniciaram a vida sexual com idade menor ou igual a 18 anos, 40,6% tiveram apenas um parceiro sexual na vida; 60,6% negaram praticar sexo oral. Apenas 8,6% relataram histórico de IST conhecida, predominantemente causadas pelo HPV. Na análise microbiológica, 74% das amostras apresentaram microbiota normal. A presença de micro-organismos dos gêneros *Gardnerella*, *Candida* e *Trichomonas* foram observadas em frequências de 11,7%, 2,6% e 0,3% respectivamente. Mais de 96% das participantes não apresentaram alterações neoplásicas. Contudo, em doze delas foram identificadas alterações celulares, sendo LSIL a mais comum, seguido de HSIL, ASC-H, AGC-US, ASC-US, e AGC-US+LSIL. O uso de tabaco foi referido por 10,3% das mulheres e 98% delas não consomem ou consomem bebida alcoólica no máximo duas vezes na

semana. O uso rotineiro de preservativo foi referido por 14,6% e 68,6% declaram já terem utilizado em algum momento da vida anticoncepcional oral. Os resultados da análise bivariada e da regressão logística indicaram como potenciais fatores de risco história prévia de IST, uso de anticoncepcional e o consumo de tabaco ( $p < 0,001$ ). A detecção precoce das lesões intraepiteliais cervicais e o conhecimento dos fatores de risco, contribui para redução tanto da incidência quanto da mortalidade por câncer de colo do útero na população investigada.

**Palavras-chave:** Papilomavírus Humano, lesões intraepiteliais cervicais, câncer cervical, hábitos de vida.

# **PREVALENCE OF CYTOPATHOLOGICAL CHANGES IN CERVIX OF WOMEN FROM A MUNICIPALITY OF THE SOUTHWEST OF PARANÁ STATE AND ITS POTENTIAL RISK FACTORS**

## **Abstract**

Human papillomavirus (HPV) infection is considered the most common sexually transmitted infection (STI) in the world. It is estimated that 25% to 50% of the female population and 50% of the male population are infected by this virus. Most of the time HPV infection regresses spontaneously. However, it may persist leading to intraepithelial transformations and precursor lesions, which if not identified and properly treated may progress to cancer, especially in the cervix. The present study aims to determine the prevalence of cytopathological changes and potential risk factors in women who have been attended in the health services of the Unified Health System (SUS), in the municipality of Francisco Beltrão-PR, Brazil. The study is cross-sectional with the participation of 350 women, who accepted to participate in the survey responding to a questionnaire with socioeconomic, sexual/ gynecological variables and life habits. A sample of cervical cells was also collected for cytopathological analysis. The average age was 41.4 years; with a white self-declared majority, with at least nine years of study and with a stable affective relationship. In the female population investigated it was observed that 69.5% started the sexual life with less than or equal to 18 years old, 40.6% had only one sexual partner in life; 60.6% denied practicing oral sex; only 8.6% reported a known history of STI, predominantly caused by HPV. In the microbiological analysis, 74% of the samples presented normal microbiota. The presence of the genera *Gardnerella*, *Candida* and *Trichomonas* were observed in lower frequencies, 11.7%, 2.6% and 0.3% respectively. More than 96% of the participants did not present neoplastic alterations. However, in twelve of them cellular alterations were identified, with LSIL being the most common, followed by HSIL, ASC-H, AGC-US, ASC-US and AGC-US+LSIL. Tobacco use was reported by 10.3% of women and 98% of them do not consume or consume alcohol at most twice a week. Routine condom use was reported by 14.6% and 68.6% reported having used at some point in their oral contraceptive life. The results of bivariate analysis and logistic regression indicated as a previous risk factors for STI, contraceptive use and tobacco use ( $p < 0.001$ ) as potential risk factors. Early detection of cervical intraepithelial lesions

and knowledge of risk factors contributes to a reduction in both incidence and mortality from cervical cancer in the investigated population.

**Keywords:** Human Papillomavirus, Cervical Intraepithelial Lesions, Cervical Cancer, Life Habits.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO GERAL</b> .....	16
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	31
2.1 Geral .....	31
2.2 Específicos.....	31
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	32
3.1 Local de estudo e participantes .....	32
3.2 Coleta de material biológico .....	33
3.3 Análise estatística e Comitê de Ética .....	34
<b>4. REFERÊNCIAS</b> .....	36
<b>5. ARTIGO CIENTÍFICO - PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES CITOPATOLÓGICAS DE COLO UTERINO E POTENCIAIS FATORES DE RISCO EM MULHERES DE UM MUNICÍPIO DO SUDOESTE PARANAENSE</b> .....	53
<b>6. APÊNDICES</b> .....	70
<b>7. ANEXOS</b> .....	73

## 1. INTRODUÇÃO GERAL

O Papilomavírus Humano (do inglês Human Papiloma Virus – HPV) causa a infecção sexualmente transmissível (IST) mais comum no mundo (COSER et al., 2016; LEWIS et al., 2018). Estudos revelam que em algum momento da vida, as pessoas sexualmente ativas serão infectadas por um ou mais subtipos de HPV e para população feminina a probabilidade de infecção pode chegar a 80% (INSTITUTO DO HPV, 2013; WENDLAND et al., 2018), sendo a maioria contaminada nos primeiros anos de vida sexual (ROSA et al., 2009; DINIZ, 2009). Estima-se que entre 25% e 50% das mulheres e 50% dos homens no mundo estejam infectados por esse vírus (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2018a).

O HPV é um vírus epiteliotrópico, isto é, capaz de infectar epitélios cutâneos e mucosos (MCLAUGHLIN-DRUBIN; MÜNGER, 2009; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2018a). Esse agente possui mais de 200 subtipos, sendo 40 aptos a infectar o trato anogenital (AHMED; BENSUMAIDEA; ASHANKYTY, 2015) e, destes, 20 são considerados de alto risco oncogênico e os demais estão relacionados a formação de verrugas genitais (BRASIL, 2015). Logo, são classificados em subtipos de alto risco oncogênico (subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82) e de baixo risco (subtipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, e CP6108) (BRASIL, 2015; YEO-TEH; ITO; JHA, 2018).

Segundo Bray et al. (2018) são estimados 18,1 milhões de novos casos de câncer em todo o mundo e 4,5% deles são atribuídos à infecção por HPV, correspondendo a 630.000 casos/ano, dos quais 570.000 acometem o sexo feminino (MARTEL et al., 2017). O HPV é responsável por quase todos os casos de câncer cervical, além de estar relacionado ao desenvolvimento de carcinomas vulvares, penianos, anais e 35% das neoplasias de cabeça e pescoço (SPENCE et al., 2016; MARTEL et al., 2017).

Os determinantes mais importantes do risco carcinogênico são a persistência da infecção e o genótipo viral (MOSCICKI et al., 2012). Dentre os subtipos virais, os 16 e 18 são os de maior potencial oncogênico, associados a 70% dos cânceres de colo uterino, 60% dos de vagina, 70% dos vulvares, 90% dos anais e mais de 80% dos cânceres de cabeça e pescoço (BRATMAN et al., 2016; MARTEL et al., 2017). Já outros como o 6 e 11 são encontrados nos condilomas genitais e papilomas laríngeos,

geralmente não oferecendo risco de progressão para malignidade (BRASIL, 2014; SERRANO et al., 2015; MARTEL et al., 2017).

No Brasil, estudos indicam uma prevalência geral estimada do HPV em mulheres de 54,6%, com os de alto risco para o desenvolvimento de câncer presente em 38,4% dos casos (AHMV, 2017). A prevalência global do vírus em mulheres sem alteração citopatológica é de 12%, com as maiores observadas na África Subsaariana (24%), Europa Oriental (21%) e América Latina (16%) (BOSCH et al., 2013). Para Medeiros et al. (2005), o percentual de gestantes infectadas pelo vírus varia amplamente, de 5,5 a 65%.

Entre os fatores de risco para a infecção pelo HPV, destacam-se a idade precoce do início das relações sexuais (MARTINS et al., 2007; MEYERS et al., 2014a), o número de parceiros sexuais durante a vida (BASEMAN; KOUTSKY, 2005; CHELIMO et al., 2013), as relações desprotegidas e sob influência do consumo de álcool/drogas (KANN et al., 2016; IDOWU et al., 2017). Calcula-se que o risco para a exposição a essa IST seja de 15% a 25% para cada nova parceria sexual (BRASIL, 2015). As coinfeções por agentes patogênicos também caracterizam fatores de risco para o HPV. Mulheres HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) positivas possuem risco ampliado de infecção, persistência e redução da depuração do vírus, favorecendo as alterações celulares que evoluem para neoplasia cervical (LIMA et al., 2014; BADIAL et al., 2018).

Normalmente, a maior prevalência de HPV é verificada em mulheres com menos de 25 anos, com declínio no número de casos entre 30 e 35 anos. Porém, estudos mostram um pico secundário na perimenopausa (MOSCICKI et al., 2012; BOSCH et al., 2013). As infecções por HPV em mulheres com menos de 30 anos tendem a regredir espontaneamente e, acima dessa idade, elas frequentemente persistem (WHO, 2007). Atualmente, cerca de 30% dos casos de câncer de colo uterino acometem mulheres com mais de 60 anos, normalmente em estágio avançado, refletindo na taxa de mortalidade alta (70%) (HERMANSSON et al., 2018).

De acordo com Santos et al. (2003), em todas as regiões brasileiras predominam as infecções causadas pelo HPV 16, entretanto, ocorrem variações em relação aos outros subtipos, destacando os 18, 31 e 33, segundos mais prevalentes nas regiões Norte, Sudeste e Sul; e Nordeste e Brasil Central, respectivamente.

Diversos estudos nacionais e internacionais avaliaram a prevalência e os fatores de riscos associados ao HPV, conforme descrito na Tabela 1.

**Tabela 1-** Principais Estudos de Prevalência de HPV e fatores de risco no Brasil e no mundo, indexados nas bases de dados Literatura Latino Americana em Ciências de Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE via Pubmed) e Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), publicados no período de 2008-2018.

Referências	Local do estudo	Amostra (nº mulheres)	Prevalência HPV (%)	Prevalência Alterações Citopatológicas (%)	Fatores de risco para infecção por HPV
Rama et al. (2008)	São Paulo/ Campinas, SP- Brasil	2.300	17,8%	8,8%	Ter dois ou mais parceiros sexuais ao longo da vida.
Girianelli; Thuler; Silva, (2010)	Duque de Caxias/ Nova Iguaçu, RJ- Brasil	2.056	17,8%	11,2%	Ter um ou mais parceiros sexuais ao longo da vida; estado conjugal solteira.
Alhamany et al. (2010)	Marrocos	938	15,7%	16,3%	Uso de contraceptivos orais.
Pinto; Fuzii; Quaresma, (2011)	Pará, Belém-Brasil.	444	14,6%	2,8%	Estado conjugal solteira, separadas ou viúvas; idade entre 13 e 25 anos; residir em área rural.
Pista et al. (2011)	Portugal	2.326	19,4%	6,2%	Idades ≤ 24 anos; alterações citológicas.
Hariri et al. (2011)	Estados Unidos	4.150	42,5%	-----	Idade entre 20 e 24 anos; raça negra; múltiplos parceiros sexuais.
Noronha et al. (2011)	Belém, PA- Brasil	1.021	12,4%	10,4%	Alterações citológicas.
Demers et al. (2012)	Manitoba- Canadá	592	19,4%	7%	Idades ≤ 30 anos; etnia aborígene; ≥ cinco parceiros sexuais ao longo da vida; ≥ dois parceiros sexuais no último ano.
Dutta et al. (2012)	Kolkata- Índia	2.501	9,9%	6,1%	Idade entre 25 e 34 anos; idade ≤ 20 anos no momento do casamento; (≥quatro).

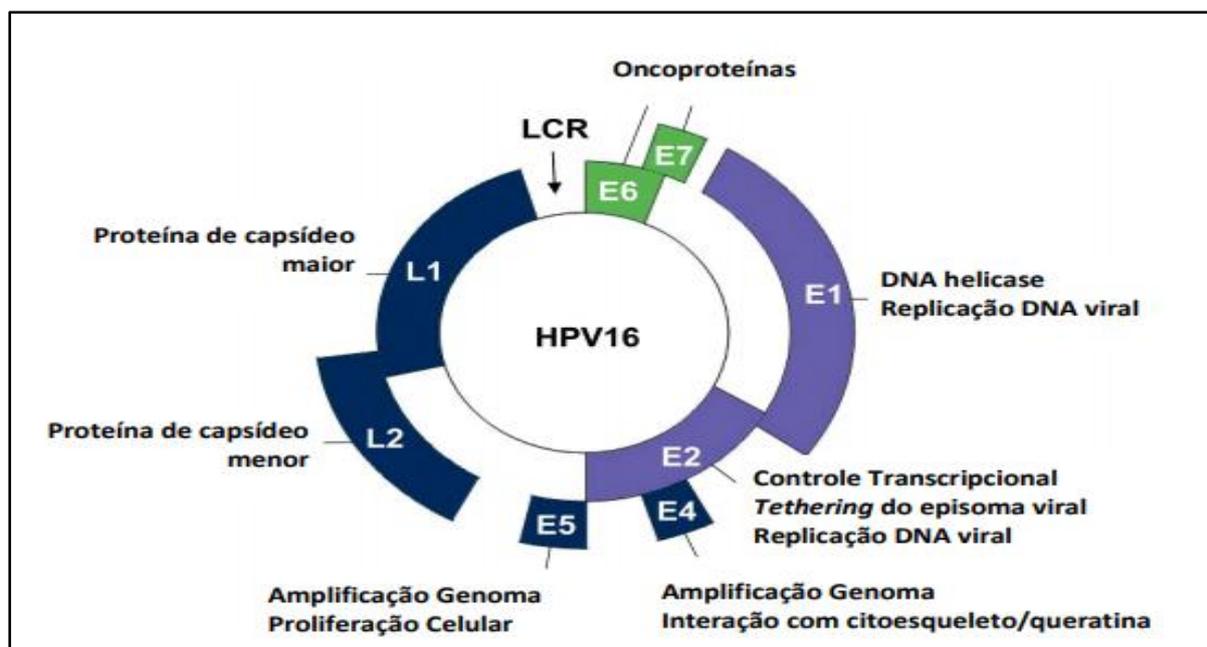
Referências	Local do estudo	Amostra (nº mulheres)	Prevalência HPV (%)	Prevalência Alterações Citopatológicas (%)	Fatores de risco para infecção por HPV
Miranda et al. (2012)	Ouro Preto, MG- Brasil	399	11%	-----	Múltiplos parceiros (≥ três parceiros); idades ≤ 30 anos; residir em área urbana; estado conjugal solteira; menor escolaridade.
Oliveira et al. (2013)	Rio Grande, RS- Brasil	302	18,2%	4,2%	Idade ≤ 20 anos; início precoce das relações sexuais (≤ 17 anos); ausência de exame citopatológico anterior; diagnóstico de citopatológico alterado.
Silva; Ribas-Silva, (2013)	Ubiratã, PR- Brasil	2.604	2,2%	-----	Uso de anticoncepcional; multiparidade.
Augusto; Santos; Oliveira, (2014)	Niterói, Rio de Janeiro- Brasil	351	8,8%	2,6%	Parceiros sexuais não estáveis.
Entiauspe et al. (2014)	Pelotas- RS- Brasil	251	29,9%	3,3%	Ex tabagistas; consumir álcool pelo menos uma vez por semana; nuliparas; início precoce das relações sexuais (entre 13-15 anos); ter dois a quatro parceiros sexuais na vida, histórico de DST detectada nos últimos 12 meses.
Figueiredo et al. (2013)	Goiânia, GO- Brasil	432	28%	15,4%	Múltiplos parceiros.
Ceccato Junior et al. (2015)	Belo Horizonte, MG- Brasil	331 análise HPV 366 análises citopatológicas	37,1% HIV negativas; 55,5% HIV positivas	2,4% HIV negativas; 15,3% HIV positivas.	Presença de HIV; mais de três parceiros sexuais na vida; idade jovem e estado conjugal solteira/separada.
Ortolani, (2015)	Dourados, MS- Brasil	458	5,9%	4,8%	Múltiplos parceiros.
Vieira et al. (2015)	Belém, PA- Brasil	265	25,3%	14,3%	Múltiplos parceiros.
Ardhaoui et al. (2016)	Tunisia	391	13,2%	12,3%	Tabagismo; baixa renda; parceiro com relacionamento sexual múltiplo; estado conjugal solteira/ divorciada.

Referências	Local do estudo	Amostra (nº mulheres)	Prevalência HPV (%)	Prevalência Alterações Citopatológicas (%)	Fatores de risco para infecção por HPV
Balanda et al. (2016)	Santiago- Chile	1738	11,1%	3,5%	Mulheres com idade $\leq$ 30 anos.
Coser et al. (2016)	Cruz Alta,RS-Brasil	300	15,7%	5,7%	Mulheres com idade < 30 anos; baixo nível socioeconômico.
Alhamlan et al. 2016	Riyadh- Arábia Saudita	400	17%	6%	Tabagismo; múltiplos parceiros.
Catarino et al. (2016)	Camarões	838	39%	12,9%	Co-infecção por HIV; idade entre 25 e 34 anos; uso de contracepção hormonal; estado conjugal solteira; dona de casa.
Ayres et al. (2017)	Juiz de Fora, MG- Brasil	2.076	12,6%	-----	Estado conjugal solteira; consumo de bebidas alcoólicas com qualquer frequência durante a vida; ter tido três ou mais parceiros sexuais ao longo da vida.
Duarte et al. (2017)	Pará-Brasil	353	16,4%	27,5%	Idade $\leq$ 20 anos; múltiplos parceiros sexuais; citopatológico anormal.
Xu et al. (2017)	Taizhou- China	37 967	22,8%	-----	Idade $\leq$ 21 anos e $\geq$ 56-60 anos.
Nejo; Olaleye; Odaibo, (2018)	Oyo- Nigéria	295	18,6%	3,7%	Início precoce da atividade sexual ( $\leq$ 18 anos); baixa escolaridade; múltiplos parceiros sexuais; desemprego; renda aquém e ser fumante passivo.
Hooi et al. (2018)	Curaçao	1075	19,7%.	2,6%	Idade entre 25 e 34 anos; Idade da primeira relação sexual precoce (média 18,5 anos).

O HPV pertence ao gênero *Papillomavirus* e a família Papillomaviridae. A estrutura geral desse ser vivo é constituída por capsídeo icosaédrico, não envelopado, com diâmetro aproximado de 55 nm (ZONTA et al., 2012; PETRY, 2014). O genoma é formado por DNA fita dupla e circular, com cerca de 8 mil pares de bases (Kpb), apresentando pequenas variações de tamanho entre os subtipos (WHO, 2009; INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES, 2011). Apesar da heterogeneidade dos subtipos, o genoma do vírus apresenta uma organização conservada, com seis fases de leitura aberta, as ORFs (open reading frames) na região “E”, duas na região “L” e uma na região reguladora LCR (long control region), que contém a origem de replicação a montante da região “E” (SCHIMITT, 2005). Além disso, possui seis genes iniciais E (E1, E2, E4, E5, E6 e E7), dois genes tardios L (L1 e L2), e sequências de controle pós-transcricional (MCLAUGHLIN-DRUBIN; MÜNGER, 2009; D’ABRAMO; ARCHAMBAULT, 2011; SCHIFFMAN et al., 2016) (Figura 1).

O ciclo de infecção do HPV pode ser dividido em duas fases, a fase precoce (*early*) que acontece logo após a invasão da célula pelo vírus, com a síntese das proteínas dos genes “E”; e a fase tardia (*late*), caracterizada pela replicação do DNA viral, formação de novas partículas virais e síntese das proteínas dos genes “L” (SCHIMITT, 2005).

As ORFs da região precoce codificam proteínas envolvidas na replicação do DNA episossomal (E1 e E2), na regulação da transcrição viral (E2), na maturação viral e alteração da matriz celular (E4) e aquelas envolvidas na transformação celular (E5, E6 e E7). Os genes E6 e E7 possuem papel fundamental à adaptação anatômica/celular específica do vírus, na inativação de genes supressores de tumores das células hospedeiras e consequente progressão oncogênica (MCLAUGHLIN-DRUBIN; MÜNGER, 2009; SCHIFFMAN et al., 2016). Já as ORFs L1 e L2, codificam as proteínas estruturais que formam o capsídeo viral (STOLER, 2003; SOUTO; FALHARI; CRUZ, 2005). Ainda, é de conhecimento que a homologia do genoma determina a classificação dentro de uma mesma espécie. Portanto, pequenas variações no genoma originam diferentes subtipos de HPV, assim, para serem de um mesmo subtipo, não deve haver variação maior que 2% na região codificante ORF e 5% na região LCR (ROSA et al., 2009).



**Figura 1** - Organização do genoma do HPV. Representação esquemática adaptada do genoma circular do HPV16, ilustrando a localização das regiões precoces (E) e as tardias (L1 e L2), e a região longa de controle (LCR) (Fonte: D'ABRAMO; ARCHAMBAULT, 2011).

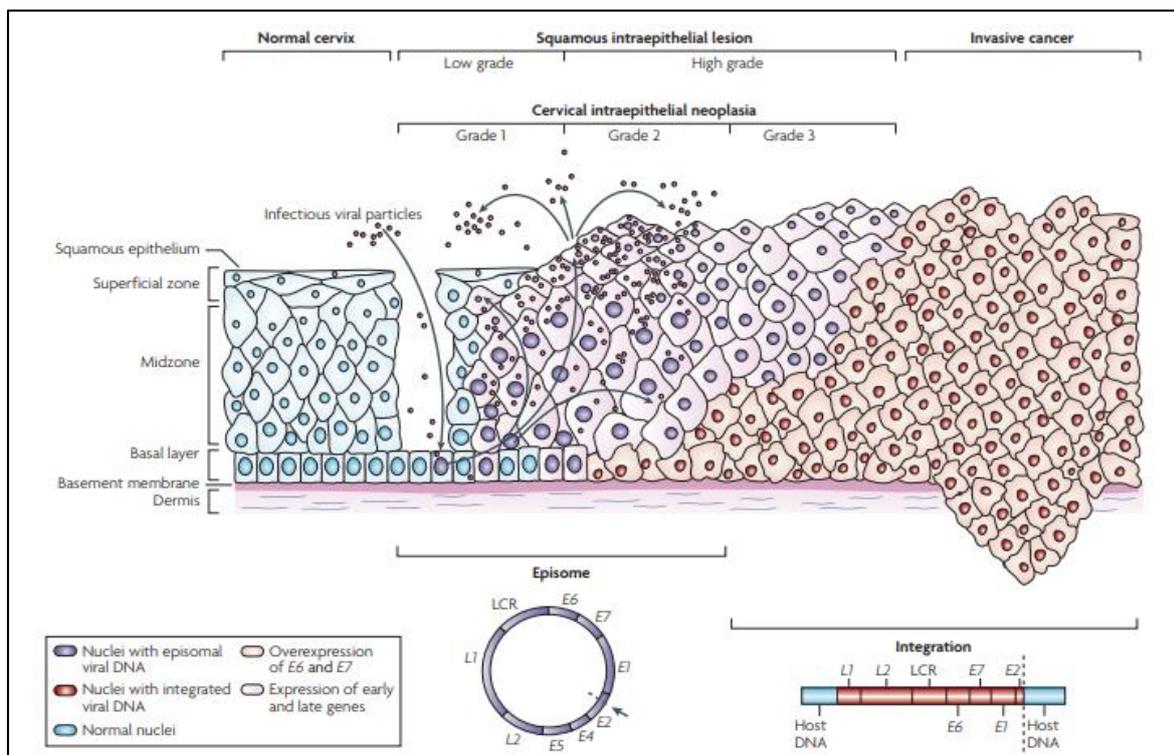
Independentemente do subtipo, o HPV é epiteliotrópico e sua transmissão ocorre por contato direto com a pele ou mucosa infectada. E dentre as formas transmissíveis, a sexual, que inclui contato oral-genital, genital-genital e manual-genital é a mais comum (ZONTA et al., 2012). Embora seja raro, o vírus pode propagar-se por fômites, como mãos, objetos, roupas íntimas e vaso sanitário (MOSCICKI et al., 2012; BRASIL, 2014; MEYERS et al., 2014b). Também é possível ocorrer transmissão vertical, por via hematogênica transplacentária ou contaminação no canal do parto (LINHARES et al., 2004; TROTTIER et al., 2016).

A dinâmica da transmissão depende tanto dos fatores virais, como carga e subtipo viral, quanto de fatores relacionados ao hospedeiro, tais como hormônios, resposta imune, herança genética, entre outros (VELDHUIJZEN et al., 2010; GIULIANO et al., 2015; MIRABELLO et al., 2018). Acredita-se que as verrugas genitais sejam altamente contagiosas, com risco de contaminação de até 65% e as infecções subclínicas apresentam menor poder de transmissão, em torno de 25% (SILVA et al., 2004; BRASIL, 2014).

O HPV acomete as células epiteliais basais, dentre elas, do epitélio cervical por meio de abrasões ou microlacerações. A entrada do vírus na célula hospedeira ocorre mediante um lento processo de endocitose, a partir da ligação da proteína viral L1

com o receptor da superfície celular, o proteoglicano sulfato de heparana (AKSOY; MENESES, 2017). Durante o processo de infecção celular, ocorre a perda do capsídeo e o transporte do genoma para o núcleo, onde irá permanecer como DNA epissomal (extracromossômico). Posteriormente, há expressão das ORFs E1, E2, E4, E5, E6 e E7, resultando na replicação do DNA do HPV (WOODMAN; COLLINS; YOUNG, 2007; FREITAS et al., 2012). Ao se dividirem, as células infectadas distribuem equitativamente o DNA do genoma viral entre as células filhas, parte delas migram para a camada superior e iniciam o processo de diferenciação celular, e as demais continuam indiferenciadas, dividindo-se para manutenção da camada basal, correspondendo a um reservatório de DNA viral (REIS et al., 2010). A produção de vírions, partículas virais infectantes, é restrita às células epiteliais suprabasais, nesta fase ocorre expressão de ORFs L1 e L2 para formação de capsídeo viral e, finalmente, liberação dos vírions nas células epiteliais superficiais esfoliadas (FREITAS et al., 2012). O HPV quando em sua forma latente, restringe-se a camada basal da epiderme, desta forma, as células da camada basal, por não transcreverem genes tardios, não permitem que a infecção latente seja transmissível (DINIZ, 2009; FREITAS et al., 2012) (Figura 2). Este ciclo infeccioso ocorre em cerca de duas a três semanas, o tempo necessário para uma célula migrar da camada basal para as camadas superficiais do epitélio, sofrer senescência e morrer (STANLEY, 2010).

Para completar o ciclo de vida do vírus, a célula infectada deverá passar por uma diferenciação terminal, sendo este um pré-requisito essencial para a montagem e liberação do vírion. No entanto, em algumas infecções por HPV de alto risco, as proteínas sintetizadas pelos genes E6 e E7 bloqueiam reguladores do ciclo celular, desta forma as células infectadas nunca amadurecem ou envelhecem e a apoptose é inibida. Como resultado, a instabilidade genômica leva ao acúmulo de alterações genéticas, com grande probabilidade de transformar a célula infectada pelo HPV em uma célula cancerosa invasiva (CROSBIE et al., 2013).



**Figura 2** - História Natural do HPV e mecanismo de indução à carcinogênese (Fonte: WOODMAN; COLLINS; YOUNG, 2007).

No núcleo da célula hospedeira, o DNA viral pode assumir a forma episomal ou integrada, de acordo com o padrão de infecção. Na forma episomal o DNA permanece circular no núcleo da célula, sendo esta forma identificada geralmente em lesões benignas. Em casos de carcinoma cervical e de linhagens celulares derivadas destes, o genoma viral na maioria dos casos encontra-se integrado ao genoma celular, porém não em todos (MIRABELLO et al., 2018). Essa integração interrompe a função do gene E2 do HPV, a partir da linearização do genoma, outro evento importante para desencadear a transformação neoplásica das células infectadas (VINOKUROVA et al., 2008).

Embora nem todo o processo de integração esteja elucidado, na maioria das vezes, ele ocorre na ORF E2, que codifica proteínas reguladoras da transcrição de outros genes e a perda dela resulta em desregulação e superexpressão das ORF E6 e E7, diretamente envolvidas no processo oncogênico (Figura 2) (SCHIMITT, 2005; WOODMAN; COLLINS; YOUNG, 2007). O mecanismo de indução à carcinogênese está relacionado a ação conjunta das proteínas virais E6, E7 e E5, conhecidas como oncoproteínas (VENUTI et al., 2011; ZHANG et al., 2015). A proteína E6 dos HPVs de alto risco associa-se a uma proteína celular E6AP (E6 activating protein), e esse

complexo associa-se à proteína p53, ocasionando a sua degradação pelo sistema celular, mediado pela ubiquitina. A proteína p53 é a responsável pela supressão tumoral, por estar envolvida no controle do ciclo celular, na transcrição de genes controladores da proliferação celular e na indução da apoptose. A sua degradação resulta em um desequilíbrio na multiplicação da célula. A proteína E7 irá associar-se à proteína pRb também supressora de tumor, inativando sua função (PARDINI et al., 2018). A proteína E5, por sua vez, insere-se na membrana da célula infectada, promovendo a associação dos receptores do fator de crescimento epitelial, mimetizando a ação desse fator, estimulando a proliferação celular (SCHIMITT, 2005). Já as oncoproteínas E6 e E7 dos HPVs de baixo risco, ligam-se com menor afinidade a proteínas p53 e pRb, não sendo capazes de causar a degradação das mesmas (PASSOS et al., 2008).

Outros estudos demonstram a existência de carcinomas com HPV unicamente epissomal e sem nenhuma integração detectável, sugerindo que a progressão para o carcinoma não requer, obrigatoriamente, sempre a integração do genoma viral ao genoma celular (BOSCH et al., 2013; PARFENOV et al., 2014). Ainda, o desenvolvimento do câncer não depende somente da regulação negativa do controle do ciclo celular e do acúmulo de danos genéticos, mas também de vários mecanismos sofisticadas de evasão imune que não permitem a detecção do vírus pelo sistema imunológico (PIERSMA, 2011).

Normalmente, nos tumores relacionados ao HPV, o vírus consegue evadir-se da ação do sistema imune (GRABOWSKA; RIEMER, 2012). Considerando que a infecção pelo HPV é intraepitelial, as células apresentadoras de antígenos do epitélio escamoso (células de Langerhans) são as responsáveis pelo reconhecimento do processo infeccioso. Entretanto, estas não sinalizam a presença do HPV no epitélio, ou seja, não são capazes de migrarem para os linfonodos, onde apresentariam o antígeno para as células T, que levaria a destruição das células infectadas, combatendo o patógeno. A principal razão para este evento não ocorrer, é uma característica do ciclo de vida do HPV, que infecta os queratinócitos sem levar à lise celular, não liberando citocinas pró-inflamatórias, impedindo a resposta imune adequada e viabilizando a replicação silenciosa do vírus (STANLEY, 2006; STANLEY, 2009; DELIGEOROGLOU et al., 2013). Ademais, os vírus são liberados nas superfícies mucosas ou cutâneas, distantes dos canais vasculares, desta forma há

pouco acesso aos linfonodos drenantes onde são iniciadas as respostas imunes adaptativas (STANLEY, 2009).

Outro mecanismo utilizado para inibir a ação do sistema imunológico envolve a ação das oncoproteínas do HPV provocando uma regulação negativa da expressão dos genes do interferon do tipo 1, estes, os IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$  com atividades antiproliferativas, antiangiogênicas e imunoestimulatórias (DECARLO et al., 2011). Logo, o HPV é capaz de evadir eficientemente a resposta imune inata e atrasar a ativação da resposta imune adaptativa (STANLEY, 2009). Apesar do impressionante conjunto de mecanismos descritos, a maioria das infecções regridem devido à resposta imune celular bem sucedida, mediada por Linfócitos T CD4+ com resposta Th1, dirigida contra as proteínas precoces do vírus, particularmente E2 e E6 (STANLEY, 2009).

Cerca de 90% das infecções por HPV recém adquiridas tornam-se indetectáveis dentro de um a dois anos (SCHIFFMAN et al., 2007). Este fenômeno é rotineiramente descrito como depuração viral, mas também pode representar o controle imunológico abaixo dos níveis detectáveis ou latência viral (LIU et al., 2014; FU et al., 2016; GRAVITT; WINER, 2017).

Acredita-se que o DNA viral persista nas células-tronco epiteliais com números de cópias reduzida durante a latência, sendo a imunossupressão e a senescência imunológica relacionada a idade, responsáveis pela reativação da infecção anterior (BOSCH et al., 2013).

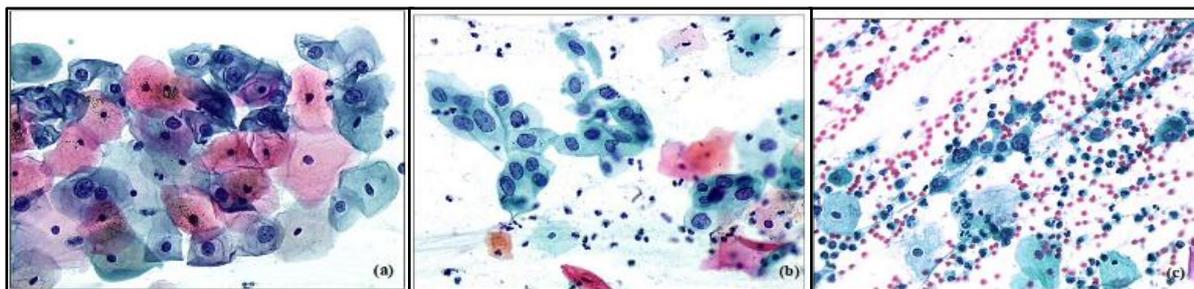
Identificar novamente o HPV no indivíduo, ou seja, um vírus que acreditava-se ter sido eliminado do organismo, sugere a aquisição de uma nova infecção. Contudo, estudos demonstram que a reativação de um vírus persistente é relativamente comum e que, mesmo não estando totalmente esclarecido, suspeita-se que a microbiota possa influenciar diretamente na persistência e depuração do HPV (ZHANG et al., 2018). Um parâmetro chave da história natural do HPV permanece elusivo, não sabe-se ainda se os anticorpos adquiridos pós-infecção natural por HPV protegem contra a reinfeção com o mesmo subtipo viral (GRAVITT, 2011; GRAVITT; WINER, 2017).

A maioria das infecções por HPV são transitórias, porém, 10 a 20% dos casos resultam em progressão da doença (SHANMUGASUNDARAM; YOU, 2017). O período de latência do vírus é geralmente de dois a oito meses, mas pode demorar até 20 anos para surgirem as primeiras manifestações (BRASIL, 2014).

O HPV pode causar alterações nas células que revestem o colo do útero, resultando em displasia ou neoplasia intraepitelial cervical (NIC) (SINGH et al., 2013; RIZZUTO et al., 2018). Cânceres cervicais de células escamosas invasivas são precedidos por uma longa fase de doença pré-invasiva, que progride desde a atipia celular até vários graus de NIC antes da progressão para carcinoma invasivo (SELLORS; SANKARANARAYANAN, 2003).

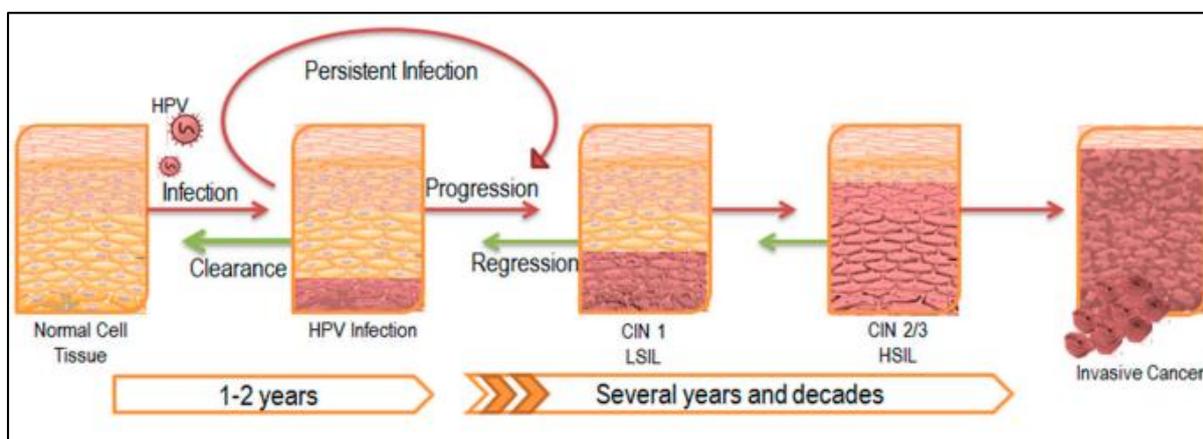
As lesões são categorizadas em NIC grau I, II e III, na histopatologia, ou Lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL do inglês Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion) ou Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL do inglês High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion), na citopatologia, dependendo da proporção da espessura do epitélio com células maduras e diferenciadas. Os graus mais graves (II e III) apresentam uma maior proporção da espessura do epitélio composto por células indiferenciadas (SELLORS; SANKARANARAYANAN, 2003; INSTITUTO DO HPV, 2013). A graduação maior reflete o risco para desenvolvimento do câncer de colo uterino (SHANMUGASUNDARAM; YOU, 2017).

As principais características observadas nas células displásicas são as anormalidades nucleares como aumento nuclear e da relação núcleo-citoplasma, hiper cromasia, polimorfismo nuclear e figuras mitóticas (Figura 3) (SELLORS; SANKARANAYAN, 2003; ANSARI et al., 2012; MACHADO; SOUZA; GONÇALVES, 2017). Na NIC I há anomalias nucleares mínimas, poucas figuras mitóticas, as células indiferenciadas estão confinadas às camadas mais profundas (terço inferior) do epitélio. A NIC II é caracterizada por alterações celulares displásicas e figuras mitóticas principalmente restritas à metade inferior ou aos dois terços inferiores do epitélio, com anormalidades nucleares mais acentuadas do que na NIC I. Na NIC III, as anormalidades nucleares se estendem por toda a espessura do epitélio, existem numerosas células em mitose de formato anormal, a diferenciação e estratificação podem estar totalmente ausentes ou presentes apenas no quarto superficial do epitélio (Figura 3 e 4) (SELLORS; SANKARANAYAN, 2003; SCHIFFMAN, et al. 2011).



**Figura 3** – Aspectos gerais e alterações celulares características das neoplasias intracelulares cervicais de grau I, II e III. (a) NIC I, (b) NIC II, (c) NIC III (x 20). (Fonte: SELLORS; SANKARANAYAN, 2003).

Eventualmente, as LSIL progridem para HSIL, levando em última instância ao carcinoma invasivo (SHANMUGASUNDARAM; YOU, 2017). Para a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2007), as LSIL exprimem apenas a manifestação citológica da infecção pelo vírus, na maioria das vezes regredindo espontaneamente. As HSIL possuem potencial para progressão carcinogênica, sendo as verdadeiras lesões precursoras do câncer de colo do útero (RIZZUTO et al., 2018) (Figura 4).



**Figura 4** - Evolução da infecção por HPV e câncer invasivo. Entre 10-20% das infecções latentes levam à progressão da doença como ilustrado pelas setas vermelhas. Eventualmente, as LSIL avançam para HSIL, levando em última instância ao carcinoma invasivo. Apesar da regressão do tumor em resposta ao tratamento como ilustrado pelas setas verdes, a maioria dos casos de infecção latente impede a depuração completa da infecção viral e, eventualmente, resulta em recorrência da lesão (Fonte: SHANMUGASUNDARAM; YOU, 2017).

No mundo, cerca de 247 mil mulheres morrem por ano devido ao câncer de colo de útero (FITZMAURICE et al., 2018). Em países menos desenvolvidos, este é o segundo câncer mais comumente diagnosticado e a terceira principal causa de morte em mulheres (TORRE et al., 2015; COCUZZA et al., 2017). No Brasil, é o terceiro tipo

mais frequente de câncer e a quarta causa de morte na população feminina, atrás apenas do câncer de mama, colorretal e pulmão (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2018b).

Anualmente, em média 530 mil novos casos de câncer de colo do útero são diagnosticados mundialmente (TORRE et al., 2015; MARTEL et al., 2017). Segundo Sanjosé et al. (2007), aproximadamente 291 milhões de mulheres são portadoras do HPV e quase todos os casos de câncer cervical (99%) estão ligados à infecção genital pelo vírus (WHO, 2018). Logo, o HPV é sem dúvida um importante fator preditivo, mas não suficiente, para desenvolver a patologia (SCHIFFMAN et al., 2011; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2018b).

O diagnóstico dessa IST pode ser clínico, epidemiológico e laboratorial, conforme a manifestação da infecção. Infecções clínicas podem ser diagnosticadas por meio de visão desarmada, nesse caso a lesão geralmente está representada pelo condiloma acuminado (BRASIL, 2010). Para as lesões precursoras do câncer do colo de útero, o diagnóstico é realizado através do exame citopatológico e histopatológico (BRASIL, 2014). A citologia cérvico-vaginal oncótica, também denominada exame preventivo ginecológico ou Papanicolau é capaz de detectar as lesões e, de forma precisa, até 90% dos cânceres de colo de útero. Estimativas mostram que o número de mortes por este tipo de neoplasia caiu pela metade desde a introdução deste exame. Contudo, ele detecta as alterações que o HPV pode causar nas células, mas não é capaz de diagnosticar a presença do vírus (INSTITUTO DO HPV, 2013). A confirmação da infecção pelo HPV pode ser feita por exames laboratoriais de diagnóstico molecular como os testes realizados a partir da técnica da PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) e da Captura Híbrida (SCHIFFMAN et al., 2011; BRASIL, 2014).

Em síntese, na maioria das vezes a infecção pelo HPV regride espontaneamente (MUÑOZ et al., 2003; SCHIFFMAN et al., 2016). No entanto, a infecção pode persistir levando a transformações intraepiteliais e lesões precursoras, que se não forem identificadas e, adequadamente, tratadas podem progredir para o câncer, principalmente no colo do útero (MOSCICKI et al., 2012; BRASIL, 2014; LEWIS et al., 2018). O intervalo de tempo entre infecção pelo HPV e o desenvolvimento do câncer é de duas a quatro décadas, tornando as infecções iniciais e as lesões precursoras do câncer cervical um alvo apropriado para o rastreamento e a detecção precoce (BOSCH et al., 2013).

Diante do exposto, e tendo em vista que na escala global este câncer é o quarto mais comumente diagnosticado entre as mulheres (TORRE et al., 2015, BRAY et al., 2018) e que, por conseguinte, o HPV é um agente infeccioso significativo para o desenvolvimento de neoplasia cervical, justifica-se a importância de investigações e estudos mais aprofundadas sobre o tema. Faz-se necessário conhecer os fatores que contribuem para a regressão, progressão e persistência da infecção pelo HPV, na perspectiva de identificar os grupos de maior vulnerabilidade e os riscos para a patologia. Assim, possibilitando adoção de medidas estratégicas para sua prevenção e controle, melhorando o bem-estar das mulheres, além de minimizar os riscos de futuras complicações (AYRES; SILVA, 2010).

A região Sul do Brasil tem apresentado alta incidência de câncer de colo de útero (16.3/100,000) (JESUS et al., 2018), com valores de prevalência do HPV preocupantes nas respectivas capitais Porto Alegre (57,1%), Florianópolis (44%) e Curitiba (48%) (AHMV, 2017). Neste contexto, estudos realizados em nível local como ora proposto, permitem o esclarecimento sobre a epidemiologia e fatores de risco da doença possibilitando adoção de intervenções e medidas estratégicas para o fortalecimento e redirecionamento das políticas públicas e programas de saúde, com intuito de reduzir tanto a incidência quanto a mortalidade por câncer de colo do útero, especialmente, no sudoeste paranaense.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Determinar a prevalência de alterações citopatológicas de colo de uterino e potenciais fatores de risco em mulheres atendidas em serviços do Sistema Único de Saúde (SUS), no município de Francisco Beltrão-PR, Brasil.

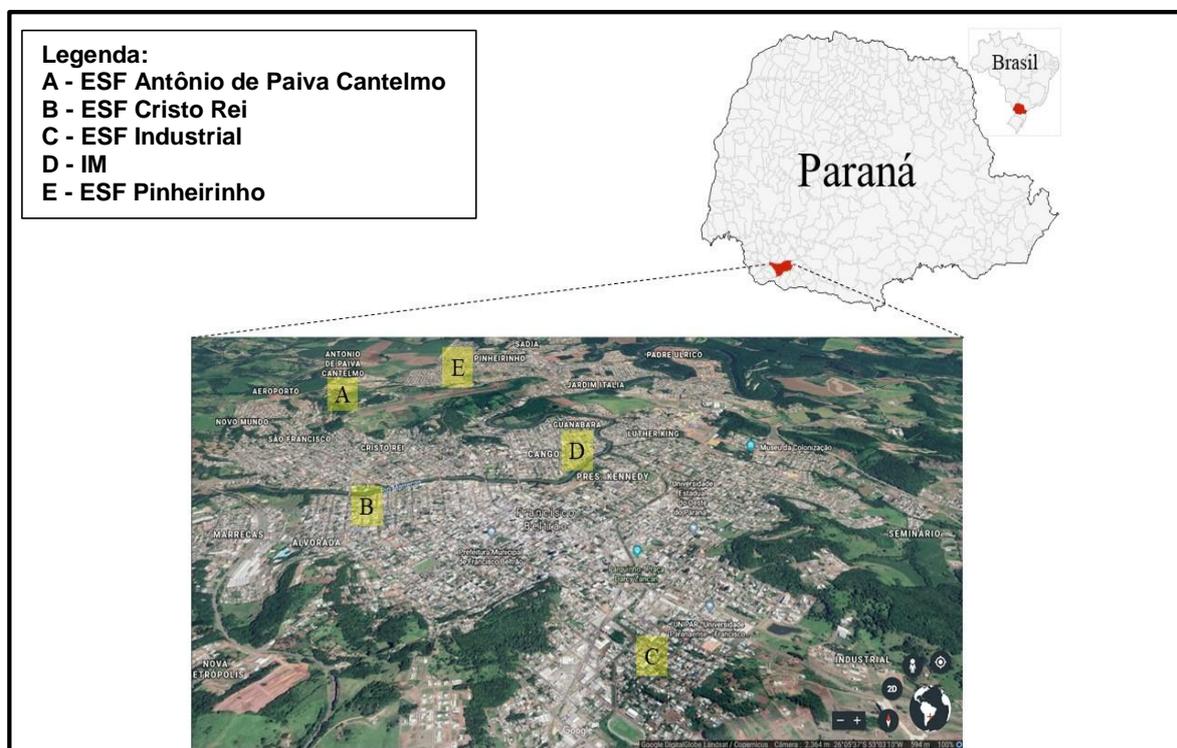
### **2.2 Específicos**

- Determinar a prevalência de alterações citopatológicas nos exames do colo uterino de mulheres atendidas em serviços do SUS de Francisco Beltrão-PR;
- Caracterizar as mulheres atendidas em serviços de saúde do SUS de Francisco Beltrão-PR, segundo aspectos socioeconômicos e clínicos;
- Descrever os potenciais fatores de risco associados as alterações citopatológicas de mulheres atendidas nos serviços do SUS de Francisco Beltrão-PR.

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1 Local de estudo e participantes

Trata-se de uma pesquisa do tipo transversal conduzida entre outubro e dezembro de 2017. A população de estudo incluiu mulheres que realizaram consulta ginecológica de rotina em cinco serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS). Destes, quatro representados por Estratégia Saúde da Família (ESF), selecionadas por conveniência, dos bairros Antônio de Paiva Cantelmo, Cristo Rei, Industrial, Pinheirinho e uma unidade de referência para atendimento em ginecologia e obstetrícia a nível ambulatorial, o Instituto da Mulher (IM) localizada no bairro Cango, todos pertencentes ao município de Francisco Beltrão, sudoeste do Paraná, Brasil (Figura 5).



**Figura 5:** Mapa com a distribuição dos locais de atendimento do Sistema Único de Saúde (SUS) envolvidos na pesquisa (Estratégia Saúde da Família - ESFs e Instituto da Mulher - IM) do município de Francisco Beltrão, PR. Fonte: elaborado pelos autores (Google Earth, 2018).

Os critérios de inclusão foram mulheres que, independentemente da idade, fossem sexualmente ativas e/ou que já tivessem tido a primeira relação sexual. Foram excluídas da pesquisa aquelas com história de histerectomia prévia e gestantes. De forma aleatória, durante o período do estudo e após receberem informações sobre a pesquisa, as mulheres que aceitaram participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). Para aquelas menores de 18 anos, foi solicitado aos responsáveis legais a autorização e assinatura do TCLE.

O tamanho amostral foi calculado com o auxílio do programa Statcalc do software Epi-info versão 7.2.2.6 (2017), a partir da população feminina do município de Francisco Beltrão na época ( $n= 31.435$ ) (IBGE, 2017). A prevalência média nacional utilizada para o cálculo foi do HPV de 30% (ENTIAUSPE et al., 2014), com um grau de confiança de 95% e uma taxa de erro absoluto de 5%. A partir disso, a amostra mínima desejada era de 320 mulheres.

As informações sobre potenciais fatores associados ao desfecho presença/ausência de alterações citopatológicas foram obtidas por meio de questionário padronizado contendo 22 questões adaptadas de instrumento já validado (NONNENMACHER et al., 2002; PARREIRA, 2009; OLIVEIRA et al., 2013). A aplicação do mesmo foi conduzida na forma de entrevista por enfermeira e acadêmicas do curso de Nutrição, previamente treinadas. O questionário foi estruturado com perguntas de caráter socioeconômico (cor da pele, idade, escolaridade, renda e estado civil), de comportamento sexual/ginecológico (idade da primeira relação sexual, número de parceiros sexuais na vida, paridade, método contraceptivo, passado de infecção ginecológica, de ISTs, dentre elas do HPV), hábitos de vida (consumo de tabaco e álcool, uso de preservativo e imunização). Somado as informações obtidas do questionário agregou-se os resultados de exames citopatológicos do colo uterino (laudos laboratoriais).

### **3.2 Coleta de material biológico**

As amostras biológicas, constituídas de células da junção escamo-colunar da mucosa cervical do colo uterino, foram coletadas pelos profissionais enfermeiros que, rotineiramente o fazem, durante a consulta ginecológica. Essas células foram obtidas através de esfregaço citológico convencional, colhido com escova endocervical para o exame de citopatológico, Papanicolau. Assim que coletado, o material foi fixado em

polietilenoglicol e corado pela técnica de Papanicolau (PAPANICOLAOU; TRAUT, 1941). As análises citológicas foram realizadas conforme procedimento habitual do laboratório de patologia do município credenciado ao SUS. As informações sobre os resultados do exame atual e de anteriores foram obtidos no Sistema de Informação do Câncer – SISCAN (BRASIL, 2018), versão em plataforma web, do Ministério da Saúde, com autorização da Secretaria Municipal de Saúde de Francisco Beltrão, PR.

Os resultados das análises citopatológicas se basearam na terminologia da classificação de Bethesda (SOLOMON et al., 2002; RAMA et al., 2008; INCA, 2016). Na Classificação Citológica Brasileira, o diagnóstico deve ser diferenciado para as células escamosas e glandulares (INCA, 2016). As possíveis alterações nas células escamosas são denominadas: ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas); ASC-H (células escamosas atípicas de significado indeterminado não podendo excluir HSIL); LSIL (compreendendo efeito citopático pelo HPV e NIC grau I), HSIL (compreendendo NICII e III) e não podendo excluir a microinvasão; Carcinoma Epidermoide Invasor. Para as células glandulares as categorias diagnósticas são: AGC-US (células glandulares atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas), AGC-H (células glandulares atípicas de significado indeterminado quando não se pode excluir HSIL), AIS (Adenocarcinoma *in situ*), Adenocarcinoma Invasor (INCA, 2012; SCHIFFMAN et al., 2016; KIM; KHADER; GOLDSTEIN, 2018).

### **3.3 Análise estatística e Comitê de Ética**

As análises estatísticas, incluída a descritiva, foram feitas no Software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 24.0. Primeiramente, as variáveis foram tabuladas no software Microsoft Excel® 2007 e, depois, transferidas para o SPSS. Foi conduzida a análise univariada para determinar a frequência das variáveis independentes de caráter socioeconômico, de comportamento sexual/ginecológico e dos hábitos de vida. As variáveis quantitativas renda familiar e idade foram categorizadas, visto não apresentarem normalidade dos dados, mesmo na escala logarítmica. No caso da renda a mesma foi classificada segundo os critérios do IBGE (2018), baseado no número de salários mínimos recebidos/mês, agrupando a população nas classes sociais: classe A (acima de 15 salários), B (de 5 a 15

salários), C (de 3 a 5 salários), D (de 1 a 3 salários) e E (até um salário). Na sequência foi realizada análise bivariada comparando todas as variáveis independentes com a dependente, desfecho presença/ausência de alterações no exame citopatológico atual, por meio do teste do Qui-quadrado ( $X^2$ ), com correção de continuidade. As variáveis que apresentaram  $p < 0,20$  foram inseridas no modelo de regressão logística para a identificação de fatores de risco independente para alteração citopatológica. Posteriormente, aquelas que apresentaram significância estatística ( $p < 0,05$ ), foram mantidas, baseando-se nos valores de continuidade e no R quadrado ( $R^2$ ) de Cox & Snell, para avaliação da qualidade de ajuste do modelo final.

A pesquisa foi autorizada pela Secretaria Municipal de Saúde de Francisco Beltrão-PR e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) por meio do parecer nº 2.254.450 e CAAE: 72983817.5.0000.0107. Aos sujeitos do estudo foi garantido o sigilo das informações e o anonimato, de acordo com os preceitos éticos envolvendo pesquisa com seres humanos.

#### 4. REFERÊNCIAS

AHMED, H. G.; BENSUMAIDEA, S. H.; ASHANKYTY, I. M. Frequency of Human Papilloma Virus (HPV) subtypes 31,33,35,39 and 45 among. **Infectious Agents and Cancer**, [S.l.], v. 10, n. 29, set. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4561418/>>. Acesso em: 16 de jun. 2018.

AHMOV. Associação Hospitalar Moinhos de Vento. **Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (POP-Brasil):** Resultados preliminares. 1. ed. Porto Alegre: [s.n.], 2017, 120 p.

AKSOY, P.; MENESES, P. I. The Role of DCT in HPV16 Infection of HaCaTs. **Plos One**, [São Francisco], v. 12, n. 1, jan. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5240977/>>. Acesso em: 17 jul. 2018.

ALHAMANY, Z. et al. Prevalence of human papillomavirus genotype among Moroccan women during a local screening program. **The Journal of Infection in Developing Countries**, [S.l.], v. 4, n. 11, p. 732-739, nov. 2010.

ALHAMLAN, F. S. et al. Sociodemographic characteristics and sexual behavior as risk factors for human papillomavirus infection in Saudi Arabia. *International Journal of Infectious Diseases*, [S.l.], v. 46, p. 94-99, maio 2016.

ANSARI, M. et al. Smear patterns and spectrum of premalignant and malignant cervical epithelial lesions in postmenopausal Indian women: A hospital based study. **Diagnostic Cytopathology**, [S.l.], v. 40, n. 11, p. 976-983, nov. 2012.

ARDHAOUI, M. et al. Prevalence, Genotype Distribution and Risk Factors for Cervical Human Papillomavirus Infection in the Grand Tunis Region, Tunisia. **Plos One**, [São Francisco], v. 11, n. 6, jun. 2016. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0157432&type=printable>>. Acesso em: 17 nov. 2018.

AUGUSTO, E. F.; SANTOS, L. S.; OLIVEIRA, L. H. S. Human papillomavirus detection in cervical scrapes from women attended in the Family Health Program. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 22, n. 1, p. 100-107, fev. 2014.

AYRES, A. R. G. et al. Infecção por HPV em mulheres atendidas pela Estratégia Saúde da Família. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 51, n. 92, set. 2017. Disponível em: <<http://www.rsp.fsp.usp.br/artigo/infeccao-por-hpv-em-mulheres-atendidas-pela-estrategia-saude-da-familia> />. Acesso em: 17 jul. 2018.

AYRES, A. R. G.; SILVA, G. A. Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil: revisão sistemática. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 5, p. 963-964, out. 2010.

BADIAL, R. M. et al. Detection and genotyping of human papillomavirus (HPV) in HIV-infected women and its relationship with HPV/HIV co-infection. **Medicine**, Baltimore, v. 97, n. 14, abr. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29620669>>. Acesso em: 17 jul. 2018.

BALANDA, M. et al. Prevalence of human papillomavirus infection among women presenting for cervical cancer screening in Chile, 2014–2015. **Medical Microbiology and Immunology**, [S.l.], v. 205, n. 6, p. 585–594, dez. 2016.

BASEMAN, J. G.; KOUTSKY, L. A. The epidemiology of human papillomavirus infections. **Journal of Clinical Virology**, Seattle, v. 32, p. 16-24, mar. 2005.

BOSCH, F. X. et al. Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases. **Vaccine**, [S.l.], v. 31, n. 8, dez. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332295>>. Acesso em: 17 jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV). In:\_\_\_\_\_. **Doenças Infecciosas e Parasitárias**: Guia de Bolso. 8. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. p. 257-260.

\_\_\_\_\_. **Guia Prático sobre o HPV: Guia de Perguntas e Respostas para os profissionais de Saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 44 p.

\_\_\_\_\_. Verrugas anogenitais. In:\_\_\_\_\_. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Infecções Sexualmente Transmissíveis: Relatório de Recomendação.** Brasília: Ministério da Saúde, 2015. p. 64-72.

\_\_\_\_\_. **SISCAN.** Sistema de Informação do Câncer. Disponível em: <<http://siscan.saude.gov.br/login.jsf>>. Acesso em: 16 jan. 2018.

BRATMAN, S. V. et al. Human Papillomavirus Genotype Association With Survival in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. **Jama Oncology**, [Chicago], v. 2, n. 6, p. 823-826, jun. 2016.

BRAY, F. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [Atlanta], v. 68, n. 6, p. 394-424, set. 2018.

CATARINO, R. et al. Risk factors associated with human papillomavirus prevalence and cervical neoplasia among Cameroonian women. **Cancer Epidemiology**, [S.I.], v. 40, p. 60-66, fev. 2016.

CECCATO JUNIOR, B. P. V. et al. Prevalence of cervical infection by human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia in HIV-positive and negative women. **Revista Brasileira Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 4, p. 178-185, out. 2015.

CHELIMO, C. et al. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. **Journal of Infection**, [S.I.], v. 66, n. 3, p. 207-217, mar. 2013.

COCUZZA, C. E. et al. Human papillomavirus DNA detection in plasma and cervical samples of women with a recent history of low grade or precancerous cervical dysplasia. **Plos One**, [São Francisco], v.12, n.11, nov. 2017. Disponível

em:<<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0188592>>.

Acesso em: 17 jul. 2018.

COSER, J. et al. Cervical human papillomavirus infection and persistence: a clinic-based study in the countryside from South Brazil. **The Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 20, n. 1, p. 61-68, jan./fev. 2016.

CROSBIE E. J. et al. Human papillomavirus and cervical cancer. **Lancet**, [New York], v. 382, n. 9895, p. 889-899, set. 2013.

D'ABRAMO, C. M.; ARCHAMBAULT, J. Small molecule inhibitors of human papillomavirus protein - protein interactions. **The Open Virology Journal**, [S.I.], v. 5, p. 80-95, jul. 2011.

DECARLO, C. A. et al. Toll-like receptor transcriptome in the HPV-positive cervical cancer microenvironment. **Clinical and Developmental Immunology**, [S.I.], v. 2012, jul. 2011. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/idoj/2013/540850/>>. Acesso em: 17 jul. 2018.

DELIGEOROGLOU, E. et al. HPV Infection: Immunological Aspects and Their Utility in Future Therapy. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, [S.I.], v. 2013, jul. 2013. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/idoj/2013/540850/>>. Acesso em: 17 jul. 2018.

DEMERS, A. A. et al. Distribution of human papillomavirus types, cervical cancer screening history, and risk factors for infection in Manitoba. **Chronic Diseases and Injuries in Canada**, [S.I.], v. 32, n. 4, p. 177–185, set. 2012.

DINIZ, G. C. Vírus do Papiloma Humano (HPV): aspectos Moleculares, reação imunológica do hospedeiro e bases do desenvolvimento da vacina. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**, Juiz de Fora, v. 1, n. 3, p. 114-120, jul. 2009.

DUARTE, D. V. et al. Prevalence of Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer Screening among Riverside Women of the Brazilian Amazon. **Revista Brasileira Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 7, p. 350-357, jun. 2017.

DUTTA, S. et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Women Without Cervical Cancer: A Population-based Study in Eastern India. **International Journal of Gynecological Pathology**, [S.l.], v. 31, n. 2, p. 178–183, mar. 2012.

ENTIAUSPE, L. G. et al. High incidence of oncogenic HPV genotypes found in women from Southern Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, [S.l.], v. 42, n. 2, p. 689-694, ago. 2014.

EPI-INFO. **Versão 7.2.2.6.** Disponível em: <[https://www.cdc.gov/epiinfo/support/por/pt\\_downloads.html](https://www.cdc.gov/epiinfo/support/por/pt_downloads.html)>. Acesso em: 20 set. 2017.

FIGUEIREDO, A. R. R. et al. Prevalence, genotype profile and risk factors for multiple human papillomavirus cervical infection in unimmunized female adolescents in Goiania, Brazil: a community-based study. **BMC Public Health**, [S.l.], nov. 2013. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24188572>>. Acesso em: 16 nov. 2013.

FITZMAURICE, C. et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016. Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. **Jama Oncology**, [Chicago], jun. 2018. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29860482>>. Acesso em: 22 jul. 2018.

FREITAS, A. C. et al. Susceptibility to cervical cancer: An overview. **Gynecologic Oncology**, [Filadélfia], v. 126, n. 2, p. 304–311, ago. 2012.

FU, T. C. et al. Re-detection vs. new acquisition of high-risk human papillomavirus in mid-adult women. **International Journal of Cancer**, [S.I.], v. 139, n. 10, p. 2201-2212, nov. 2016.

GIRIANELLI, V. R.; THULER, L. C. S.; SILVA, G. A. Prevalence of HPV infection among women covered by the family health program in the Baixada Fluminense, Rio de Janeiro, Brazil. **Revista Brasileira Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 1, p. 39-46, jan. 2010.

GIULIANO, A. R. et al. EUROGIN 2014 Roadmap: Differences in HPV infection natural history, transmission, and HPV-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. **Journal international of Cancer**, [S.I.], v. 136, n. 12, p. 2752-2760, jun. 2015.

GRABOWSKA, A. K.; RIEMER, A. B. The invisible enemy – how human papillomaviruses avoid recognition and clearance by the host immune system. **The Open Virology Journal**, [Michigan], v. 6, n. 1, p. 249–256, dez. 2012.

GRAVITT, P. E. The known unknowns of HPV natural history. **The Journal of Clinical Investigation**, [Michigan], v. 121, n. 12, p. 4593-4599, dez. 2011.

GRAVITT, P. E.; WINER, R. L. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency, **Viruses**, [Suíça], v. 9, n. 267, set. 2017. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28934151>>. Acesso em: 22 jul. 2018.

GOOGLE EARTH. **Francisco Beltrão, Paraná. 2018**. Disponível em:< <Http://mapas.google.com> >. Acesso em: 22 dez. 2018.

HARIRI, S. et al. Prevalence of Genital Human Papillomavirus Among Females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006. **The Journal of Infectious Diseases**, [Salvador], v. 204, n. 4, p. 556-573, ago. 2011.

HERMANSSON, R. S. et al. HPV prevalence and HPV-related dysplasia in elderly women. **Plos One**, [São Francisco], v. 13, n. 1, jan. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29320507>>. Acesso em: 22 jul. 2018.

HOOI, D. J. et al. Human papillomavirus (HPV) prevalence and associated risk factors in women from Curaçao. **Plos One**, [São Francisco], v. 13, n. 7, jul. 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0199624&type=printable>>. Acesso em: 16 de nov. 2018.

IBGE. **Lista de Classes Sociais**, 2018. Disponível em: <http://www.datosmarketing.com.br/listas-detalhes-classes-sociais.asp>>. Acesso em: 27 jul. 2018.

IBGE. **Distribuição da população por sexo, segundo os grupos de idade Francisco Beltrão (PR)**, 2010. Disponível em: [https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/webservice/frm\\_piramide.php?codigo=41084](https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/webservice/frm_piramide.php?codigo=41084). Acesso em: 20 set. 2017.

IDOWU, A. et al. Risky Sexual Behavior of Senior Secondary School Students in an Urban Community of Oyo State, South West Nigeria. **International Quarterly of Community Health Education**, [S.l.], v. 37, n. 3-4, jul. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28994645>>. Acesso em: 15 abr. 2018.

INSTITUTO DO HPV. **Guia do HPV**: Entenda de vez os papilomavírus, as doenças que causam e o que já é possível fazer para evitá-los. São Paulo: [s.n.], 2013. 42 p.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais**. 3 ed. Rio de Janeiro: Inca, 2012. 23 p.

\_\_\_\_\_. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. 2 ed. Rio de Janeiro: Inca, 2016. 114p.

\_\_\_\_\_. **HPV e câncer: Perguntas mais frequentes**. Rio de Janeiro, 2018a. Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo\\_uterio/hpv-cancer-perguntas-mais-frequentes](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/hpv-cancer-perguntas-mais-frequentes) >. Acesso em: 15 abr. 2018.

\_\_\_\_\_. **Controle do Câncer de colo do útero**, Rio de Janeiro, 2018b. Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo\\_uterio/definicao](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/definicao) >. Acesso em: 20 nov. 2018.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES (ICTV). *Papillomaviridae. 9 th Report (2011)*. Disponível em: <[https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/dsdna-viruses\\_2011/w/dsdna\\_viruses/121/papillomaviridae](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/dsdna-viruses_2011/w/dsdna_viruses/121/papillomaviridae)>. Acesso em: 15 abr. 2018.

JESUS, S. P. et al. A high prevalence of human papillomavirus 16 and 18 co-infections in cervical biopsies from southern Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, [S.l.], v. 49, p. 220-223, abr. 2018.

KANN, L. et al. Sexual Behaviors Related to Unintended Pregnancy and Sexually Transmitted Infections, Including HIV Infection In Youth Risk Behavior Surveillance - United States, 2015. **MMWR Surveill Summ**, [S.l.], v. 65, p. 26-30, jun. 2016.

KIM, T.; KHADER, S. N.; GOLDSTEIN, D. Y. Educational Case: Cervical Neoplasia: HPV and Its Link to Cancer. **Academic Pathology**, [S.l.], v. 5, n. 19, jun. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29978016>>. Acesso em: 16 de jun. 2018.

LEWIS, R. M. et al. Prevalence of Genital Human Papillomavirus Among Sexually Experienced Males and Females Aged 14-59 Years, United States, 2013-2014. **The Journal of Infectious Diseases**, Cambridge, v. 217, n. 6, p. 869-877, mar. 2018.

LIMA, M. D. et al. Oral and cervical HPV infection in HIV-positive and HIV-negative women attending a sexual health clinic in Sao Paulo, Brazil. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, [S.l.], v. 126, n. 1, p. 33-36, abr. 2014.

LINHARES, I. M. et al. **Manual de Orientação, DST/AIDS**: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). São Paulo: Ponto, 2004. 179 p.

LIU, S. H. et al. Characterizing the temporal dynamics of human papillomavirus DNA detectability using short-interval sampling. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, [Filadélfia], v. 23, n. 1, p. 200–208, jan. 2014.

MACHADO, H. S.; SOUZA, M. C.; GONÇALVES, S. J. C. Cervical cancer: Epidemiological and cytopathological analysis in the city of Vassouras-RJ. **Revista Pró-UniverSUS**, Vassouras, v. 8, n. 1, p. 55-61, jan./jun. 2017.

MARTEL, C. et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Jornal Internacional de Câncer*. **International Journal of Cancer**, [S.l.], v. 141, n. 4, p. 664–670, ago. 2017.

MARTINS, C. M. R. et al. Associação entre idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 11, p. 580-587, nov. 2007.

MCLAUGHLIN-DRUBIN, M. E; MÜNGER, K. Atividades oncogênicas dos papilomavírus humanos. **Virus Research**, [S.l.], v. 143, n. 2, p. 195-208, ago. 2009.

MEDEIROS, L. R. et al. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 4, p. 1006-1015, jul./ ago. 2005.

MEYERS, F. M. et al. Prevalence and risk factors for oral human papillomavirus infection in 129 women screened for cervical HPV infection. **Oral Oncology**, [S.l.], v. 50, n. 1, p. 27-31, jan. 2014a.

MEYERS, J. et al. Susceptibility of high-risk human papillomavirus type 16 to clinical disinfectants. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [S.l.], v. 69, n. 6, p. 1546-1550, jun. 2014b.

MIRABELLO, L. et al. The Intersection of HPV Epidemiology, Genomics and Mechanistic Studies of HPV-Mediated Carcinogenesis. **Viruses**, [Suíça], v. 10, n. 2, fev. 2018. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29438321>>. Acesso em: 16 de jun. 2018.

MIRANDA, P. M. et al. Human papillomavirus infection in Brazilian women with normal cervical cytology. **Genetics and Molecular Research**, [Ribeirão Preto], v. 11, n. 2, p. 1752-1761, jun. 2012.

MOSCICKI, A. B. et al. Updating the Natural History of Human Papillomavirus and Anogenital Cancers. **Vaccine**, [S.l.], v. 30, n. 5, p. 24-33, nov. 2012.

MUÑOZ, N. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 348, n. 6, p. 518-527, fev. 2003.

NEJO, Y. T.; OLALEYE, D. O.; ODAIBO, G. N. Prevalence and Risk Factors for Genital Human Papillomavirus Infections Among Women in Southwest Nigeria. **Archives of basic and applied medicine**, [S.l.], v. 6, n. 1, p. 105-112, maio 2018.

NONNEMMACHER, B. et al. Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomática. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 36, n. 1, p. 95-100, fev. 2002.

NORONHA, V. L. et al. Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres Submetidas a Rastreamento para Câncer de Cérvix Uterina, Belém – Pará – Brasil. **DST - Jornal brasileiro de doenças sexualmente transmissíveis**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 1, p. 5-11, jun. 2011.

OLIVEIRA, G. R. et al. Fatores de risco e prevalência da infecção pelo HPV em pacientes de Unidades Básicas de Saúde e de um Hospital Universitário do Sul do Brasil. **Revista Brasileira Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 5, p. 226-232, maio 2013.

ORTOLANI, L. G. **Prevalência do papilomavírus humano, diversidade de genótipos e alterações citológicas em mulheres atendidas na rede pública de saúde de Dourados-MS**. Dourados, MS, 2015. 70 p. Originalmente apresentada como dissertação de mestrado, Universidade Federal da Grande Dourados.

PAPANICOLAOU, G. N.; TRAUT, H. F. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. **The American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [S.l.], v. 42, n. 2, p. 193–206, ago. 1941.

PARDINI, B. et al. MicroRNAs as markers of progression in cervical cancer: a systematic review. **BMC Cancer**, Londres, v. 18, n. 696, jun. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25140695>>. Acesso em: 31 de ago. 2018.

PARFENOV, M. et al. Characterization of HPV and host genome interactions in primary head and neck cancers. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [Washington], v. 111, n. 43, p. 15544–15549, out. 2014.

PARREIRA, V. G. **Aspectos nutricionais e prevalência de lesões intraepiteliais cervicais de uma coorte de mulheres referenciadas a um pólo de atenção para câncer ginecológico no Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro, RJ, 2009. 73 p. Originalmente apresentada como dissertação de mestrado, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz.

PASSOS M. R. P. et al. Genital Human Papilomaviriosis, Part I. **DST - Jornal brasileiro de doenças sexualmente transmissíveis**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 2, p. 108-124, mar. 2008.

PETRY, K. U. HPV and cervical cancer. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, [S.l.], v. 74, n. 244, p. 59-62, ago. 2014.

PIERSMA, S. J. Immunosuppressive tumor microenvironment in cervical cancer patients. **Cancer Microenvironment**, [S.l.], v. 4, n. 3, p. 361–375, maio 2011.

PINTO, D. S.; FUZII, H. T.; QUARESMA, J. A. S. Prevalência de infecção genital pelo HPV em populações urbana e rural da Amazônia Oriental Brasileira. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 4, p. 769-778, abr. 2011.

PISTA, A. et al. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Women in Portugal: the Cleopatre Portugal Study. **International Journal of Gynecological Cancer**, [S.l.], v. 21, n. 6, p. 1150-1158, ago. 2011.

RAMA, C. H. et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. **Revista de Saúde Pública**, [São Paulo], v. 42, n. 1, p. 123-130, fev. 2008.

REIS, A. A. S. et al. Infecção Viral e os Estudos Moleculares dos Carcinomas associados ao Papiloma Vírus Humano. **Estudos**, Goiânia, v. 37, n. 7/8, p. 607-624, jul./ago. 2010.

RIZZUTO, I. et al. Risk factors for HPV persistence and cytology anomalies at follow-up after treatment for cervical dysplasia. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, [S.l.], v. 141, n. 2, p. 240-244, maio 2018.

ROSA, M. I. et al. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Cadernos Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 05, p. 953-964, maio 2009.

SANJOSÉ, S. et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, New York, v. 7, n. 7, p. 453-459, jul. 2007.

SANTOS, S. H. R. et al. Human papillomavirus prevalence among women with cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer from Goiania, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 98, n. 2, p. 181-184, mar. 2003.

SCHIFFMAN, M. et al. Human papillomavirus and cervical cancer. **Lancet**, [New York], v. 370, n. 9059, p. 890–907, set. 2007.

SCHIFFMAN, M. et al. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, [S.I.], v. 103, n. 3, p. 368-383, mar. 2011.

SCHIFFMAN, M. et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. **Nature Reviews**, [Londres]. v. 2, out. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27905473>>. Acesso em: 31 de ago. 2018.

SCHIMITT, V. M. Papilomavírus Humano. In: ROSSETTI M. L.; SILVA C. M. D.; RODRIGUES J. J. S. (Org). **Doenças Infecciosas: Diagnóstico Molecular**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005, p. 135-147.

SELLORS, J. W.; SANKARANARAYANAN, R. **Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual**. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2003. 138 p.

SERRANO, B. et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. **European Journal of Cancer**, [S.I.], v. 51, n. 13, p. 1732–1741, set. 2015.

SHANMUGASUNDARAM, S.; YOU, J. Targeting Persistent Human Papillomavirus Infection. **Viruses**, [Suíça], v. 9, n. 8, ago. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28820433>>. Acesso em: 31 de ago. 2018.

SILVA, E. C. D. et al. Human Papillomavirus: a review. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [Rio de Janeiro], v. 36, n. 3, p. 137-142, abr. 2004.

SILVA D.P.; RIBAS-SILVA R.C. Prevalência de Mulheres Infectadas pelo Papilomavírus Humano em Ubitatã-Paraná. **SaBios: Revista de Saúde e Biologia**. [Campo Mourão], v. 8, n. 1, p. 69-76, jan./abr. 2013.

SINGH, N. et al. Downregulation of tumor suppressor gene PML in uterine cervical carcinogenesis: Impact of human papillomavirus infection (HPV). **Gynecologic Oncology**, [Filadélfia], v. 128, n. 3, p. 420-426, mar. 2013.

SOLOMON, D. et al. The 2001 Bethesda System: Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. **Journal of the American Medical Association**, [S.I.], v. 287, n. 16, p. 2114-2119, abr. 2002.

SOUTO, R.; FALHARI, J. P. B.; CRUZ, A. D. O papilomavírus humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [Rio de Janeiro], v. 51, n. 2, p. 155-60, maio 2005.

SPENCE, T. et al. HPV Associated Head and Neck Cancer. **Cancers**, [S.I.], v. 8, n. 75, ago. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4999784/>>. Acesso em: 17 jul. 2018.

STANLEY, M. Immune response to human papilloma viruses. **Vaccine**, [S.I.], v. 30, n. 24, p. 16-22, mar. 2006.

STANLEY, M. A. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. **Indian Journal of Medical Research**, [Nova Delhi], v. 130, n. 3, p. 266-276, set. 2009.

STANLEY, M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. **Gynecologic Oncology**, [Filadélfia], v. 117, n. 2, p. 5-10, jan. 2010.

STOLER, M. H. Human Papillomavirus Biology and Cervical Neoplasia: Implications for Diagnostic Criteria and Testing. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, [S.I.], v. 127, n. 8, p. 935-939, ago. 2003.

TORRE, L. A. et al. Global Cancer Statistics, 2012. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [Atlanta], v. 65, n. 2, p. 87-108, mar./abr. 2015.

TROTTIER, H. et al. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. **Papillomavirus Research**, [S.I.], v. 2, p. 145-152, dez. 2016.

VELDHUIJZEN, N. J. et al. Factors affecting transmission of mucosal human papillomavirus. **The Lancet infectious diseases**, [New York], v.10, n. 12, p. 862–874, dez. 2010.

VENUTI, A. et al. Papillomavirus E5: the smallest oncoprotein with many functions. **Molecular Cancer**, [S.I.], v. 10, p. 2-18, nov. 2011.

VIEIRA R. C. et al. Prevalence of type-specific HPV among female university students from northern Brazil. **Infectious Agents and Cancer**, [S.I.], jul. 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26203300>>. Acesso em: 16 nov. 2018.

VINOKUROVA, S. et al. Type-Dependent Integration Frequency of Human Papillomavirus Genomes in Cervical Lesions. **Cancer Research**, [Filadélfia], v. 68, n. 1, p. 307-313, jan. 2008.

WENDLAND, E. M. et al. POP-Brazil study protocol: a nationwide cross-sectional evaluation of the prevalence and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Brazil. **BMJ Open**, [Londres], maio. 2018. Disponível em: < <https://bmjopen.bmj.com/content/8/6/e021170>>. Acesso em: 16 jun. 2018.

WOODMAN, C. B.; COLLINS, S. I.; YOUNG, L. S. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. **Nature Reviews Cancer**, [Londres], v. 7, n. 1, p. 11-22, jan. 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Human Papillomaviruse**. Lyon: [s.n.], v. 90, 2007. 689 p. Disponível em: <<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>>. Acesso em: 15 abr. 2018.

\_\_\_\_\_. **Human papillomavirus laboratory manual**. 1. ed. Switzerland: [s.n.], 2009. 129 p. Disponível em: <[http://www.who.int/immunization/hpv/learn/hpv\\_laboratory\\_manual\\_\\_who\\_ivb\\_2009\\_2010.pdf](http://www.who.int/immunization/hpv/learn/hpv_laboratory_manual__who_ivb_2009_2010.pdf)> Acesso em: 15 abr. 2018.

\_\_\_\_\_. **Immunization, Vaccines and Biologicals: Human papillomavirus (HPV)**. mar. 2018. Disponível em: <<http://www.who.int/immunization/diseases/hpv/en/>>. Acesso em: 14 abr. 2018.

XU, H. H. et al. Prevalence characteristics of cervical human papillomavirus (HPV) genotypes in the Taizhou area, China: a crosssectional study of 37967 women from the general population. **BMJ Open**, [Londres], v. 7, n. 6, mar. 2017. Disponível em: <<https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/7/6/e014135.full.pdf>>. Acesso em: 16 nov. 2018

YEO-TEH, N. S. L.; ITO, Y.; JHA, S. High-Risk Human Papillomaviral Oncogenes E6 and E7 Target Key Cellular Pathways to Achieve Oncogenesis. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.I.], v. 19, n. 6, jun. 2018. Disponível em: <<https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/7/6/e014135.full.pdf>> Acesso em: 17 nov. 2018.

ZHANG, L. et al. The role of the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway in human cancers induced by infection with human papillomaviruses. **Molecular Cancer**, [S.I.], v. 14, n. 87, p. 2-13, abril. 2015.

ZHANG, H. et al. Cervical microbiome is altered in cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure in china. **Scientific Reports**, [S.I.], v. 8, n. 4923, jun. 2018. Disponível em: <[https://drive.google.com/file/d/1bHrM1zL3762N4Jzhhb\\_JpViX3XyeVKbfu/view](https://drive.google.com/file/d/1bHrM1zL3762N4Jzhhb_JpViX3XyeVKbfu/view)>. Acesso em: 29 mar. 2018.

ZONTA, M. A. et al. Oral infection by the Human Papilloma Virus in women with cervical lesions at a prison in São Paulo, Brazil. **Brazilian Journal of otorhinolaryngology**, [S.I.], v. 78, n. 2, p. 66-72, mar./abr., 2012.

## 5. ARTIGO CIENTÍFICO

### PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES CITOPATOLÓGICAS DE COLO UTERINO E POTENCIAIS FATORES DE RISCO EM MULHERES DE UM MUNICÍPIO DO SUDOESTE PARANAENSE

Indianara Carlotto Treco<sup>1</sup>  
Janaina Carla da Silva<sup>1</sup>  
Valquíria Kulig Vieira<sup>1</sup>  
Leonardo Velasquez<sup>2</sup>  
Léia Carolina Lucio<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Francisco Beltrão – PR, Brasil

<sup>2</sup> Universidade Paranaense, Francisco Beltrão – PR, Brasil

#### Resumo

O presente estudo tem como objetivo determinar a prevalência de alterações citopatológicas de colo uterino e potenciais fatores de risco em mulheres atendidas em serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), no município de Francisco Beltrão-PR, Brasil. Trata-se de uma pesquisa tipo transversal com participação de 350 mulheres, que concordaram participar da pesquisa respondendo questionário com variáveis socioeconômicas, sexuais/ginecológicas e sobre hábitos de vida. Também foi realizado a coleta de amostra de células cervicais para análise citopatológica, por meio do exame Papanicolau, conduzido dentro da rotina das unidades de saúde e os resultados obtidos do SISCAN. Mais de 96% das participantes não apresentaram alterações neoplásicas. Contudo, em doze delas foram identificadas alterações celulares, sendo LSIL a mais comum (1,4%), seguido de HSIL (0,6%), ASC-H (0,6%), AGC-US, ASC-US, e AGC-US+LSIL (0,3% cada). Os resultados da análise bivariada e da regressão logística indicaram como potenciais fatores de risco para a presença das alterações citopatológicas a história prévia de IST (OR: 6,000; IC95%:1,693-21,262), uso de anticoncepcional (OR 3,945; IC95%: 1,049-14,831) e o consumo de tabaco (OR 3,829; IC95%: 1,198-12,234). A detecção precoce das lesões intraepiteliais cervicais e o conhecimento dos fatores de risco, deve contribuir para redução tanto da incidência quanto da mortalidade por câncer de colo do útero na população.

**Palavras-chave:** Papilomavírus Humano; Lesões intraepiteliais cervicais; câncer cervical; hábitos de vida.

#### INTRODUÇÃO

Na escala global o câncer de colo de útero ocupa a quarta posição no ranking de incidência e de mortalidade por câncer em mulheres. No mundo, ocorrem cerca de 311 mil mortes por ano devido a esta neoplasia <sup>1</sup>. No Brasil, é o terceiro tipo mais frequente de câncer

e a quarta causa de óbitos na população feminina, perdendo apenas para as neoplasias de mama, colorretal e pulmão <sup>2</sup>.

O câncer de colo de útero é uma doença progressiva, de desenvolvimento lento, e apresenta fases pré-invasivas, caracterizada por lesões denominadas Neoplasias Intraepiteliais Cervicais (NIC) <sup>3,4</sup>. O Papilomavírus Humano (HPV) é considerado o principal agente etiológico envolvido na gênese do câncer cervical, estando presente em 99% dos casos da doença <sup>5,6</sup>.

O HPV possui mais de 200 subtipos já identificados, destes 40 são capazes de infectar o trato anogenital <sup>7</sup>. E dos 40, 20 são considerados de alto risco oncogênico e os demais, de baixo risco, podem causar verrugas genitais <sup>8</sup>. Considerando que a maior parte das infecções por HPV não evoluem para o câncer de colo de útero, outros fatores foram descritos por exercerem papel importante tanto no desenvolvimento desta neoplasia quanto de suas lesões precursoras, tais como resposta imunológica do hospedeiro, os aspectos/perfil genético viral, início precoce de atividade sexual, múltiplos parceiros, uso de anticoncepcionais orais (ACO), tabagismo, história prévia de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), carências nutricionais e baixo nível socioeconômico do hospedeiro <sup>9,10,11</sup>. A região Sul do Brasil tem apresentado alta incidência de câncer de colo de útero (16.3/100,000) <sup>12</sup>, com valores de prevalência do HPV preocupantes nas respectivas capitais Porto Alegre (57,1%), Florianópolis (44%) e Curitiba (48%) <sup>13</sup>.

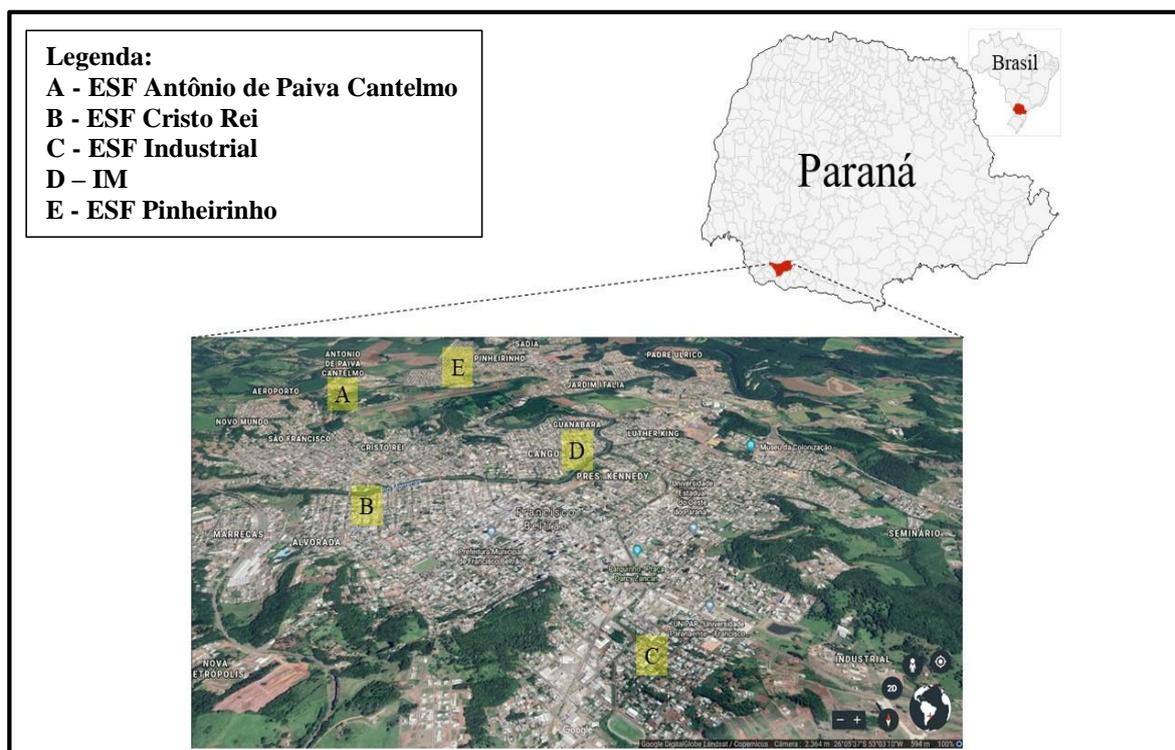
O esclarecimento sobre a epidemiologia e fatores de risco associados as alterações citopatológicas do colo uterino, ausentes na região investigada, possibilita adoção de intervenções e medidas estratégicas para o fortalecimento e redirecionamento das políticas públicas e programas de saúde. Além de contribuir para redução tanto da incidência quanto da mortalidade por câncer de colo do útero, especialmente, no sudoeste paranaense. Nesse contexto, o presente estudo tem por objetivo determinar a prevalência das lesões intraepiteliais cervicais e potenciais fatores de risco na população feminina atendida nos serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), do município de Francisco Beltrão-PR, Brasil.

## **MÉTODOS**

Trata-se de uma pesquisa do tipo transversal conduzida entre outubro e dezembro de 2017. A população de estudo incluiu mulheres que realizaram consulta ginecológica de rotina

em cinco serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS). Destes, quatro representados por Estratégia Saúde da Família (ESF) dos bairros Antônio de Paiva Cantelmo, Cristo Rei, Industrial, Pinheirinho e uma unidade de referência para atendimento em ginecologia e obstetrícia a nível ambulatorial, o Instituto da Mulher (IM) localizada no bairro Cango, selecionadas por conveniência e pertencentes ao município de Francisco Beltrão, sudoeste do Paraná, Brasil (Figura 1).

Figura 1: Mapa com a distribuição dos locais de atendimento do Sistema Único de Saúde (SUS) envolvidos na pesquisa (Estratégia Saúde da Família - ESFs e Instituto da Mulher - IM) do município de Francisco Beltrão, PR. Fonte: elaborado pelos autores por meio do programa Google Earth<sup>14</sup>.



Os critérios de inclusão foram mulheres que, independentemente da idade, fossem sexualmente ativas e/ou que já tivessem tido a primeira relação sexual. Foram excluídas da pesquisa aquelas com história de histerectomia prévia e gestantes. De forma aleatória, durante o período do estudo e após receberem informações sobre a pesquisa, as mulheres que aceitaram participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). Para aquelas menores de 18 anos, foi solicitado aos responsáveis legais a autorização e assinatura do TCLE.

O tamanho amostral foi calculado com o auxílio do programa Statcalc do software Epi-info versão 7.2.2.6 ([https://www.cdc.gov/epiinfo/support/por/pt\\_downloads.html](https://www.cdc.gov/epiinfo/support/por/pt_downloads.html)), a partir da

população feminina do município na época ( $n= 31.435$ )<sup>15</sup>. A prevalência média nacional utilizada foi do HPV de 30% <sup>16</sup>, com grau de confiança de 95% e uma taxa de erro absoluto de 5%. A partir disso, a amostra mínima desejada era de 320 mulheres.

As informações sobre potenciais fatores associados ao desfecho presença/ausência de alterações citopatológicas foram obtidas através de questionário padronizado contendo 22 questões adaptadas de instrumento já validado <sup>17,18,19</sup>. A aplicação do mesmo foi conduzida na forma de entrevista por enfermeira e acadêmicas do curso de Nutrição, previamente treinadas. O questionário foi estruturado com perguntas de caráter socioeconômico (cor da pele, idade, escolaridade, renda e estado civil), de comportamento sexual/ginecológico (idade da primeira relação sexual, número de parceiros sexuais na vida, paridade, método contraceptivo, passado de infecção ginecológica, de ISTs, dentre elas do HPV) e hábitos de vida (consumo de tabaco e álcool, uso de preservativo e imunização). Somado as informações obtidas do questionário agregou-se os resultados dos exames citopatológicos do colo uterino (laudos laboratoriais).

As amostras biológicas, constituídas de células da junção escamo-colunar da mucosa cervical do colo uterino, foram coletadas pelos profissionais enfermeiros que, rotineiramente o fazem, durante a consulta ginecológica. Essas células foram obtidas através de esfregaço citológico convencional, colhido com escova endocervical para o exame de citopatológico, Papanicolau. Assim que coletado, o material foi fixado em polietilenoglicol e corado pela técnica de Papanicolau <sup>20</sup>. As análises citológicas foram realizadas conforme procedimento habitual do laboratório de patologia do município credenciado ao SUS. As informações sobre os resultados do exame atual e de anteriores foram obtidos no Sistema de Informação do Câncer - SISCAN, versão em plataforma web, do Ministério da Saúde, com autorização da Secretaria Municipal de Saúde de Francisco Beltrão, PR. Os resultados das análises citopatológicas se basearam na terminologia da classificação de Bethesda <sup>21,22,23</sup>.

As análises estatísticas, incluída a descritiva, foram feitas no *Software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 24.0. Foi conduzida a análise univariada para determinar a frequência das variáveis independentes de caráter socioeconômico, de comportamento sexual/ginecológico e dos hábitos de vida. As variáveis quantitativas renda familiar e idade foram categorizadas, visto não apresentarem normalidade dos dados, mesmo na escala logarítmica. No caso da renda a mesma foi classificada segundo os critérios do IBGE <sup>24</sup>, baseado no número de salários mínimos recebidos/mês, agrupando a população nas classes sociais: classe A (acima de 15 salários), B (de 5 a 15 salários), C (de 3 a 5 salários), D (de 1 a 3 salários) e E (até um salário).

Na sequência foi realizado análise bivariada comparando todas as variáveis independentes com a dependente, desfecho presença/ausência de alterações no exame citopatológico atual, por meio do teste do Qui-quadrado ( $X^2$ ), com correção de continuidade. As variáveis que apresentaram  $p < 0,20$  foram inseridas no modelo de regressão logística para a identificação de fatores de risco para alteração citopatológica. Para definir as variáveis que viriam a compor o provável modelo de regressão, foi feito passo a passo, a inclusão daquelas selecionadas na análise bivariada em ordem decrescente de significância estatística. Posteriormente, aquelas que apresentarem significância estatística ( $p < 0,05$ ), foram mantidas, baseando nos valores de continuidade e no R quadrado ( $R^2$ ) de Cox & Snell, para avaliação da qualidade de ajuste do modelo final.

A pesquisa foi autorizada pela Secretaria Municipal de Saúde de Francisco Beltrão e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) por meio do parecer nº 2.254.450 e CAAE: 72983817.5.0000.0107. Aos sujeitos do estudo foi garantido o sigilo das informações e o anonimato, de acordo com os preceitos éticos envolvendo pesquisa com seres humanos.

## **RESULTADOS**

Ao todo participaram da pesquisa 350 mulheres, número maior que o estimado e que foi mantido prevendo possíveis perdas de dados. Estas com idade entre 14 e 79 anos (Média (M) igual a 41,4 anos e Desvio Padrão (DP) de  $\pm 14$  anos) distribuídas entre as unidades de saúde que compuseram a amostra de estudo. A maioria autodeclarada da raça branca (83,7%), 13,7% como parda e apenas 2,6% da raça negra. Com relação ao estado civil, 70,3% delas são casadas ou possuem alguma forma de união estável, 18% são solteiras, 6,9% divorciadas e 4,9% viúvas. Para variável escolaridade, 75,9% reportaram terem pelo menos nove anos de estudo, destas quase metade possuem ensino médio completo e 14% concluíram o ensino superior. As cinco principais ocupações/profissões informadas pelas mulheres foram “Do lar” (18%), seguido de auxiliar administrativo (11,1%), serviços gerais (8,9%), empregada doméstica (6,6%) e balconista (5,7%). O desemprego observado nessa população foi considerado baixo (1,1%).

Para a variável socioeconômica renda familiar mensal, verificou-se que a classe D, foi majoritariamente a mais frequente (66%) e a renda familiar média da população foi de R\$ 2.338,15 (DP $\pm$ 1.498,5). Com relação a paridade, a maior frequência foi de mulheres com dois

filhos (29,1%) e a menor foi de mulheres com quatro ou mais filhos (11,2%). O número de abortos ocorrido nesse grupo, independentemente de outras gestações, correspondeu a 15,3%.

Com relação ao comportamento sexual observou-se que 69,5% das mulheres tiveram a primeira relação sexual com idade menor ou igual a 18 anos. Pouco mais de 25% afirmaram terem se relacionado sexualmente com quatro ou mais parceiros na vida e apenas 5,4% disseram terem tido mais de um parceiro sexual novo no último ano. Além disso, mais da metade das entrevistadas (60,6%) afirmam não praticar sexo oral. No tocante as características ginecológicas, 67,4% das mulheres apresentaram infecção vaginal recente e somente 2% alegaram resultado alterado no exame citopatológico anterior. A maioria das mulheres participantes do estudo (61,1%), realizam o exame Papanicolau em intervalos de até 12 meses. Sobre a ocorrência de ISTs, 8,6% da população em estudo apresentaram histórico de infecção conhecida e, destas, a presença do HPV esteve em 73,3% dos casos.

Considerando os hábitos de vida, para aquelas que fazem uso do anticoncepcional como método contraceptivo, 84,5% optam pela administração da versão oral e 15,5% pela forma injetável. Mesmo para as mulheres que deixaram de utilizar esse método contraceptivo, o oral ainda foi a principal opção (93,2%). O período de administração do medicamento, tanto para aquelas que continuam a usufruir quanto para as que não mais o fazem, foi superior a cinco anos (76,3% e 64,2% respectivamente). Em contrapartida, para o uso de preservativo como estratégia contraceptiva, mais de 80% da população entrevistada revelou não fazer uso do mesmo ou fazer eventualmente. Não obstante, os dados confirmam que, tem-se uma população feminina praticamente não imunizada para o HPV (93,1%). Ainda, dentro dessa categoria de variáveis, mais de 2/3 das entrevistadas é não fumante (78,3%) e 21,7% delas ou fuma ou é ex-fumante. Com relação a variável etilismo, 53,7% das mulheres alegaram não consumirem bebida alcoólica e 45,4% o fazem no máximo duas vezes por semana.

Os resultados atuais da análise citopatológica do exame preventivo concluem que 96,6% das mulheres não possuem alterações citopatológicas. Contudo, doze amostras biológicas foram diagnosticadas com alterações celulares classificadas em LSIL (1,4%), HSIL (0,6%), ASC-H (0,6%), AGC-US, ASC-US, e AGC-US+LSIL (0,3% cada), caracterizando uma prevalência de 3,4% de alterações citopatológicas no colo do útero nessa população. Considerando o resultado do preventivo, que antecedeu o atual, houve um aumento de 1,4% na prevalência das alterações. A análise microbiológica que é parte do resultado do exame Papanicolau, constatou microbiota normal em 74% das pacientes. A bactéria *Gardnerella vaginalis* foi o micro-organismo mais frequentemente encontrado (11,7%), seguido da levedura do gênero *Candida* (2,6%) e do protozoário *Trichomonas vaginalis* (0,3%).

A análise bivariada sugere possível relação entre algumas variáveis dependentes descritas na Tabela 1. Para aquelas de comportamento sexual/ginecológico, o início da atividade sexual, o número de parceiros sexuais ao longo da vida, a história de ISTs, dentre elas a causada pelo HPV e o último resultado do citopatológico ( $p < 0,001$ ). No que se refere aos hábitos de vida, o consumo de cigarro indicou provável relação.

**Tabela 1** - Associação entre o desfecho alterações citopatológicas com as variáveis independentes socioeconômicas, comportamento sexual/ginecológico e hábito de vida.

Variáveis/Categorias	Exame Citopatológico						Valor $p^*$ ( <i>Teste X<sup>2</sup></i> )
	Normal		Alterado		Total		
	N	FR(%)	N	FR(%)	N	FR (%)	
<b>Faixa etária</b>							
Idade < 38 anos	141	41,7	8	66,7	149	42,6	0,155
Idade ≥ 38 anos	197	58,3	4	33,3	201	57,4	
Total	338	100	12	100	350	100	
<b>Idad. 1ª rel. sexual c/ ≤18 anos</b>							
Não	107	31,7	0	0	107	30,6	<b>0,043</b>
Sim	231	68,3	12	100	243	69,4	
Total	338	100	12	100	350	100	
<b>Nº de parc. sexuais na vida ≥ 2</b>							
Não	142	42	0	0	142	40,6	<b>0,009</b>
Sim	196	58	12	100	208	59,4	
Total	338	100	12	100	350	100	
<b>História de IST</b>							
Não	312	92,3	08	66,7	320	91,4	<b>0,010</b>
Sim	26	7,7	04	33,3	30	8,6	
Total	338	100	12	100	350	100	
<b>História de HPV</b>							
Não	319	94,4	09	75	328	93,7	<b>0,035</b>
Sim	19	5,6	03	25	22	6,3	
Total	338	100	12	100	350	100	
<b>Result. citopatológico anterior</b>							
Normal	317	98,8	08	72,7	325	97,7	<b>&lt;0,001</b>
Alterado	04	1,2	03	27,3	07	2,1	
Total	321	100	11	100	332	100	
<b>Uso de anticoncepcional</b>							
Não	192	56,8	3	25,0	195	55,7	0,060
Sim	146	43,2	9	75,0	155	44,3	
Total	338	100	12	100	350	100	
<b>Hábito de fumar</b>							
Não	268	79,3	06	50	274	78,3	<b>0,039</b>
Sim	70	20,7	06	50	76	21,7	
Total	338	100	12	100	350	100	

Valor  $p^* < 0,2$ .

Após a apreciação preliminar dos dados, das oito variáveis ( $p < 0,20$ ) inseridas no modelo de regressão logística, quatro apresentaram significância estatística com o desfecho ( $p < 0,05$ ) (Tabela 2). Logo, tem-se que mulheres com histórico de ISTs e, especificamente, por HPV, podem chegar a ter de seis e 5,5 vezes mais chances de diagnóstico de alterações citopatológicas no colo uterino, respectivamente ( $p=0,006$  e  $p=0,015$ ). No entanto, ao serem inseridas, simultaneamente, no provável modelo foi observado colinearidade entre elas, excluindo histórico de HPV, caracterizando-a apenas como fator de risco independente. Para uso habitual de anticoncepcional e consumo de cigarro a interpretação dos dados sugere aumento potencial de quase quatro vezes a chance de diagnóstico citopatológico alterado (Tabela 2). E mais, as variáveis independentes histórico de ISTs, hábito de fumar e uso de anticoncepcional oral (ACO), embora com valores pequenos, juntas tem um poder explicativo maior para o desfecho (4,6%) do que as mesmas de forma independente (1,4% para a variável hábito de fumar, 1,9% para o uso de ACO e de 2,9% para o histórico de ISTs).

**Tabela 2** - Fatores de risco associados ao desfecho alterações citopatológicas das participantes do estudo realizado no município de Francisco Beltrão, PR.

Variáveis/categorias	OR <sub>br</sub> (IC 95%)	Valor $p^*$
<b>Faixa etária</b>		
Idade $\geq$ 38 anos	1	0,099
Idade $<$ 38 anos	2,794 (0,825-9,461)	
<b>Idad. 1ª rel. sexual com <math>\leq</math>18 anos</b>		
Não	1	0,996
Sim	$>1,00$ (*)	
<b>Nº de parc. sexuais na vida <math>\geq</math> 2</b>		
Não	1	0,996
Sim	$>1,00$ (*)	
<b>História de IST</b>		
Não	1	<b>0,006</b>
Sim	6,000 (1,693-21,262)	
<b>História de HPV</b>		
Não	1	<b>0,015</b>
Sim	5,596 (1,399-22,384)	
<b>Reults. citopatológico anterior</b>		
Normal	1	0,615
Alterado	0,583 (0,071-4,778)	
<b>Uso de anticoncepcional</b>		
Não	1	<b>0,042</b>
Sim	3,945 (1,049-14,831)	
<b>Hábito de fumar</b>		
Não	1	<b>0,024</b>
Sim	3,829 (1,198-12,234)	

OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de confiança; \* Não foi possível calcular.  
Valor  $p^* < 0,05$ .

## Discussão

A prevalência de anormalidades citopatológicas no colo do útero no presente estudo foi de 3,4%. Essa prevalência é inferior as relatadas em diversas pesquisas brasileiras, como a de Rocha, Bahia e Rocha<sup>25</sup> no Pará (5,7%); Coelho et al.<sup>26</sup> no Piauí (5,3%); Fonseca et al.<sup>27</sup> em Roraima (7%); Kruger, Chan, Ribeiro et al.<sup>5</sup> em Goiás (9,8%); Laganá et al.<sup>28</sup> no Rio Grande do Norte (6,8%); e Coser et al.<sup>29</sup> no Rio Grande do Sul (5,7%). Em países bem sucedidos na diminuição das taxas de incidência e mortalidade por câncer do colo do útero, como os Estados Unidos, Reino Unido e Noruega, o percentual de alterações cervicais são de, 6,8%, 5,2% e 5,0% respectivamente<sup>30,31,32</sup>.

No Brasil, a prevalência esperada varia de 3,0 a 10% e expressam a sensibilidade dos programas de rastreamento para detecção de lesões cervicais precursoras<sup>28,33,34</sup>, que se estende também na população investigada. De forma satisfatória, o percentual de laudos positivos para algum tipo de lesão citopatológica manteve-se dentro do esperado e apontam boas condutas nos procedimentos de coleta e análises laboratoriais no município, tal qual em pesquisas nacionais e internacionais.

Considerando as categorias de alterações cervicais, a LSIL representa 0,8% de todos os exames citopatológicos realizados no Brasil<sup>35</sup>. Levando em conta apenas os exames alterados, a prevalência de LSIL é de 27,6%, representando o segundo diagnóstico mais comumente descrito<sup>23</sup>. Nos achados do presente estudo, as LSIL foram as alterações epiteliais predominantes, apresentando uma frequência maior que a média nacional (1,7%), correspondendo a metade de todos os exames anormais. Em relação a análise microbiológica, parte integrante do exame preventivo Papanicolau, a *Gardnerella vaginalis* foi o micro-organismo mais frequentemente encontrado (11,7%), seguido da *Candida* sp. (2,6%) e do protozoário *Trichomonas vaginalis* (0,3%). Rocha, Bahia, Rocha<sup>25</sup> rastreando o câncer de colo uterino em mulheres, no município de Belém, estado do Pará, evidenciaram os mesmos agentes, contudo, em percentagens muito maiores de *G. vaginalis* (23,4%), *Candida* sp. (12,4%) e *Trichomonas* sp. (0,6 %). O mesmo foi observado nos estudos Laganá et al.<sup>28</sup> em Natal, Rio Grande do Norte, que encontraram em 27,1% das mulheres a *G. vaginalis*, e 7,7% de *Candida* sp. e 2,6% de *Trichomonas* sp. Esses trabalhos evidenciaram o predomínio da espécie *G. vaginalis* frente os demais, e sugere possível coexistência desses micro-organismos na microbiota do colo uterino, corroborada na pesquisa, embora, com frequências reduzidas.

Mulheres com histórico de ISTs ampliam as chances de alterações celulares no colo do útero, causando inflamações e rompimento da barreira do epitélio cervical, por fim,

favorecendo o acesso direto do HPV nessas células<sup>36,37</sup>. Ainda, inflamações crônicas resultam em queda da imunidade celular contribuindo para progressão da infecção viral<sup>38,39</sup>. Nesse estudo o histórico anterior de ISTs foi um dos fatores de risco para o desfecho de alterações citopatológicas na população. Estudos apontam que micro-organismos como *Chlamydia trachomatis*, herpes-vírus simples (HSV), HIV<sup>39,40</sup>, *Gardnerella* sp., *Trichomonas* sp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* e *Treponema pallidum*, são potenciais cofatores envolvidos na carcinogênese cervical<sup>38,41</sup>. Dentre os agentes citados, destaca-se nos laudos atuais da população de estudo a *G. vaginalis*, constantemente presente na microbiota cérvico-vaginal, especialmente, em mulheres em idade reprodutiva e sexualmente ativas<sup>26</sup>. Além do mais, a *Gardnerella* produz N-nitrosaminas, compostos químicos considerados cancerígenos, favorecendo o desenvolvimento do carcinoma cervical<sup>41</sup>.

Outro potencial fator de risco identificado foi a associação entre o uso ACO e anormalidades citológicas. Os achados ratificam estudos anteriores<sup>10,42,43</sup>. Nunes, Siqueira, Traebert<sup>44</sup> e Volpato et al.<sup>45</sup> encontraram associação entre a ocorrência de lesões causadas pelo HPV, como as LSIL, em usuárias de ACO combinados com doses mínimas de 0,03mg de etinilestradiol. Eles verificaram que a probabilidade de desenvolver as LSIL foi até quatro vezes maior em mulheres que faziam uso de contraceptivos hormonais, se assemelhando aos resultados descritos nessa pesquisa. Para Ghanem et al.<sup>46</sup> e Roura et al.<sup>47</sup>, os esteróides sexuais podem aumentar a expressão dos genes E6 e E7 de alguns subtipos de HPV, inclusive o HPV-16, por meio de elementos responsivos aos glicocorticóides que regulam a transcrição viral. Essa característica resulta na inativação ou degradação das proteínas p53 e Rb das células infectadas, os quais são importantes supressores tumorais ocasionando, por conseguinte, mutações, falhas apoptóticas e promoção da carcinogênese<sup>48,49</sup>.

Ademais, a mucosa do trato genital feminino pode sofrer alterações no processo de defesa imunológica de acordo com as modificações hormonais, o que facilita a persistência viral e desenvolvimento de lesões pré-cancerígenas<sup>50</sup>. Mulheres que utilizam ACO tem níveis mais altos de IgA e IgG durante a fase inicial do ciclo menstrual, correspondendo a níveis crescentes de estradiol sintético. Em contrapartida, têm diminuição dessas imunoglobulinas durante o período de pausa nos esquemas cíclicos, quando a ingestão oral do estrogênio sintético é interrompida, o que propicia um ambiente favorável para o HPV e para o aparecimento das lesões<sup>51</sup>.

Para Moreno<sup>52</sup> e Marks, Klein, Gravitt<sup>50</sup>, o uso de ACO aumenta a incidência de ectopia cervical, condição em que o epitélio colunar está evertido sobre a ectocervice, tornando-o vulnerável a infecção pelo HPV e agentes carcinogêneos. Hellberg, Stendahl<sup>53</sup> e Gadducci et

al.<sup>49</sup>, sugerem que tanto o estrogênio quanto a progesterona podem afetar as células cervicais, promovendo a integração do genoma do HPV ao do hospedeiro, estimulando a transcrição dele e aumentando a proliferação celular. Ainda, é irrefutável não destacar a hipótese que, com o uso de contraceptivo, as mulheres passam a realizar mais frequentemente atividades sexuais desprotegidas, ficando mais vulneráveis ao contato com o vírus<sup>46</sup>. Na pesquisa, 75% das mulheres que apresentaram alterações citopatológicas utilizam-se do ACO e 85% da população feminina entrevistada não utilizava preservativo ou o fazia de forma esporádica.

Embora, as variáveis relacionadas ao início da vida sexual e número de parceiros, não venham a compor o provável modelo de regressão, os resultados mostram que mulheres que iniciaram as relações sexuais antes dos 18 anos e tiveram pelo menos dois parceiros ao longo da vida, possuem maior risco de desenvolver anormalidade epitelial cervical. Outros estudos demonstraram que tanto relações sexuais em idade precoce quanto vários parceiros aumentam a chance de infecção por HPV de alto risco, de lesões precursoras e do câncer cervical<sup>54,55</sup>. Essa situação, se respalda no fato de mulheres que tiveram sexarca muito cedo, também, estão expostas a infecção por HPV por longos períodos em comparação aquelas que começaram a atividade sexual mais tarde<sup>56</sup>, maximizando o risco à infecção, de 15% a 25%, a cada nova parceria sexual<sup>57</sup>.

Dentre os fatores de risco reconhecidos, dois deles compõe variáveis que implicam diretamente nos hábitos de vida. Não tão surpreendente, os resultados da pesquisa indicam o tabagismo como importante fator de risco e, está associado aos laudos alterados dos citopatológicos, também evidenciado por outros autores<sup>58,59</sup>. O hábito de fumar é, sem dúvida, o componente ambiental mais significativo para o desenvolvimento das lesões que podem progredir para o câncer de colo de útero. Especificamente, a probabilidade do acometimento da doença aumenta com a intensidade e duração do tabagismo e diminuiu com a cessação do mesmo<sup>46,60</sup>. O hábito de fumar pode contribuir para o desenvolvimento de neoplasia cervical por vários mecanismos biológicos<sup>61</sup>. Um deles resulta na diminuição efetiva da quantidade e função das células de Langerhans, induzindo um efeito imunossupressor local causado pelos metabólitos do tabaco, levando a incapacidade do hospedeiro de desenvolver uma resposta imune eficaz, por conseguinte aumenta o risco de infecções virais persistentes como as do HPV<sup>43,62,63</sup>.

O consumo de tabaco pode ainda exacerbar o potencial efeito carcinogênico do vírus através da inibição do  $\text{INF-}\gamma$  e do  $\text{TNF-}\alpha$ , impedindo a apoptose da célula cancerosa e, conseqüentemente, crescimento do tumor<sup>58,64</sup>. Além disso, a presença de produtos químicos do tabaco no muco cervical de mulheres fumantes, como a nicotina e seu metabólito cotinina,

causam danos ao DNA, culminando na transformação das células epiteliais<sup>58</sup>. No presente estudo, sugere-se que o consumo de cigarros potencialize em até quatro vezes a chance de diagnóstico citopatológico alterado. Em consonância com o presente trabalho, pesquisas demonstraram que mulheres fumantes tem duas vezes mais chances de serem diagnosticados com NIC II ou III do que as não fumantes<sup>62, 65</sup>.

## **Conclusão**

De forma geral, os resultados do estudo sugerem como principais fatores de risco às alterações citopatológicas no colo do útero o histórico de ISTs, os hábitos de vida uso de anticoncepcional oral e o consumo de tabaco. Ainda, a prevalência de alterações citopatológicas na população foi de 3,4% e encontra-se dentro do esperado para os parâmetros nacionais. Essas conclusões obtidas com a pesquisa são muito relevantes, visto que, contribuem tanto para a literatura, corroborando resultados de outros trabalhos e, de forma inédita, contribui para o conhecimento sobre a condição e qualidade de vida das mulheres do município de Francisco Beltrão, sudoeste do Paraná.

A detecção precoce de alterações citopatológicas, de agentes causadores e dos potenciais fatores de risco serão fundamentais para delinear os programas de rastreamento de alta qualidade e cobertura. A caracterização em particular desses fatores de risco, nesse caso, relacionados as alterações cervicais orientará a elaboração de estratégias de prevenção e promoção da saúde para redução da incidência e mortalidade por câncer de colo do útero no município de Francisco Beltrão.

## **Referências**

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Set 12;68(6):394–424.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Controle do Câncer de colo do útero, 2018. [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo\\_uterio/definicao](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/definicao) (acessado em 25/Nov/2018).
3. Sellors JW, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual. International Agency for Research on Cancer: Lyon; 2003.

4. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia das Doenças do Papilomavírus Humano. Guia do HPV: Entenda de vez os papilomavírus, as doenças que causam e o que já é possível fazer para evitá-los. São Paulo; 2013.
5. Kruger ECF, Chan SAC, Ribeiro AAR. Cervical smears abnormalities prevalence at the laboratory of clinical analysis of the pontifical catholic university of Goiás – LC PUC Goiás. Rev EVS. 2016 Out;43(1):27-33.
6. Immunization, Vaccines and Biologicals: Human papillomavirus (HPV). Geneva: World Health Organization; 2018. <http://www.who.int/immunization/diseases/hpv/en/> (acessado em 25/Nov/2018).
7. Ahmed HG, Bensumaidea SH, Ashankyty IM. Frequency of Human Papilloma Virus (HPV) subtypes 31,33,35,39 and 45 among. Infect Agent Cancer. 2015 Sep 07;10(29). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4561418/> (acessado em 25/Nov/2017).
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Verrugas anogenitais. In:\_\_\_\_\_. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Infecções Sexualmente Transmissíveis: Relatório de Recomendação. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. p. 64-72.
9. Freitas AC, Gurgel APD, Chagas BS, Coimbra EC, Amaral CMM. Susceptibility to cervical cancer: An overview. Gynecol Oncol. 2012 Mar 29;126(2):304–11.
10. Chelimo C, Willes TA, Cameron LD, Elwood JM. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. J Infect. 2013 Oct 26;66(3):207-17.
11. Wohlmeister D, Vianna DRB, Helfer VE, Gimenes F, Consolaro MEL, Barcellos RB, et al. Association of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis with intraepithelial alterations in cervix samples. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2016 Feb;111(2):106-13.
12. Jesus SP, Costa ACMD, Barcellos RB, Medeiros RM, Silva CMDD, Rossetti ML. A high prevalence of human papillomavirus 16 and 18 co-infections in cervical biopsies from southern Brazil. Braz J Microbiol. 2018;49 (Supl 1):220-23.
13. Associação Hospitalar Moinhos de Vento. Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (POP-Brasil): Resultados preliminares. 1. ed. Porto Alegre; 2017.
14. Google Earth. Francisco Beltrão, Paraná. 2018. <http://mapas.google.com> (acesso em 22/Dez/2018).
15. IBGE. Distribuição da população por sexo, segundo os grupos de idade Francisco Beltrão (PR), 2010. [https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/webservice/frm\\_piramide.php?codigo=41084](https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/webservice/frm_piramide.php?codigo=41084). (acesso em 20 /Set./ 2017).
16. Entiauspe LG, Silveira M, Nunes EM, Basgalupp SP ; Stauffert D, Dellagostini AO, et al. High incidence of oncogenic HPV genotypes found in women from Southern Brazil. Braz J Microbiol.2014; 42(2): 689-694.

17. Nonnemmacher B, Breitenbach V, Villab LL, Prollac JC, Bozzetti MC. Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. *Rev Saúde Pública*. 2002;36(1):95-100.
18. Parreira VG. Aspectos nutricionais e prevalência de lesões intraepiteliais cervicais de uma coorte de mulheres referenciadas a um pólo de atenção para câncer ginecológico no Rio de Janeiro [dissertação] Rio de Janeiro (RJ) Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz; 2009.
19. Oliveira GR, Vieira VC, Barral MFM, Döwich V, Soares MA, Conçalves CV. Fatores de risco e prevalência da infecção pelo HPV em pacientes de Unidades Básicas de Saúde e de um Hospital Universitário do Sul do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2013 May 22;35(5):226-32.
20. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *AJOG*. 1941;42 (2):193–206.
21. Solomon, D, Kurman R, Moriarty A, O'connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. *Jama*. 2002 Apr 24;287(16):2114-19.
22. Rama CH, Roteli-Martins MC, Derchain SFM, Longatto-Filho A, Gontijo RC, Zanatta Sarian LOZ, et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. *Rev de Saúde Pública*. 2008 Jul 19;42(1):123-30.
23. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2 ed. Rio de Janeiro; 2016.
24. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Listas de Classes Sociais, 2018. <http://www.datosmarketing.com.br/listas-detahes-classes-sociais.asp>.(acessado em 25/Nov/2018).
25. Rocha SMM, Bahia MO, Rocha CAM. Profiles of cervical screening tests performed in Casa da Mulher, Pará State, Brazil. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2016;7(3):51-5.
26. Coelho CMC, Verde RMCL, Oliveira EH, Soares LF. Perfil epidemiológico de exames citopatológicos realizados no LF de Floriano, Piauí. *Rev Bras Farm* 2014;95(1):459–73.
27. Fonseca AJ, Murari RSW, Moraes IS, Rocha RF, Ferreira LCL. Acurácia dos exames citológicos cervicovaginais em estado de elevada incidência de câncer de colo de útero. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014 Jul 07;36(8):347-52.
28. Laganá MTC, Silva MMP, Lima LF, França TLB. Alterações Citopatológicas, Doenças Sexualmente Transmissíveis e Periodicidade dos Exames de Rastreamento em Unidade Básica de Saúde. *Rev Bras Cancerol*. 2013 Dez 03;59(4):523-30.
29. Coser J, Boeira TR, Wolf JM, Cerbero K, Simon D, Lunge VR. Cervical human papillomavirus infection and persistence: a clinic-based study in the countryside from South Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(1):61-8.

30. Bortolon PC, Silva MAF, Corrêa FM, Dias MBK, Knupp VMAO, Assis M, et al. Avaliação da Qualidade dos Laboratórios de Citopatologia do Colo do Útero no Brasil. *Rev Bras de Cancerol.* 2012 May 29;58(3):435-44.
31. Cervical Screening Programmes. Cervical Screening Programme, England - 2016-17. United Kingdom; 2017. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/cervical-screening-programme/cervical-screening-programme-england-2016-17> (acessado em 25/Nov/2017).
32. Cancer Registry of Norway. Benefits of participating in cervical cancer screening. Oslo; 2018. <https://www.kreftregisteret.no/en/screening/Cervical-Cancer-Screening-Programme/Benefits-and-harms-of-screening/>(acessado em 25/Nov/2018).
33. Ázara CZS, Araújo ES, Magalhães JC, Amaral RG. Avaliação dos Indicadores da Qualidade dos Exames Citopatológicos do Colo do Útero de Laboratórios Privados do Estado de Goiás Credenciados pelo Sistema Único de Saúde. *Rev Bras Cancerol.* 2014 Dez 29;60(4):295-303.
34. Paula AC, Souza NG, Prado TC, Ribeiro AA. Indicadores do monitoramento interno da qualidade dos exames citopatológicos do Laboratório Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO). *RBAC.* 2017 Jan 05;49(2):200-5.
35. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 1 ed. Rio de Janeiro: Inca, 2011. 106p.
36. Rosa MI, Medeiros LR, Rosa DD, Bozzeti MC, Silva FR, Silva BR. Human papillomavirus and cervical neoplasia. *Cad Saude Publica.* 2009;25(5):953-64.
37. Zitkute V, Bumbuliene Z. Risk Factors Affecting HPV Infection, Persistence and Lesion Progression in Women and Men. *Clin Res Infect Dis.* 2016 Jul 04.3(2):1026. <https://www.jscimedcentral.com/InfectiousDiseases/infectiousdiseases-3-1026.pdf> (acessado em 26/Nov/2017).
38. Verteramo R, Pierangeli A, Mancini E, Calzolari E, Bucci M, Osborn J, et al. Human papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients. *BMC Infectious Diseases.* 2009 Feb 12; 9(16) <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-9-16> (acessado em 25/Nov/2017).
39. Zhu H , Shen Z, Luo H, Zhang W, Zhu X. Chlamydia Trachomatis Infection-Associated Risk of Cervical Cancer a Meta-Analysis. *Med.* 2016 Apr 01;95(13):e3077.
40. Huh WK. Human Papillomavirus Infection: A Concise Review of Natural History. *Obstet Gynecol.* 2009 Jul;114(1):139-43.
41. Roeters AM, Boon ME, Haaften M, Vernooij F, Bontekoe TR, Heintz AP. Inflammatory events as detected in cervical smears and squamous intraepithelial lesions. *Diagn Cytopathol.* 2010 Feb;38(2):85-93.

42. Marks M, Gravitt PE, Gupta SB, Liaw KL, Kim E, Tadesse A, et al. The association of hormonal contraceptive use and HPV prevalence. *Int J Cancer*. 2011;128(15):2962-70.
43. Roura E, Castellsagué X, Pawlita M, Travier N, Waterboer T, Margall N, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2014 Jul 15;135(2):453–66.
44. Nunes RD, Siqueira IR, Traebert JL. Association Between the oral contraception with etinilestradiol and the HPV induced lesions in the cervix. *Arq Catarin Med*. 2017;46(4):128-39.
45. Volpato LK, Siqueira IR, Nunes RD, Piovezan AP. Association between Hormonal Contraception and Injuries Induced by Human Papillomavirus in the Uterine Cervix. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018 Mar 08;40(4):196-202.
46. Ghanem KG, Datta SD, Unger ER, Hagensee M, Shlay JC, Kerndt P, et al. The association of current hormonal contraceptive use with type-specific HPV detection. *Sex Transm Infect*. 2011 Aug;87(5):385-88.
47. Roura E, Travier N, Waterboer T, Sanjosé S, Bosch FX, Pawlita M, et al. The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and precancer: results from the EPIC cohort. *Plos One*. 2016 Jan 25;11(1):e0147029.
48. Castellsague X, Munoz N. Chapter 3: cofactors in human papillomavirus carcinogenesis – role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;(31):20-8.
49. Gadducci A, Barsotti C, Stefania Cosio S, Domenici L, Genazzan AR. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. *Gynecol Endocrinol*. 2011 Aug;27(8):597-604.
50. Marks MA, Klein SL, Gravitt PE. Hormonal contraception and HPV: a tale of differing and overlapping mechanisms. *Open Access Journal of Contraception*. 2011 Nov 22;(2):161-174.
51. Safaeian M, Falk RT, Rodriguez AC, Hildesheim A, Kemp T, Williams M, et al. Factors associated with fluctuations in IgA and IgG levels at the cervix during the menstrual cycle. *J Infect Dis*. 2009 Jan 10;199(3):455-63.
52. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, Walboomers JMM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric casecontrol study. *Lancet*. 2002 Mar 30;359(9312):1085-92.
53. Hellberg D, Stendahl U. The biological role of smoking, oral contraceptive use and endogenous sexual steroid hormones in invasive squamous epithelial cervical cancer. *Anticancer Res*. 2005 Aug;25(8):3041–46.
54. Makuza JD, Nsanzimana S, Muhimpundu MA, Pace LE, Ntaganira J, Riedel DJ. Prevalence and risk factors for cervical cancer and pre cancerous lesions in Rwanda. *Pan Afr Med J*.

2015 Sep 02;22(26) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4662515/> (acessado em 25/Nov/2017).

55. Deksissa ZM, Tesfamichael FA, Henok A. Prevalence and factors associated with VIA positive result among clients screened at Family Guidance Association of Ethiopia, south west area office, Jimma model clinic, Jimma, Ethiopia 2013: a cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 2015 Oct 29;8(618) [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4627428/pdf/13104\\_2015\\_Article\\_1594.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4627428/pdf/13104_2015_Article_1594.pdf)(acessado em 25/Nov/2017).
56. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Jan 31;103(5):368-83.
57. Brasil. Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Infecções Sexualmente Transmissíveis: Relatório de Recomendação. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
58. Kapeu AS, Luostarinen T, Jellum E, Dillner J, Hakama M, Koskela P, et al. Is smoking an independent risk factor for invasive cervical cancer? A nested case-control study within Nordic biobanks. *Am J Epidemiol*. 2009 Feb 15;169(4):480-8.
59. Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Feb;47:2-13.
60. Fang JH, Yu MX, Zhang SH, Yang Y. Effect of smoking on high-grade cervical cancer in women on the basis of human papillomavirus infection studies. *J Cancer Res Ther*. 2018 Mar 26;14 Suppl 8:S184-9.
61. Moutinho JAF. Smoking and Cervical Cancer. *ISRN Obstet Gynecol*. 2011 May 25;2011:847684.
62. Feng RM, Hu SY, Zhao F, Zhang R, Zhang X, Ai Wallach, et al. Role of active and passive smoking in high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. *J Gynecol Oncol*. 2017 Mar 12;28(5):e47.
63. Campos AAL, Neve FS, Duque KCD, Leite ICG, Guerra MR, Teixeira MTB. Factors associated with the risk of Changes in cervical cytopathology examination. *Rev Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro*. 2018;8:e2330.
64. Gunnell AS, Trung TN, Torrång A, Dickman PW, Sparen P, Palmgren J, et al. Synergy between cigarette smoking and human papillomavirus type 16 in cervical cancer in situ development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Aug 11;15(11):2141-7.
65. Collins S, Rollason TP, Young LS, Woodman CBJ. Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: A longitudinal study. *Eur J Cancer*. 2010 Jan;46(2):405–11

## 6. APÊNDICES

### 6.1 APÊNDICE I

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Título do Projeto: PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES CITOPATOLÓGICAS NO COLO UTERINO EM MULHERES DE UM MUNICÍPIO DO SUDOESTE PARANAENSE E POTENCIAIS FATORES DE RISCO

(Indianara C. Treco – 46999764010; Léia Carolina Lucio – 46999332938)

Convidamos a **Sra. ou Senhorita** a participar de nossa pesquisa que tem o objetivo de **Identificar os fatores associados as alterações citopatológicas do colo uterino em mulheres atendidas pelo Sistema Único de Saúde, no Município de Francisco Beltrão- PR, Brasil.** Esperamos, com este estudo, **possibilitar a adoção de intervenções e medidas estratégicas para fortalecimento e redirecionamento das políticas e programas regionais de controle do câncer do colo do útero.** Para tanto, solicitamos a sua participação respondendo o presente questionário e autorizando o uso do descarte do exame citopatológico, garantimos o sigilo quanto a sua identificação na pesquisa.

Durante a execução do projeto os possíveis riscos estão relacionados a algum constrangimento quanto algumas perguntas presentes no questionário durante a entrevista. Caso ocorra o constrangimento, o pesquisador tranquilizará o entrevistado informando que o objetivo da pesquisa é científico e que tem obrigação de resguardar o entrevistado e o sigilo sobre sua identidade.

Sua identidade não será divulgada e seus dados serão tratados de maneira sigilosa, sendo utilizados apenas fins científicos. Você também não pagará nem receberá para participar do estudo. Além disso, você poderá cancelar sua participação na pesquisa a qualquer momento. No caso de dúvidas ou da necessidade de relatar algum acontecimento, você pode contatar os pesquisadores pelos telefones mencionados acima ou o Comitê de Ética pelo número 3220-3092.

Este documento será assinado em duas vias, sendo uma delas entregue ao sujeito da pesquisa.

Declaro estar ciente do exposto e **(desejo participar do projeto)** ou **(autorizo nome do menor)** a participar da pesquisa.

---

**(Assinatura do entrevista ou responsável)**

Eu, **(Léia Carolina Lucio ou Indianara Carlotto Treco)**, declaro que forneci todas as informações do projeto ao participante e/ou responsável.

---

**(Assinatura)**

Francisco Beltrão, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

## 6.2 APÊNDICE II



## INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

**NOME COMPLETO:** \_\_\_\_\_

**Nº REQUISIÇÃO:** \_\_\_\_\_

**Nº DA AMOSTRA:** \_\_\_\_\_

**1) NASCIMENTO:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**IDADE** \_\_\_\_\_

**2) RAÇA:** \_\_\_\_\_

(1) Branca; (2) Negra; (3) Parda; (4) Indígena; (5) Amarela.

**3) ESTADO CIVIL:** \_\_\_\_\_

(1) Solteira; (2) Casada; (3) Divorciada/separada; (4) viúva; (5) União estável.

**4) PARIEDADE:** \_\_\_\_\_

(0) Nenhum; (1) Um; (2) Dois; (3) Três; (4) Quatro filhos ou mais; (5) teve aborto.

**5) ESCOLARIDADE:** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ anos de estudos

(0) Não sabe; (1) Nenhuma; (2) Ensino Fundamental incompleto; (3) Ensino Fundamental Completo; (4) Ensino Médio incompleto; (5) Ensino Médio Completo; (6) Ensino Superior incompleto; (7) Ensino Superior completo.

**6) PROFISSÃO/OCUPAÇÃO:** \_\_\_\_\_

**7) RENDA:** \_\_\_\_\_

**8) IDADE DA PRIMEIRA RELAÇÃO SEXUAL:** \_\_\_\_\_

(1) ≤14 anos; (2) 15-16 anos; (3) 17-18 anos; (4) 19-21 anos; (5) 22-25 anos; (6) ≥ 26 anos.

**9) NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS NA VIDA:** \_\_\_\_\_

(0) Nenhum; (1) Um; (2) Dois; (3) Três; (4) Quatro ou mais.

**10) NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS NOVOS NO ÚLTIMO ANO:** \_\_\_\_\_

(0) Nenhum; (1) Um; (2) mais de um.

**11) DURANTE A RELAÇÃO SEXUAL REALIZA A PRÁTICA DO SEXO ORAL**

(0) Não; (1) Sim.

**12) USA ANTICONCEPCIONAL. QUAL** \_\_\_\_\_

(0) Não; (1) Sim; (2) Nunca usou; (3) Não usa mais.

**13) TEMPO DE USO** \_\_\_\_\_

(0) zero; (1) < 1 ano; (2) 1-5 anos; (3) > 5 anos;

**14) USA PRESERVATIVO NA RELAÇÃO SEXUAL** \_\_\_\_\_

(0) Não; (1) Sim; (3) Às vezes.

**15) HISTÓRIA DE DST \_\_\_\_\_**

(0) Não; (1) Sim; (2) Não sabe.

**16) CASO A RESPOSTA ANTERIOR FOR: SIM.**

Qual \_\_\_\_\_

**17) OCORRÊNCIA RECENTE DE INFECÇÃO VAGINAL \_\_\_\_\_**

(0) Não; (1) Sim.

**18) ÚLTIMO EXAME GINECOLÓGICO (EXAME DO PAPANICOLAU) \_\_\_\_\_**

(1)  $\leq 1$  ano; (2)  $\geq 2$  anos; (3) Nunca fez

**19) RESULTADO DO ÚLTIMO EXAME GINECOLÓGICO (EXAME DO PAPANICOLAU)**

(1) Normal; (2) Alterado.

**20) FUMA \_\_\_\_\_**

(0) Nunca fumou; (1) Sim; (2) Ex. fumante.

**21) REALIZOU VACINAÇÃO PARA HPV:**

(0) Não; (1) 1 Dose; (2) 2 Doses; (3) 3 Doses.

**22) Consome bebida alcoólica:**

(0) Nunca; (1) 1-2 vezes na semana; (2) 3-4 vezes na semana (3) 5 ou mais vezes na semana.

## 7. ANEXOS

### 7.1 ANEXO I



PREFEITURA MUNICIPAL DE FRANCISCO BELTRÃO  
ESTADO DO PARANÁ

Ofício N°963/SMS/FB/2017.

Francisco Beltrão, 20 de julho de 2017.

Prezado (a) Senhor (a),

Em resposta à solicitação feita através do ofício N° 006/2017 – Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde – Mestrado, o qual solicita autorização para realização da Pesquisa intitulada "PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E IDENTIFICAÇÃO DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) POR BIOLOGIA MOLECULAR EM MULHERES", conduzida pela mestranda Indianara Calotto Treco, a Secretária Municipal de Saúde vem por meio deste, **deferir** o pedido em questão.

Atenciosamente

  
**FERNANDO BRAZ PAULI**  
Direção Atenção à Saúde

  
**ALINE MARIELI J. BIEZUS**  
Secretária Municipal de Saúde

Ilma. Senhora  
**LÉIA CAROLINA LUCIO**  
Coord. Especial do Prog. De Mestrado Ciências Aplicadas à Saúde.  
UNIOESTE- Campus Francisco Beltrão

## 7.2 ANEXO II

UNIOESTE - CENTRO DE  
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E IDENTIFICAÇÃO DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) POR BIOLOGIA MOLECULAR EM MULHERES

**Pesquisador:** Indianara Carlotto Treco

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 72983817.5.0000.0107

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANA

**Patrocinador Principal:** UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANA

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.254.450

**Apresentação do Projeto:**

Projeto de mestrado que tem como objetivo determinar a prevalência de lesões intraepiteliais cervicais causadas pelo vírus HPV, bem como os fatores de risco e os grupos virais causadores de infecção na população feminina atendida pelo Sistema Único de Saúde, do município de Francisco Beltrão-PR, Brasil. Trata-se de um estudo do tipo transversal entre o período de 2017 e 2018. Serão selecionadas para o estudo 350 mulheres com idade acima de 15 anos atendidas para realização do exame citopatológico em Unidades Básicas de Saúde ou Estratégias Saúde da Família (UBS/ ESF) do município de Francisco Beltrão. As coletas de amostras biológicas para investigação molecular serão provenientes do descarte de escova endocervical ou espátula de Ayre utilizadas no exame citopatológico. Desses descartes serão isolados o DNA viral e o mesmo submetido a análises de PCR e captura híbrida para determinação da presença do vírus HPV e dos grupos de baixo e alto risco, respectivamente. Informações sobre potenciais fatores associados à infecção pelo HPV serão coletados por um entrevistador por meio de questionário padronizado, a fim de conseguir informações socioeconômicos (cor da pele, idade, escolaridade, renda e estado civil), ginecológicas (idade da primeira relação sexual, número de parceiros sexuais na vida, paridade, método contraceptivo, passado de infecção ginecológica) e dados laboratoriais disponíveis no SISCAN.

**Endereço:** UNIVERSITARIA

**Bairro:** UNIVERSITARIO

**CEP:** 85.819-110

**UF:** PR

**Município:** CASCAVEL

**Telefone:** (45)3220-3272

**E-mail:** cep.prppg@unioeste.br

UNIOESTE - CENTRO DE  
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.254.450

**Critério de Inclusão:** Serão incluídas no estudo mulheres com idade acima de 15 anos atendidas para realização do exame citopatológico em Unidades Básicas de Saúde ou Estratégias Saúde da Família (UBS/ESF) do município de Francisco Beltrão, região sudoeste do estado do Paraná, Brasil. Para serem incluídas no estudo, as participantes deverão concordar e preencher o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aquelas com menos de 18 anos, será solicitado aos responsáveis legais a autorização e assinatura do termo. Critério de

**Exclusão:** Serão excluídas do estudo mulheres com histerectomia prévia ou conização.

**Objetivo da Pesquisa:**

Determinar a prevalência da infecção e de lesões intraepiteliais cervicais causadas pelo vírus HPV, bem como os fatores de risco e os grupos virais mais frequentes em mulheres atendidas pelo Sistema Único de Saúde, do município de Francisco Beltrão-PR, Brasil.

**Objetivo Secundário:** • Identificar os fatores de risco associados à infecção genital pelo HPV em mulheres do município de Francisco Beltrão; • Estimar a prevalência do HPV na população estudada; • Determinar os grupos virais de HPV e as alterações citopatológicas por eles causadas.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** Os riscos presentes envolvendo a pesquisa podem estar relacionados a infecção pelo Papilomavírus Humano nas mulheres entrevistadas. A contaminação e contágio pelo vírus HPV acontecem, em sua maioria, durante a relação sexual sem proteção, em mulheres de idade precoce e com múltiplos parceiros. Além do risco da infecção, a presença do vírus no organismo pode levar ao desenvolvimento de lesões intraepiteliais na mucosa do colo uterino, de menor a alto grau e em situações mais graves pode culminar no câncer do colo do útero. Ainda, não se descarta o risco da infecção vertical do vírus em gestantes. Com relação as entrevistas mediadas por questionário (AnexoII) pode ocorrer algum constrangimento para algumas perguntas, porém, será esclarecido a participante que a entrevistada do projeto de pesquisa tem caráter científico e que o sigilo de sua identidade será assegurado **Benefícios:** Dentre os benefícios visa-se com a realização deste trabalho identificar a prevalência de mulheres com lesões intraepiteliais cervicais causadas pelo vírus HPV, bem como os fatores de risco e os grupos virais causadores da infecção. Através de uma melhor compreensão do perfil epidemiológico do município espera-se possibilitar a adoção de intervenções e medidas estratégicas para fortalecimento e redirecionamento das políticas e programas de controle da infecção pelo HPV e do câncer do colo do útero, além de servir como

**Endereço:** UNIVERSITARIA

**Bairro:** UNIVERSITARIO

**CEP:** 85.819-110

**UF:** PR

**Município:** CASCAVEL

**Telefone:** (45)3220-3272

**E-mail:** cep.prppg@unioeste.br

UNIOESTE - CENTRO DE  
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.254.450

referência para profissionais da área de saúde do município e região e possibilitar o desenvolvimento de pesquisas futuras.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa apresenta relevância científica e social já que a temática é importante para o gestor de saúde para o monitoramento da morbidade e auxiliar no planejamento de políticas públicas.

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

Apresentou todos os termos obrigatórios.

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

Atendeu os preceitos éticos da resolução 422/16.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_969476.pdf	08/08/2017 22:38:41		Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_ok.pdf	08/08/2017 22:21:20	Indianara Carlotto Treco	Aceito
Outros	Termo_aditivo_Con_Unipar.pdf	08/08/2017 22:13:08	Indianara Carlotto Treco	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_dados_Indianara.pdf	08/08/2017 22:10:41	Indianara Carlotto Treco	Aceito
Outros	Declar_Indianara.pdf	08/08/2017 22:05:59	Indianara Carlotto Treco	Aceito
Outros	Autoriz_campo_de_estudo.pdf	08/08/2017 22:03:57	Indianara Carlotto Treco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_HP.V.docx	06/08/2017 16:35:30	Indianara Carlotto Treco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	06/08/2017 16:30:09	Indianara Carlotto Treco	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: UNIVERSITARIA  
Bairro: UNIVERSITARIO CEP: 85.819-110  
UF: PR Município: CASCAVEL  
Telefone: (45)3220-3272 E-mail: cep.prppg@unioeste.br

Página 03 de 04

UNIOESTE - CENTRO DE  
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.254.450

CASCAVEL, 01 de Setembro de 2017

Assinado por:  
Fausto José da Fonseca Zamboni  
(Coordenador)

## ANEXO III

## Normas do periódico Cadernos de Saúde Pública – Qualis B2 na área da Medicina I

31/01/2019 Instrução para Autores | CSP - Cadernos de Saúde Pública

BRASIL Serviços Barra GovBr

CSP CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA  
REPORTS IN PUBLIC HEALTH  
ISSN (Impresso) 0102-311X  
ISSN (on-line) 1678-4464

Sobre o CSP | **Submissão** | Acervo

PT EN ES

Volume 35, 2019  
Janeiro



## Instrução para Autores

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 SEGUINTE 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 como, por exemplo, o PROSPERO. O Editorial 32(9) discute sobre as revisões sistemáticas ([Leia mais](#)).
- 1.5 – **Ensaio:** texto original que desenvolve um argumento sobre temática bem delimitada (máximo 8.000 palavras e 5 ilustrações). 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) ([Leia mais](#)).
- 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, ler o Editorial 32(8).
- 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, conforme item 6 (Passo a passo).
- 2.6 – Todos os autores dos artigos aceitos para publicação serão automaticamente inseridos no banco de consultores de

<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/submissao/instrucao-para-autores>

## Submeta seu texto

SAGAS  
Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos

USUÁRIO  
SENHA

Login - Cadastre-se  
- Esqueça sua senha?

## Submissão

INSTRUÇÃO PARA AUTORES  
PASSO-A-PASSO  
ACESSO AO SAGAS

Índice

SAGAS  
Instruções para os autores

PORTAL DE PERIÓDICOS

SciELO Brasil  
Scientific Data Library Online

FASCÍCULOS ANTERIORES

SIGA-NOS  
NO FACEBOOK

SIGA-NOS  
TWITTER

Compartilhe essa página via:



1/3

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 E ORCID

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 <sup>1</sup>). 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 Helsinque* (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

31/01/2019

Instrução para Autores | CSP - Cadernos de Saúde Pública

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.

10.4 - CSP é filiado ao [COPE](#) (Committee on Publication Ethics) e adota os preceitos de integridade em pesquisa recomendados por esta organização. Informações adicionais sobre integridade em pesquisa leia o [Editorial 34\(1\)](#).



Inicial Voltar Topo

Cadernos de Saúde Pública | Reports in Public Health  
Rua Leopoldo Bulhões 1480 • Rio de Janeiro RJ 21041-210 Brasil  
Secretaria Editorial +55 21 2598-2511.  
[cadernos@fiocruz.br](mailto:cadernos@fiocruz.br)



©2015 | Cadernos de Saúde Pública - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca | Fundação Oswaldo Cruz. - Ministério da Saúde Governo Federal | Desenvolvido por Rlocem Design


[Sobre o CSP](#)
[Submissão](#)
[Acervo](#)


Volume 35, 2019

Janeiro

## Passo-a-passo

### 1. PROCESSO DE SUBMISSÃO ONLINE

- 1.1 - Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do site do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS), disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/>.
- 1.2 - Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo e-mail [csp-artigos@ensp.fiocruz.br](mailto:csp-artigos@ensp.fiocruz.br).
- 1.3 - Inicialmente, o autor deve entrar no sistema SAGAS. Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em "Cadastre-se" na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em "Esqueceu sua senha?".
- 1.4 - Para os novos usuários, após clicar em "Cadastre-se" você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

### 2. ENVIO DO ARTIGO

- 2.1 - A submissão online é feita na área restrita de gerenciamento de artigos. O autor deve acessar a seção "Submeta seu texto".
- 2.2 - A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP. O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas essas normas.
- 2.3 - Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título resumido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumo e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.
- 2.4 - Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es), respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um e o respectivo número de registro no ORCID (<https://orcid.org/>). Não serão aceitos autores sem registro. O autor que cadastrar o artigo, automaticamente será incluído como autor do artigo e designado autor de correspondência. A ordem dos nomes dos autores deverá ser estabelecida no momento da submissão.
- 2.5 - Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.
- 2.6 - O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1MB.
- 2.7 - O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.
- 2.8 - O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumos; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).
- 2.9 - Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em "Transferir".
- 2.10 - Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.
- 2.11 - Finalização da submissão. Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em "Finalizar Submissão".
- 2.12 - Confirmação da submissão. Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a Secretaria Editorial de CSP no endereço: [cadernos@ensp.fiocruz.br](mailto:cadernos@ensp.fiocruz.br) ou [cadernos@fiocruz.br](mailto:cadernos@fiocruz.br).

### 3. ACOMPANHAMENTO DO PROCESSO DE AVALIAÇÃO DO ARTIGO

## Submeta seu texto


 SAGAS  
 Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos

 USUÁRIO

 SENHA

 - Cadastre-se  
 - Esqueceu sua senha?

## Submissão

 INSTRUÇÃO PARA AUTORES  
 PASSO-A-PASSO  
 ACESSO AO SAGAS

[Índice](#)

 SAGAS  
 Instruções para os autores

PORTAL DE PERIÓDICOS

 SciELO Brasil  
 Scientific Electronic Library Online

[FASCÍCULOS ANTERIORES](#)

SIGA-NOS NO FACEBOOK

SIGA-NOS TWITTER

Compartilhe essa página via:



- 3.1 - O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.
- 3.2 - O contato com a Secretaria Editorial de CSP deverá ser feito pelo sistema SAGAS.

#### 4. ENVIO DE NOVAS VERSÕES DO ARTIGO

- 4.1 - Novas versões do artigo devem ser encaminhadas usando-se a área restrita de gerenciamento de artigos <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/> do sistema SAGAS, acessando o artigo e utilizando o link "Submeter nova versão".

#### 5. PROVA DE PRELO

- 5.1 - A prova de prelo será acessada pelo(a) autor(a) de correspondência via sistema (<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/acao/login>). Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa Adobe Reader ou similar. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo site: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>.
- 5.2 - Para acessar a prova de prelo e as declarações, o(a) autor(a) de correspondência deverá acessar o link do sistema: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/acao/login>, utilizando login e senha já cadastrados em nosso site. Os arquivos estarão disponíveis na aba "Documentos". Seguindo o passo a passo
- 5.2.1 - Na aba "Documentos", baixar o arquivo PDF com o texto e as declarações (Aprovação da Prova de Prelo, Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica) e Termos e Condições).
- 5.2.2 - Encaminhar para cada um dos autores a prova de prelo e a declaração de Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica).
- 5.2.3 - Cada autor(a) deverá verificar a prova de prelo e assinar a declaração de Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica), o autor de correspondência também deverá assinar o documento de Aprovação da Prova de Prelo e indicar eventuais correções a serem feitas na prova.
- 5.2.4 - As declarações assinadas pelos autores deverão ser escaneadas e encaminhadas via sistema, na aba "Autores", pelo autor de correspondência. O upload de cada documento deverá ser feito selecionando o autor e a declaração correspondente.
- 5.2.5 - Informações importantes para o envio de correções na prova:
- 5.2.5.1 - A prova de prelo apresenta numeração de linhas para facilitar a indicação de eventuais correções.
- 5.2.5.2 - Não serão aceitas correções feitas diretamente no arquivo PDF.
- 5.2.5.3 - As correções deverão ser listadas na aba "Conversas", indicando o número da linha e a correção a ser feita.
- 5.3 - Após inserir a documentação assinada e as correções, deve-se clicar em "Finalizar" e assim concluir a etapa.
- 5.4 - As declarações assinadas pelos autores e as correções a serem feitas deverão ser encaminhadas via sistema (<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/acao/login>) no prazo de 72 horas.

#### 6. PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

Para a preparação do manuscrito, os autores deverão atentar para as seguintes orientações:

- 6.1 - O título completo (no idioma original do artigo) deve ser conciso e informativo, e conter, no máximo, 150 caracteres com espaços.
- 6.2 - O título corrido poderá ter o máximo de 70 caracteres com espaços.
- 6.3 - As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) da Biblioteca Virtual em Saúde BVS.
- 6.4 - Resumo. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenhas, Cartas, Comentários ou Perspectivas, todos os artigos submetidos deverão ter resumo no idioma original do artigo, podendo ter no máximo 1.700 caracteres com espaços. Visando a ampliar o alcance dos artigos publicados, CSP publica os resumos nos idiomas português, inglês e espanhol. No intuito de garantir um padrão de qualidade do trabalho oferecemos gratuitamente a tradução do Resumo para os idiomas a serem publicados. Não são aceitos equações e caracteres especiais (por exemplo: letras gregas, símbolos) no Resumo.
- 6.4.1 - Como o Resumo do artigo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, indicamos a leitura atenta da recomendação específica para sua elaboração ([Leia mais](#)).
- 6.5 - Equações e Fórmulas: as equações e fórmulas matemáticas devem ser desenvolvidas diretamente nos editores (Math, Equation, MathType ou outros que sejam equivalentes). Não serão aceitas equações e fórmulas em forma de imagem.
- 6.6 - Agradecimentos. Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaços.
- 6.7 - Quadros. Destina-se a apresentar as informações de conteúdo qualitativo, textual do artigo, dispostas em linhas e/ou colunas. Os quadros podem ter até 17cm de largura, com fonte de tamanho 9. Devem ser submetidos em arquivo text: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document TEXT). Cada dado do quadro deve ser inserido em uma célula separadamente, ou seja, não incluir mais de uma informação dentro da mesma célula.
- 6.8 - Tabelas. Destina-se a apresentar as informações quantitativas do artigo. As tabelas podem ter até 17cm de largura, com fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As tabelas devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e citadas no corpo do mesmo. Cada dado na tabela deve ser inserido em uma célula separadamente, e dividida em linhas e colunas. Ou seja, não incluir mais de uma informação dentro da mesma célula.
- 6.9 - Figuras. Os seguintes tipos de figuras são aceitos por CSP: mapas, gráficos, imagens de satélite, fotografias, organogramas e fluxogramas. O arquivo de cada figura deve ter o tamanho máximo de 10Mb para ser submetido, devem ser desenvolvidas e salvas/exportadas em formato vetorial/editável. As figuras devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo.
- 6.9.1 - Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsulated PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.
- 6.9.2 - Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsulated PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).
- 6.9.3 - As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura. O tamanho limite do arquivo deve ser de 10Mb.

31/01/2019

Passo-a-passo | CSP - Cadernos de Saúde Pública

6.9.4 - Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

6.9.5 - Formato vetorial. O desenho vetorial é originado com base em descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

6.10 - Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

6.11 - CSP permite a publicação de até cinco ilustrações (Figuras e/ou Quadros e/ou Tabelas) por artigo. Ultrapassando esse limite os autores deverão arcar com os custos extras.



Inicial Voltar Topo

Cadernos de Saúde Pública | Reports in Public Health  
Rua Leopoldo Bulhões 1480 - Rio de Janeiro RJ 21041-210 Brasil  
Secretaria Editorial +55 21 2598-2511.  
cadernos@fiocruz.br



©2015 | Cadernos de Saúde Pública - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca | Fundação Oswaldo Cruz. - Ministério da Saúde Governo Federal | Desenvolvido por Racom Design



### Acesso ao SAGAS

Todos os artigos devem ser submetidos pelo sistema SAGAS.

Qualquer dúvida, entre em contato pelo endereço [cadernos@ensp.fiocruz.br](mailto:cadernos@ensp.fiocruz.br); [cadernos@fiocruz.br](mailto:cadernos@fiocruz.br) ou telefones: +55 21 2598-2511 e +55 21 2598 2737.



Inicial Voltar Topo



PT EN ES

[Sobre o CSP](#)
[Submissão](#)
[Acervo](#)

### Submeta seu texto


 USUÁRIO  
 SENHA

 Cadastre-se  
 Esqueceu sua senha?

### Submissão

INSTRUÇÃO PARA AUTORES  
 PASSO-A-PASSO  
 ACESSO AO SAGAS

[Índice](#)

 PORTAL DE  
 PERIÓDICOS



[FASCÍCULOS ANTERIORES](#)


 SIGA-NOS  
 NO FACEBOOK


 SIGA-NOS  
 twitter

Compartilhe essa página via:



31/01/2019

Submissão| CSP - Cadernos de Saúde Pública

©2015 | Cadernos de Saúde Pública - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca | Fundação Oswaldo Cruz - Ministério da Saúde Governo Federal | Desenvolvido por Rlocem Design

---

## Pesquisa Etiológica

### Artigos quantitativos

#### Ex: Estudo etiológico

#### Resumo

Um resumo deve conter fundamentalmente os objetivos do estudo, uma descrição básica dos métodos empregados, os principais resultados e uma conclusão. A não ser quando estritamente necessário, evite usar o espaço do resumo para apresentar informações genéricas sobre o estado-da-arte do conhecimento sobre o tema de estudo, estas devem estar inseridas na seção de Introdução do artigo.

Na descrição dos métodos, apresente o desenho de estudo e priorize a descrição de aspectos relacionados à população de estudo, informações básicas sobre aferição das variáveis de interesse central (questionários e instrumentos de aferição utilizados) e técnicas de análise empregadas.

A descrição dos resultados principais deve ser priorizada na elaboração do Resumo. Inclua os principais resultados quantitativos, com intervalos de confiança, mas seja seletivo, apresente apenas aqueles resultados essenciais relacionados diretamente ao objetivo principal do estudo.

Na conclusão evite jargões do tipo "mais pesquisas são necessárias sobre o tema", "os resultados devem ser considerados com cautela" ou "os resultados deste estudo podem ser úteis para a elaboração de estratégias de prevenção". No final do Resumo descreva em uma frase sua conclusão sobre em que termos seus resultados ajudaram a responder aos objetivos do estudo. Procure indicar a contribuição dos resultados desse estudo para o conhecimento acerca do tema pesquisado.

#### Introdução

Na Introdução do artigo o autor deve, de forma clara e concisa, indicar o estado do conhecimento científico sobre o tema em estudo e quais as lacunas ainda existentes que justificam a realização da investigação. Ou seja, descreva o que já se sabe sobre o assunto e por que a investigação se justifica. É na Introdução que a pergunta de investigação deve ser claramente enunciada. É com base nessa pergunta que também se explicita o modelo teórico.

Para fundamentar suas afirmações é preciso escolher referências a serem citadas. Essas referências devem ser artigos originais ou revisões que investigaram diretamente o problema em questão. Evite fundamentar suas afirmações citando artigos que não investigaram diretamente o problema, mas que fazem referência a estudos que investigaram o tema empiricamente. Nesse caso, o artigo original que investigou diretamente o problema é que deve ser citado. O artigo não ficará melhor ou mais bem fundamentado com a inclusão de um número grande de referências. O número de referências deve ser apenas o suficiente para que o leitor conclua que são sólidas as bases teóricas que justificam a realização da investigação.

Se for necessário apresentar dados sobre o problema em estudo, escolha aqueles mais atuais, de preferência obtidos diretamente de fontes oficiais. Evite utilizar dados de estudos de caráter local, principalmente quando se pretende apresentar informações sobre a magnitude do problema. Dê preferência a indicadores relativos (por exemplo, prevalências ou taxas de incidência) em detrimento de dados absolutos.

Não é o tamanho da Introdução que garante a sua adequação. Por sinal, uma seção de Introdução muito longa provavelmente inclui informações pouco relevantes para a compreensão do estado do conhecimento específico sobre o tema. Uma Introdução não deve rever todos os aspectos referentes ao tema em estudo, mas apenas os aspectos específicos que motivaram a realização da investigação. Da mesma forma, não há necessidade de apresentar todas as lacunas do conhecimento sobre o tema, mas apenas aquelas que você pretende abordar por meio de sua investigação.

Ao final da seção de Introdução apresente de forma sucinta e direta os objetivos da investigação. Sempre que possível utilize verbos no infinitivo, por exemplo, "descrever a prevalência", "avaliar a associação", "determinar o impacto".

#### Métodos

A seção de Métodos deve descrever o que foi planejado e o que foi realizado com detalhes suficientes para permitir que os leitores compreendam os aspectos essenciais do estudo, para julgarem se os métodos foram adequados para fornecer respostas válidas e confiáveis e para avaliarem se eventuais desvios do plano original podem ter afetado a validade do estudo.

Inicie esta seção apresentando em detalhe os principais aspectos e características do desenho de estudo empregado. Por exemplo, se é um estudo de coorte, indique como esta coorte foi concebida e recrutada, características do grupo de pessoas que formam esta coorte, tempo de seguimento e status de exposição. Se o pesquisador realizar um estudo caso-controle, deve descrever a fonte de onde foram selecionados casos e controles, assim como as definições utilizadas para caracterizar indivíduos como casos ou controles. Em um estudo seccional, indique a população de onde a amostra foi obtida e o momento de realização do inquérito. Evite caracterizar o desenho de estudo utilizando apenas os termos "prospectivo" ou "retrospectivo", pois não são suficientes para se obter uma definição acurada do desenho de estudo empregado.

No início desta seção indique também se a investigação em questão é derivada de um estudo mais abrangente. Nesse caso, descreva sucintamente as características do estudo e, se existir, faça referência a uma publicação anterior na qual é possível encontrar maiores detalhes sobre o estudo.

Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento e coleta de dados. Esses são dados importantes para o leitor avaliar aspectos referentes à generalização dos resultados da investigação. Sugere-se indicar todas as datas relevantes, não apenas o tempo de seguimento. Por exemplo, podem existir datas diferentes para a determinação da exposição, a ocorrência do desfecho, início e fim do recrutamento, e começo e término do seguimento.

Descreva com detalhes aspectos referentes aos participantes do estudo. Em estudos de coorte apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Especifique também os procedimentos utilizados para o seguimento, se foram os mesmos para todos os participantes e quão completa foi a aferição das variáveis. Se for um estudo de coorte pareado, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos. Em estudos caso-controle apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os critérios utilizados para identificar, selecionar e definir casos e controles. Indique os motivos para a seleção desses tipos de casos e controles. Se for um estudo caso-controle pareado, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso. Em estudos seccionais, apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes.

Defina de forma clara e objetiva todas as variáveis avaliadas no estudo: desfechos, exposições, potenciais confundidores e modificadores de efeito. Deixe clara a relação entre modelo teórico e definição das variáveis. Sempre que necessário, apresente os critérios diagnósticos. Para cada variável forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos de aferição (mensuração) utilizados. Quando existir mais de um grupo de comparação, descreva se os métodos de aferição foram utilizados igualmente para ambos.

Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de vieses. Nesse momento, deve-se descrever se os autores implementaram algum tipo de controle de qualidade na coleta de dados, e se avaliaram a variabilidade das mensurações obtidas por diferentes entrevistadores/aferidores.

Explique com detalhes como o tamanho amostral foi determinado. Se a investigação em questão utiliza dados de um estudo maior, concebido para investigar outras questões, é necessário avaliar a adequação do tamanho da amostra efetivo para avaliar a questão em foco mediante, por exemplo, o cálculo do seu poder estatístico.

Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Indique se algum tipo de transformação (por exemplo, logarítmica) foi utilizada e por quê.

Quando aplicável, descreva os critérios e motivos usados para categorizá-las.

Descreva todos os métodos estatísticos empregados, inclusive aqueles usados para controle de confundimento. Descreva minuciosamente as estratégias utilizadas no processo de seleção de variáveis para análise multivariada. Descreva os métodos usados para análise de subgrupos e interações. Se interações foram avaliadas, optou-se por avaliá-las na escala aditiva ou multiplicativa? Por quê? Explique como foram tratados os dados faltantes ("missing data"). Em estudos de coorte indique se houve perdas de seguimento, sua magnitude e como o problema foi abordado. Algum tipo de imputação de dados foi realizado? Em estudos caso-controle pareados informe como o pareamento foi considerado nas análises. Em estudos seccionais, se indicado, descreva como a estratégia de amostragem foi considerada nas análises. Descreva se foi realizado algum tipo de análise de sensibilidade e os procedimentos usados.

#### Resultados

A seção de Resultados deve ser um relato factual do que foi encontrado, devendo estar livre de interpretações e ideias que refletem as opiniões e os pontos de vista dos autores. Nesta seção, deve-se apresentar aspectos relacionados ao recrutamento dos participantes, uma descrição da população do estudo e os principais resultados das análises realizadas.

Inicie descrevendo o número de participantes em cada etapa do estudo (exemplo: número de participantes potencialmente elegíveis, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados). A seguir descreva os motivos para as perdas em cada etapa. Apresente essas informações separadamente para os diferentes grupos de comparação. Avalie a pertinência de apresentar um diagrama mostrando o fluxo dos participantes nas diferentes etapas do estudo.

Descreva as características sociodemográficas e clínicas dos participantes e informações sobre exposições e potenciais variáveis confundidoras. Nessas tabelas descritivas não é necessário apresentar resultados de testes estatísticos ou valores de p.

Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse. Se necessário, use uma tabela para apresentar esses dados.

Em estudos de coorte apresente os tempos total e médio (ou mediano) de seguimento. Também pode-se apresentar os tempos mínimo e máximo, ou os percentis da distribuição. Deve-se especificar o total de pessoas-anos de seguimento. Essas informações devem ser apresentadas separadamente para as diferentes categorias de exposição.

Em relação ao desfecho, apresente o número de eventos observados, assim como medidas de frequência com os respectivos intervalos de confiança (por exemplo, taxas de incidência ou incidências acumuladas em estudos de coorte ou prevalências em estudos seccionais). Em estudos caso-controle, apresente a distribuição de casos e controles em cada categoria de exposição (números absolutos e proporções).

No que tange aos resultados principais da investigação, apresente estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, com os seus respectivos intervalos de confiança. Quando estimativas ajustadas forem apresentadas, indique quais variáveis foram selecionadas para ajuste e quais os critérios utilizados para selecioná-las.

Nas situações em que se procedeu a categorização de variáveis contínuas, informe os pontos de corte usados e os limites dos intervalos correspondentes a cada categoria. Também pode ser útil apresentar a média ou mediana de cada categoria.

Quando possível, considere apresentar tanto estimativas de risco relativo como diferenças de risco, sempre acompanhadas de seus respectivos intervalos de confiança.

Descreva outras análises que tenham sido realizadas (por exemplo, análises de subgrupos, avaliação de interação, análise de sensibilidade).

Dê preferência a intervalos de confiança em vez de valores de p. De qualquer forma, se valores de p forem apresentados (por exemplo, para avaliar tendências), apresente os valores observados (por exemplo,  $p = 0,031$  e não apenas uma indicação se o valor está acima ou abaixo do ponto crítico utilizado - exemplo,  $>$  ou  $<$  que  $0,05$ ). Lembre-se que os valores de p serão sempre acima de zero, portanto, por mais baixo que ele seja, não apresente-o como zero ( $p = 0,000$ ) e sim como menos do que um certo valor ( $p < 0,001$ ).

Evite o uso excessivo de casas decimais.

#### Discussão

A seção de Discussão deve abordar as questões principais referentes à validade do estudo e o seu significado em termos de como os seus resultados contribuem para uma melhor compreensão do problema em questão.

Inicie sintetizando os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo. Não deve-se reproduzir os dados já apresentados na seção de Resultados, apenas ajudar o leitor a recordar os principais resultados e como eles se relacionam com os objetivos da investigação.

Discuta as limitações do estudo, particularmente as fontes potenciais de vieses ou imprecisão, discutindo a direção e magnitude destes potenciais vieses. Apresente argumentos que auxiliem o leitor a julgar até que pontos esses potenciais vieses podem ou não afetar a credibilidade dos resultados do estudo.

O núcleo da seção de Discussão é a interpretação dos resultados do estudo. Interprete cautelosamente os resultados, considerando os objetivos, as limitações, a realização de análises múltiplas e de subgrupos, e as evidências científicas disponíveis. Nesse momento, deve-se confrontar os resultados do estudo com o modelo teórico descrito e com outros estudos similares, indicando como os resultados do estudo afetam o nível de evidência disponível atualmente.



Inicial Voltar Topo