

FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ- FACENE

ANTONIEL DE OLIVEIRA SOARES

**FATORES ASSOCIADOS ÀS LESÕES INTRA-EPITELIAIS ESCAMOSAS EM
EXAMES CITOPATOLÓGICOS DE MULHERES**

MOSSORÓ/RN

2018

ANTONIEL DE OLIVEIRA SOARES

**FATORES ASSOCIADOS ÀS LESÕES INTRA-EPITELIAIS ESCAMOSAS EM
EXAMES CITOPATOLÓGICOS DE MULHERES**

Projeto de monografia apresentado à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Dr. Wesley Adson Costa Coelho

MOSSORÓ/RN

2018

S676f

Soares, Antoniel de Oliveira.

Fatores associados às lesões intra-epiteliais escamosas em exames citopatológicos de mulheres/
Antoniel de Oliveira Soares. – Mossoró, 2018.

53.:il.

Orientador: Prof. Dr. Wesley Adson Costa Coelho

Monografia (Graduação em Biomedicina) –
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de
Mossoró.

1.Câncer de colo de útero. 2. Papanicolau. 3.
Lesões pré-cancerosas. I. Título. II. Coelho, Wesley
Adson Costa.

CDU 618.1-091.8

ANTONIEL DE OLIVEIRA SOARES

**FATORES ASSOCIADOS ÀS LESÕES INTRA-EPITELIAIS ESCAMOSAS EM
EXAMES CITOPATOLÓGICOS DE MULHERES**

Monografia apresentado pelo aluno ANTONIEL DE OLIVEIRA SOARES do curso de Bacharelado em Biomedicina, tendo obtido o conceito de _____ conforme a apreciação da Banca Examinadora constituída pelos professores:

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Wesley Adson Costa Coelho (FACENE/RN)
ORIENTADOR

Prof. Dr. André Menezes do Vale (FACENE/RN)
MEMBRO

Prof. Dr. André Macedo Medeiros (FACENE/RN)
MEMBRO

DEDICATÓRIA

Dedico esta Monografia primeiramente ao senhor Jesus Cristo, que sempre esteve iluminando o meu caminho durante esses anos de graduação. Dedico a minha querida e amada mãe, **Maria Liduina de Oliveira Soares** e ao meu pai, **Antônio Soares da Silva** que sempre estiveram ao meu lado me incentivando e apoiando e se dedicando a mim. Dedico aos meus familiares, principalmente ao meu tio, **Antonimar Leite de Oliveira** que me ofertou a oportunidade de morar em sua residência e a motivação para cursar a graduação em Biomedicina durante o todo o tempo do curso.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a elaboração deste Trabalho de Conclusão de Curso ao meu orientador: **Dr. Wesley Adson Costa Coelho**, pela dedicação, paciência, compreensão, por todos os seus conselhos, pelo estímulo e pelo encorajamento que obtive ao seu lado durante esse período de aluno e orientando, sou especialmente grato ao senhor Professor **Dr. Wesley Adson Costa Coelho**.

Agradeço aos membros da minha banca examinadora, os senhores **professores Dr. André Menezes do Vale e Dr. André Macedo Medeiros**. Cada um contribuiu extensivamente para a qualidade dessa monografia. Sou grato a vocês dois.

As minhas grandes amigas e companheiras de curso, **Maria Ednilce Rosa Torquato, Aianne Lannara Freire e Silva**, que sempre estiveram do meu lado me ajudando nos momentos e nas horas mais difíceis durante o passar dessa caminhada, pelos impulsos de estímulos, pelas lições ensinadas por vocês duas, pela companhia e essencialmente pela nossa amizade afetiva.

Expresso minha gratidão aos meus amigos, **Marcos Rodrigo Miranda Duarte, Geovanna Pereira Costa e Thales de Oliveira Pinheiro**, pela amizade verdadeira de vocês e por estarem presentes para me escutar, me apoiar ou me conduzir ao caminho certo.

Acima de tudo, sou perpetuamente grato à equipe do Laboratório de Citopatologia de Mossoró que proporcionou o acesso aos laudos dos exames com as informações essenciais para o desenvolvimento dessa monografia.

A todos os professores do curso. Em especial a **Dr. Karoline Rachel Teodosio de Melo, Me. Louise Helena de Freitas Ribeiro, Dra. Tatiana Oliveira Souza, Me Mayara Freire de Alencar Alves, Dra. Andreza Rochelle do Vale Moraes, Esp. Andreza Dayanne França Freire, Dr. Almino Afonso de Oliveira Paiva** e entre outros que participaram no aprimoramento e a efetivação de conhecimentos para a minha formação profissional qualificando-me para o mercado de trabalho e a vida.

A todos os funcionários que compõem a Faculdade Nova Esperança de Mossoró/ RN, por coordenar e organizar o funcionamento estrutural da instituição.

A minha mentora espiritual, Adriana, por ter dedicado a função de esta sempre comigo em minha vida. E, finalmente, o mais importante, ao Pai, pela saúde, força e sabedoria.

“Nunca deixe ninguém te dizer que não pode fazer alguma coisa. Se você tem um sonho, tem que correr atrás dele. As pessoas não conseguem vencer, e dizem que você também não vai vencer. Se você quer uma coisa, corre atrás.”

À PROCURA DA FELICIDADE

RESUMO

O trabalho teve como objetivo principal a avaliação os fatores associados às lesões intra-epiteliais escamosas em laudo de exames citológicos realizados em mulheres da cidade de Mossoró no estado do Rio Grande do Norte disponibilizados pelo laboratório de citopatologia do Estado do RN localizado no município de Mossoró. Um dos exames de escolha mais adequado para o rastreamento das Lesões pré-neoplásicas e o câncer de colo do útero é conhecido como exame citopatológico ou popularmente exame de Papanicolaou. Ele permite avaliar e proporcionar a prevenção e tratamento imediato das lesões escamosas que estão presentes por vários anos sem evoluir para uma malignidade e, dessa forma viabilizando um diagnóstico inicial indispensável ao sucesso terapêutico. Os resultados da pesquisa foram provenientes das análises feitas nos exames das pacientes que realizaram o exame no período de janeiro à dezembro de 2017, dando a devida importância a citologia como um dos principais meios para se obter um diagnóstico de confiança e credibilidade na identificação das lesões celulares precursoras da neoplasia cervical. Durante a coleta e análise dos dados obtidos foram obedecidas as prerrogativas da resolução número 466/2012 que se trata das diretrizes e normas reguladoras da pesquisa com seres humanos. As lesões foram obtidas através dos resultados provenientes dos exames de Papanicolaou, de amostras cervicais de mulheres atendidas em unidades básicas de saúde da cidade Mossoró no ano de 2017. Os resultados encontrados apontaram que, dos 227 exames citológicos analisados 94,7% não apresentaram células escamosas atípicas, desses apenas 5,3% mostram algum tipo de atipia celular. ASC-US obteve a maior prevalência 58,3, em seguida as AS-CH com 41,7 %. Para as Lesões intra-epiteliais de baixo e alto grau as HSIL se mostraram com 57, 2% e LSIL mostrou-se com uma porcentagem de 42,8%. Baseado na análise dos resultados, este estudo evidenciou que no município de Mossoró não houve alta incidência de casos positivos para lesões intra-epiteliais escamosas , bem como não foram encontrados resultados de carcinoma em células escamosas durante o período analisado. Ademais, não foram encontradas diferenças estatísticas significantes ($p > 0,05$) para as variáveis: Usa DIU, Gravidez, Usa Anticoncepcional, Uso de hormônio, tratamento radioterápico, sangramento após relação, sangramento na menopausa, Inspeção do colo de útero, Epitélio, Alterações benignas (metaplasia), Alterações benignas (Reparação), Alterações benignas (Atrofia com inflamação), Alterações benignas (Radiação), Lactobacillus, Cocos, Chlamydia, Trichomonas, Herpes e Bacilos, associadas ao surgimento de Lesões em exames citopatológicos.

Palavras-chaves: Câncer do colo de útero, Papanicolaou, Lesões pré-cancerosas.

ABSTRACT

The main objective of this study was to evaluate the factors associated with squamous intraepithelial lesions in a cytological examination performed in women from the city of Mossoró in the state of Rio Grande do Norte, Brazil, provided by the cytopathology laboratory of the State of Rio Grande do Norte, located in the city of Mossoró. One of the most appropriate screening exams for the screening of pre-neoplastic lesions and cervical cancer is known as cytopathological examination or popularly Pap smear which allows to evaluate and provide the prevention and immediate treatment of squamous lesions that are present by several years without progressing to a malignancy, thus making possible an initial diagnosis indispensable to the therapeutic success. The results of the research were derived from the analyzes made in the examinations of the patients who undertook the exam in the period from January to December 2017. The cytology is one of the main means to obtain a diagnosis of confidence and credibility in the identification of the lesions cellular precursors of cervical neoplasia. During the collection and analysis of the obtained data, the prerogatives of resolution number 466/2012 were obeyed, which deals with the guidelines and norms regulating research with human beings. The lesions were obtained through Pap smears, cervical samples of women attended at the health centers of Mossoró city in the year 2017. The results found that of the 227 cytological tests analyzed, 94.7% did not present squamous cells atypical, of which only 5.3% show some type of cellular atypia. ASC-US had the highest prevalence 58.3, followed by ASCH with 41.7%. For low- and high-grade intraepithelial lesions HSIL showed 57.2% and LSIL showed a percentage of 42.8%. Based on the analysis of the results, this study showed that in the city of Mossoró there was no high incidence of positive cases for squamous intraepithelial lesions, nor were results of squamous cell carcinoma found. In addition, no significant statistical differences ($p > 0.05$) were found for the following variables. IUD use, Pregnancy, Contraceptive use, Hormone use, Radiation therapy, Bleeding after intercourse, Menopause bleeding, Inspection of cervix, Epithelium, Benign alterations (Benign changes), Benign changes (Atrophy with inflammation), Benign changes (Radiation), Lactobacillus, Cocci, Chlamydia, Trichomonas, Herpes and Bacilli, associated to the appearance of lesions in cytopathological exams.

keywords: Cervical cancer, Papanicolaou, Precancerous lesions.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Representação da organização do genoma e do capsídeo do vírus HPV tipo 16. ..	16
Figura 2 - Trato genital feminino, representando a vagina, o útero, as tubas uterinas, os ovários e os óstios.	21
Figura 3 - Epitélio Escamoso Não Queratinizado. HE (obj.4x).	22
Figura 4 - A - Células Basais e B - Parabasais	23
Figura 5 - A - Células Parabasais e B- Células Intermediarias. Papanicolaou.....	23
Figura 6 - Células Escamosas Intermediarias. Papanicolaou (obj.20x).	24
Figura 7 - Células Escamosas Superficiais. Papanicolaou (obj.10x).	25
Figura 8 - Epitélio Cilíndrico ou Endocervical e Células Endocervicais.	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores de frequência simples e porcentagem das idades e escolaridades das pacientes.	33
Tabela 2 - Valores de frequência simples e porcentagem dos pacientes (n=227) de acordo com a escolaridade.	33
Tabela 3 - Valores de frequência simples (%) das diferentes variáveis estudadas de acordo com o uso de Anticoncepcional.....	37
Tabela 4 - Valores de frequência simples (%) das diferentes variáveis estudadas de acordo com o uso do DIU.	38
Tabela 5 - Valores de frequência simples (%) das diferentes variáveis estudadas de acordo com a atipia celular.....	38

LISTA DE GRÁFICOS

Gráficos 1 - Distribuição (%) dos resultados de exames citopatológicos (n=227) obtidos de janeiro a Dezembro de 2017.....	34
Gráficos 2 - Distribuição (%) das atipias celulares em pacientes positivos de acordo com a classificação ASCUS e ASCH (n=12) ; ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado), ASCH (células escamosas atípicas de significado indeterminado, não afastando lesão de alto grau).....	35
Gráficos 3 - Distribuição (%) das lesões pré-cancerosas em laudos positivos (n=07).....	36

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 PROBLEMATIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA	12
1.2 HIPÓTESE	14
1.3 OBJETIVOS	14
1.3.1 Objetivo geral	14
1.3.2 Objetivos específicos	14
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
3 METODOLOGIA.....	29
3.1 TIPO DA PESQUISA	30
3.2 LOCAL DA PESQUISA	30
3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA	30
3.3.1 Critérios de seleção da amostra	31
3.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	31
3.5 PROCEDIMENTO PARA COLETA DE DADOS	31
3.6 ANÁLISE DOS DADOS	32
3.7 ASPECTOS ÉTICOS	32
3.7.1 Riscos e Benefícios.....	32
4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	33
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
REFERÊNCIAS	40
APÊNDICES	46
ANEXOS	48

1 INTRODUÇÃO

1.1 PROBLEMATIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA

O câncer de colo do útero é uma malignidade caracterizada pela multiplicação demasiada e desarranjo das células presentes no colo uterino, que fica localizado na região do fundo da vagina. As modificações nas células uterinas são chamadas de lesões pré-cancerosas, sendo que na maioria das vezes são completamente curáveis, mas quando não se trata as lesões, com o decorrer do tempo, podem evoluir para o câncer propriamente dito e ocasionar o óbito da paciente. O câncer cervical atinge as mulheres em todo o mundo, consolidado como um grave problema de saúde pública enfrentado nos dias atuais (JUNIOR et al., 2018).

O desenvolvimento do câncer de colo do útero evolui a partir de lesões no epitélio na região de encontro da ectocérvice com a endocérvice chamada de junção escamo colunar e necessita de uma série de fatores de risco como a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV), vida sexual precoce, vários parceiros sexuais e deficiência no sistema imunológico. O desenvolvimento lento do câncer cervical permite, dessa maneira, ser diagnosticado na sua fase inicial com o auxílio de exame citopatológico conhecido como Papanicolaou e obtendo-se elevadas chances de cura quando descoberto na sua forma inicial de extensão. (DA SILVA et al., 2018).

As lesões que antecedem a evolução do câncer são descritas como alterações de caráter atípico e invasivo. As lesões são classificadas em duas classes LSIL (Lesões Intraepiteliais de Baixo Grau) e HSIL (Lesões Intraepiteliais de Alto Grau) as quais também são chamadas de displasias. As lesões quando não diagnosticadas podem progredir, intensificar e dar origem a um crescimento de malignidade, avançando da localização *in situ* para um panorama de proliferação metastático (SARIAN, 2010).

As neoplasias do colo uterino ocasionam-se em células escamosas do epitélio, já os demais são adenocarcinomas ou carcinomas adenoescamosos mistos, os próprios surgem nas glândulas responsáveis pela produção de muco. Quando não detectados os diversos cânceres cervicais, expandem para os linfonodos pélvicos regionais, e a recidiva da doença na área não é incomum. A neoplasia no colo do útero raramente produz sintomas no estado inicial. Os sintomas, porém, quando aparecem, podem transcorrer despercebidos como sendo apenas uma secreção vaginal de natureza aquosa constantemente notada depois da relação sexual ou até

mesmo uma ducha. Quando observado secreções, sangramentos inconstantes ou depois do ato sexual, considera-se que a doença já esteja no estado evoluído.

Entretanto quando as mulheres têm acesso, desenvolve às cautelas ginecológicas adequadas e se submetem ao exame preventivo no período de tempo proposto é possível evitar que a doença chegue no estágio avançado (ALMEIDA, 2018).

A estratégia principal usada no Brasil para a detecção precoce do câncer cervical é o exame citopatológico, onde se realiza a coleta do material cervico-vaginal para análises da morfologia celular, rastreamento de lesões e a microbiota. E esse exame é conhecido como exame preventivo, exame de Papanicolaou ou citologia oncológica. A eficácia desse exame no rastreamento inicial do câncer nas suas fases iniciais apresenta-se com uma diminuição nas taxas de incidência dessa patologia. O exame citopatológico consiste em uma técnica de acompanhamento simples, segura, acessível e efetiva com baixo custo (DIAS et al., 2016).

O Papanicolaou ainda é capaz de reconhecer agentes responsáveis pelo surgimento de IST's (Infecções Sexualmente Transmissíveis) e vaginose bacteriana. Exemplos de alguns problemas ginecológicos mais frequentes e que trazem desconforto, ocasionados por alguns micro-organismos (bactérias, fungos, protozoários). A prática sistemática do exame preventivo é derivado da Prevenção do Câncer de Colo do Útero, imposto pelo SUS (Sistema Único de Saúde) no país, no ano de 1997. O Programa estabelece que mulheres na faixa dos 25 a 65 anos que já tiveram ou tem uma vida sexual ativa devem ser incluídas para realização do exame. Dessa forma a realização do exame preventivo é, sobretudo encontrar lesões precoces do câncer cervical e viabilizar um diagnóstico inicial da doença, mesmo antes dos sintomas e manifestações da forma mais avançada do tumor, dessa maneira aumentando a taxa de cura para essa malignidade (DIAS et al., 2018).

Neste contexto, a presente pesquisa possibilitará traçar o perfil das alterações celulares encontradas nos exames citológicos realizados no município de Mossoró. Além de contribuir com novos dados relevantes para literatura sobre o tema. Com base nesses resultados, poderão surgir novas pesquisas futuras em torno do assunto, a pesquisa também poderá contribuir para o aumento do conhecimento de profissionais na área da saúde, acadêmicos, comunidade científica bem como de instigar o desenvolvimento de campanhas educacionais que alertam sobre a educação, prevenção, diagnóstico e recuperação. Por fim, mostrar a real importância do exame preventivo citopatológico no rastreamento do câncer do colo do útero.

1.2 HIPÓTESE

O município de Mossoró apresenta uma alta incidência de casos positivos para as lesões pré-cancerosas em células escamosas proveniente de exames citopatológicos no ano de 2017.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo geral

Avaliar o perfil e fatores associados às lesões intra-epiteliais escamosas em exames citopatológicos realizados em mulheres no ano de 2017

1.3.2 Objetivos específicos

- Identificar as alterações celulares em laudos citopatológicos;
- Avaliar a prevalência das lesões pré-cancerosas precursoras do câncer do colo uterino entre os exames citopatológicos;
- Analisar os fatores associados às lesões citopatológicas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

O câncer cervical é segundo câncer mais frequente que acomete mulheres em todo o mundo. O câncer de colo do útero anualmente é o causador de aproximadamente 270 mil casos de mortes no mundo. Cerca de 85% das mortes acometem países subdesenvolvidos. Os maiores índices de câncer do colo do útero concentram-se em mulheres com dificuldades de acesso aos programas de saúde e que apresentem um nível socioeconômico baixo. Entretanto, o câncer pode ocorrer em todas as mulheres indiferentes à localidade em que vive ou a classe social (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2018) o câncer de colo uterino ou cervical é o terceiro tumor mais frequente entre a população feminina brasileira, ficando apenas atrás do câncer de mama e do colorretal. Sendo ele também notado como um dos motivos para os elevados números de morbidade de mulheres no país, refletindo-se a um grave problema de saúde pública. Por sua vez, a incidência apresenta-se maior em países que estão em desenvolvimento, quando comparado aos países desenvolvidos. Na maior parte dos casos, o avanço inicia-se a partir dos 30 anos, apresentando seu pico na faixa entre 50 e 60 anos (TAKITO, 2017; TERRES et al., 2017).

Conforme as estatísticas oficiais do Ministério da Saúde, o Norte do Brasil apresenta a maior incidência de câncer de colo do útero no país, (25,62/100 mil), que aparece com uma das maiores quando comparada com a de outras regiões do mundo. A região Norte é seguida pelo nordeste brasileiro, na qual a incidência do câncer cervical é de (20,47/100mil). No Centro-Oeste do país a ocorrência dos casos de câncer uterino esta em torno de (18,32/100 mil). Direcionando-se em um critério declinante nos números de incidência do câncer do colo do útero no Brasil, a região Sul com uma taxa de ocorrência de (14,07/100 mil) e a Sudeste (9,97/100 mil). Portanto, os menores números de casos do câncer de colo do útero são nas regiões Sudeste e Sul do país (BRASIL, 2018).

Na região Nordeste do país, especificamente no estado do Rio Grande do Norte, os elevados números de incidência do câncer do colo de útero fazem parte da realidade do estado Potiguar. Para o ano de 2018 a estimativa de casos é de 320/100.000 mil habitantes, equivalente a taxa bruta de 17,93. As estimativas de novos casos para capital do Rio Grande do Norte, Natal, estão em torno de 100/ 100.000 mil novos casos para esse ano de 2018, e a taxa bruta corresponde a 20,85 (BRASIL, 2018).

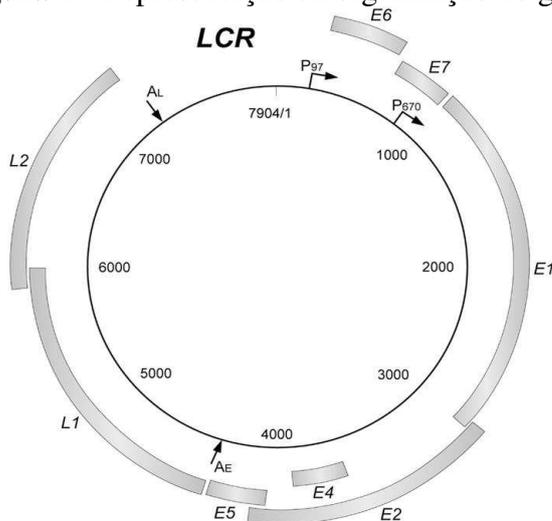
São reconhecidos como fatores que estão associados ao aparecimento do câncer uterino, o tabagismo, inúmeros parceiros sexuais, contraceptivos orais, muitos partos, pouca ingestão de vitaminas, vida sexual precoce e agentes infecciosos como o vírus da imunodeficiência adquirida humana (HIV) e *Chlamydia trachomatis*. Esses fatores se correlacionam diretamente como causas do câncer de colo uterino. O papiloma vírus humano também está associado diretamente como causa do câncer cervical, havendo registros na literatura que as mulheres que se apresentam infetadas pelo HPV expressam o carcinoma de células escamosas propriamente dito (SOUZA, 2018).

2.2 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

2.2.1 Estrutura Viral

O HPV pertence à família do Papillomaviridae, tem um formato icosaédrico e não apresentam um envelope proteico. O capsídeo é uma proteína esférica que está em volta do material genético do vírus. O seu genoma compõe-se de uma molécula de dupla hélice circular, ou seja, um vírus de DNA, o qual possui oito quadros de leitura abertos ou ORFs (Open Reading Frames), identificado em precoce (E, do inglês *Early*), tardio (L, do inglês *Late*) e a região longa de controle (LCR, do inglês *Long Control Region*), havendo assim cerca de 8000 pares de bases (FURUMOTO, 2002; ROSA et al., 2009; ZARDO et al., 2014).

Figura 1 - Representação da organização do genoma e do capsídeo do vírus HPV tipo 16.



Fonte: Adaptado de Kajitani et al., (2012)

A localidade do LCR coincide com cerca de 10% do conjunto dos genes do vírus e nela são identificados os sítios da regulação gênica, tal como os promotores e os fundamentos envolvidos no processo da transcrição. As ORFs precoces são classificados em seis (E6, E7,

E1, E2, E4 e E5) que realizam o procedimento de codificação de proteínas envolvidas na regulação do ciclo viral, da qual E6 e E7 desenvolvem em seu produto as principais oncoproteínas (LONGWORTH, 2004; BAEDYANANDA, 2018).

As células com vírus no estado inaugural de distinção expressam suas proteínas precoces deste modo: E1 está ligada à execução do procedimento dirigente da cópia do genoma viral; E2 contribui com a regulação do ciclo celular, apoptose da célula infetada com vírus, ou seja, está diretamente ligada com o controle da regulação da expressão gênica; E4 destaca-se na sua intervenção na produção de queratina pelos queratinócitos; E5 aparece associada à regulação imunológica, comando do desenvolvimento e na distinção celular; E6 e E7 incitam o aumento celular, ademais impulsionam a imortalidade das células, fenômeno substancial a malignidade nas células (OLMEDO-NIEVA, 2018; EKLUND et al., 2018).

No acréscimo, as células que se encontram nos estágios finais da distinção exprimem as proteínas tardias, durante esse período ocorre a preparação e disseminação das partículas virais. Desse modo, L1 corresponde a proteína implicada na estrutura do vírus e a L2 associa-se segmentos e arranjos suplementares que são fundamentais para o procedimento de produção do capsídeo viral (KARDANI, 2018).

2.2.2 Classificação

Reunidos pela potencialidade oncogênica, já são descritos mais de 200 tipos do vírus HPV. A catalogação dos tipos de vírus da mesma linhagem é estabelecida na equivalência do genoma viral. No sentido de estarem classificados na mesma cepa não devem apresentar variações mais que 2% na área codificante ORF e 5% na área LCR. Isso significa que curtas mudanças no genoma resultam em outros diferentes tipos HPV. São conhecidos cerca de 40 tipos que culminam na infecção da genitália, dos quais, 18 tipos apresentam uma potencialidade oncogênica sendo denominados de alto risco e os outros tipos de HPV genital sem risco oncogênico são denominados de baixo risco (ABREU et al., 2018).

Quadro 1 - Tipos de HPV em conformidade com a potencialidade oncogênica.

Denominação	Classificação do HPV
Alto Risco	16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 63, 66, 68 e 82
Baixo risco	6, 11, 42, 43 e 44

Retirado de ABREU et al., 2018

A denominação dada ao genoma viral alto ou baixo está associado com a habilidade do DNA do HPV de se integralizar ao material genético da célula hospedeira. Geralmente, a tendência da alteração tumoral é coesa com a existência de outras causas como insuficiência nutricional, estresse, supressão das reações imunitárias do organismo e tabagismo. Sabe-se, portanto, que a infecção pelo HPV é considerada pertinente na origem das neoplasias intraepiteliais (NIC) e, posteriormente, do câncer do colo de útero, especificamente os tipos 16 e 18 (MACHADO, 2018).

2.2.3 Transmissão

O vírus do HPV é transmitido por contato direto ou indireto com indivíduos que apresentam lesões. Distúrbios que provocam o surgimento de traumatismos ou falhas no revestimento epitelial, minúsculas agressões ou abrasões que causem perda de função e vulnerabilidade do epitélio contribuem para a infecção pelos tipos desse vírus. O HPV é uma das Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Durante a prática sexual pode ocorrer a transmissão do HPV devido ao contato direto dos órgãos genitais, no sexo anal onde se pode ocasionar em neoplasias anais e, eventualmente, pelo sexo oral. O Brasil é considerado um dos líderes mundiais nos elevados números de incidência e prevalência do vírus HPV. O público alvo são mulheres na faixa etária entre os 15 e 25 anos, entretanto vale salientar que o vírus também pode acometer mulheres e homens em distintas faixas etárias (CELSO, 2018; TOMIYOSHI, 2018).

2.2.4 Patologia da infecção pelo HPV

O HPV apresenta um tropismo por células epiteliais, por possuírem em sua membrana plasmática receptores específicos, e sua replicação é delimitada às células presentes em tecidos

em multiplicidade maturativa. O processo inicial da infecção ocorre na camada basal do tecido epitelial, como consequência de microlesões e abrasão da mucosa ou da pele. O vírus pode se replicar na camada proliferativa e expor suas principais proteínas precoces. A replicação do DNA viral e a produção das principais proteínas como as do capsídeo e as que estão envolvidas na formação das partículas virais só ocorrem em células mais diferenciadas.

Exclusivamente todos os tipos descritos de HPV tem sua replicação no núcleo da célula acometida pelo vírus. O vírus infecta as áreas mucosas e dá início a sua sequencia infecciosa no momento em que permeia a camada mais funda do epitélio da cérvix uterina, em particular a Junção Escamocolunar (JEC). As lesões existentes na região cervical esta diretamente acompanhada do HPV, a começar de displasias de graus diferentes, anormalidades citológicas de significado incipiente, até o câncer cervical (LETO, 2011; SARTORI, 2018).

2.2.5 Diagnóstico

O vírus HPV não apresenta crescimento em meios de cultura celular comum e as técnicas de reconhecimento sorológico demonstram retidão limitada. O diagnóstico da infecção do HPV faz-se por métodos histopatológicos das lesões ou por meio da constatação do DNA viral nas células que estão infectadas pelo vírus. Outros procedimentos como a reação de polimerização em cadeia (PCR – *polimerase chain reaction*) e de hibridização são utilizados para identificação do HPV. As técnicas de hibridização mais empregadas enfatiza-se: Southern blot, Dot blot e reverse blot, Hibridização in situ, Captura híbrida não radioativa. A PCR atualmente é o método que apresenta uma grande sensibilidade e o mais utilizado para o reconhecimento viral. A sua principal aplicabilidade ocorre principalmente em situações em que a quantidade de material genético seja reduzida (DA SILVA RÉUS, 2017; DE OLIVEIRA, 2017).

2.2.6 Tratamento

Ainda não existe um tratamento específico para os portadores do vírus HPV. Porém, já se tem alguns métodos sendo usados para o tratamento das verrugas e das lesões precursoras do câncer cervical. A podofilina e o ácido tricloroacético, o uso de imiquimod, um medicamento, que apresenta uma proteína endógena intracelular com atividade antitumoral chamada de interferon. Ademais, outro importante anteviral é usado nos tumores causados pela infecção do HPV, o cidofovir, com uma eficácia de ocasionar a morte programada das células tumorais. Além desses métodos, existem procedimentos invasivos seguros como: método

cirúrgico, tratamento com laser e a criocirurgia. O recurso terapêutico para as lesões iniciais é essencial para que se tenha uma diminuição nos casos de mortes causadas pelo câncer.

Em seguida a comprovação histológica e colposcópica deve-se iniciar o tratamento com uma cirurgia (excisional) para retirar as lesões intra-epiteliais de Alto Grau, por meio de retirada de uma parte ou a totalidade da zona de transformação por eletrocirurgia (SANTOS, 2017).

2.2.7 Prevenção

O uso de preservativos reduz consideravelmente o risco de transmissão do vírus HPV. Atualmente são disponibilizadas no Brasil dois tipos de vacina, a quadrivalente Gardasil para os tipos de HPV 6,11, 16 e 18 e a bivalente Cervarix para os tipos de HPV 16 e 18. As duas vacinas são indicadas pelo Food and Drug Administration (FDA) para as meninas na idade dos 9 aos 13 anos, para os meninos na faixa etária dos 12 aos 13 anos e para mulheres dos 16 aos 24 que ainda precocemente não tenham recebido a vacina. Partículas semelhantes ao vírus são usadas para se obter a vacina, feitas a partir de tecnologia recombinante fornecidas em três injeções de 0,5 ml aplicadas intramuscular em um intervalo seis meses (MACHADO, 2017).

2.3 ANATOMIA DO TRATO GENITAL FEMININO

O sistema genital feminino é formado por um conjunto de órgãos divididos em internos e externos. Útero, tubas e ovários que estão localizados no interior da cavidade pélvica constituem os órgãos internos. Os órgãos externos localizados abaixo do arco púbico incluem o monte do púbis, os pequenos lábios, grandes lábios, clitóris e vagina. Esse conjunto de estruturas formam a vulva ou pudendo feminino (TORTORA, 2016).

O útero é um órgão escavado, côncavo e revestido com uma musculatura lisa espessa. Normalmente encontra-se localizado na pelve menor, situada entre a bexiga que esta posicionada para frente do útero, e o reto, onde se depara estabelecido para trás. O útero tem um comprimento de aproximadamente 7 cm, 5 cm de largura e cerca de 2,5 cm de espessura. Conforme a idade, a paridade e a estimulação hormonal o útero pode variar de formato, tamanho, localidade e estrutura localização (MAIA, 2018).

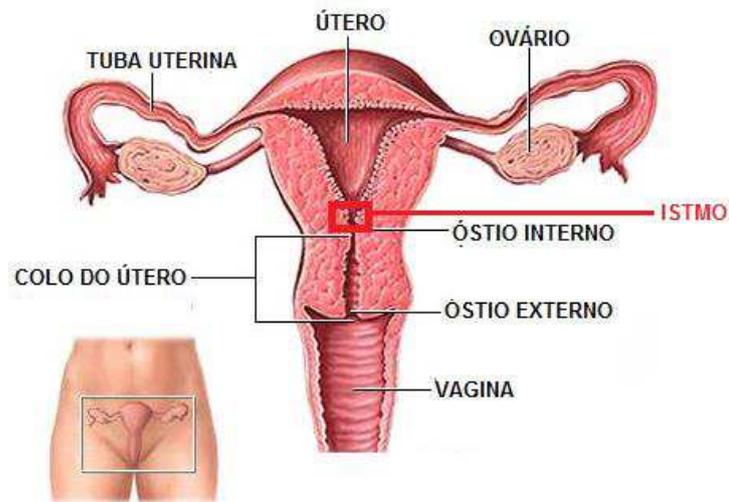


Figura 2 - Trato genital feminino, representando a vagina, o útero, as tubas uterinas, os ovários e os óstios.

Fonte: PPCSM: Propedêutica / Processo de Cuidar na Saúde da Mulher. Disponível em: <http://cadernounip.blogspot.com.br/2012/02/ppcsm-propedeutica-processo-de-cuidar_14.html>. Acesso em: 08 maio 2018.

De acordo com a anatomia do sistema genital feminino o útero é dividido em duas partes: colo e corpo de útero. O colo corresponde à parte inferior do útero, delineando-se na parede da vagina, no qual o divide na região supravaginal, em relação a grande quantidade de fibras musculares lisas, e vaginal, onde se tem uma grande quantidade de tecido conjuntivo, sendo essa a região é vista durante o exame de Papanicolaou. O óstio do útero é uma espécie de canal coberto por uma camada mucosa chamada de endocérvice, ou porção interna do colo do útero, e corresponde ao canal endocervical. Esse canal possibilita a comunicação da vagina com a cavidade uterina (GOMES et al., 2016).

A parte exterior do colo do útero, que se amplia do óstio externo do útero até a porção mais profunda denominada de fornix da vagina, é conhecido como ectocérvice e essa região é envolvida por um epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado, semelhante ao epitélio de revestimento da vagina. O epitélio escamoso dessa região tem com principal função a proteção da cérvice e da vagina contra agentes microbiológicos, físicos e químicos (CONSOLARO, 2012).

2.4 HISTOLOGIA

2.4.1 Epitélio Escamoso Estratificado Queratinizado

O epitélio escamoso recobre a pele dos lábios maiores, entretanto em ocasião de algumas doenças pode-se encontrar revestindo a vagina e o endométrio. O epitélio escamoso diferencia-se do não queratinizado graças à existência de uma faixa de queratina em sua última camada

superficial, na qual se tem o aparecimento de células anucleadas e queratinizadas. (; KOSS, 2006; CONSOLARO, 2012).

2.4.2 Epitélio Estratificado Escamoso Não Queratinizado

Os pequenos lábios, a vagina e uma porção externa do colo uterino que corresponde a uma parte da ectocérvice ou parte vaginal da cérvice são revestidos pelo epitélio escamoso estratificado não queratinizado. Dividindo-se em três camadas: camada basal, camada parabasal, intermediária e superficial, apresentado diferentes fases de maturação de acordo com a sua respectiva camada (CONSOLARO, 2012; KOSS, 2006).

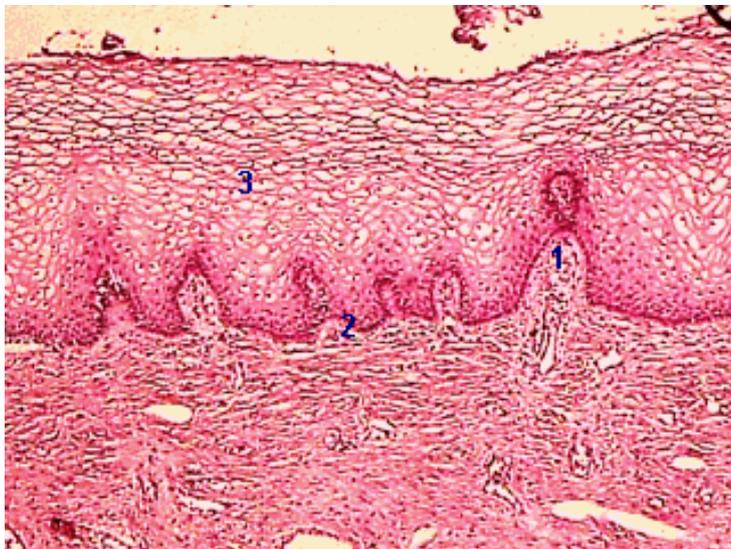


Figura 3 - Epitélio Escamoso Não Queratinizado. HE (obj.4x).

Fonte: ATLAS DIGITAL DE CITOPATOLOGIA E HISTOPATOLOGIA DO COLO UTERINO: Histologia e citologia normal da cérvice-uterina e vagina. Citologia funcional. Disponível em: <<http://www.pro-celula.com.br/home/atlas-citologico/atlas/digital/hist-citol-normal.htm>>. Acesso em: 30 abr. 2018

A camada basal é integrada por uma ou duas camadas. As células da camada basal ficam localizadas sobre a lâmina basal. As células basais são esféricas com cerca de 15 micrômetros, com núcleos fortemente corados e moderadamente grades tendo aproximadamente um diâmetro em torno de 8 a 10 micrômetros, juntamente a um citoplasma quase que escasso. A camada basal do epitélio escamoso não queratinizado corresponde a principal área de divisão mitótica, proporcionando uma rápida renovação do epitélio em aproximadamente 4 dias (KOSS, 2006).

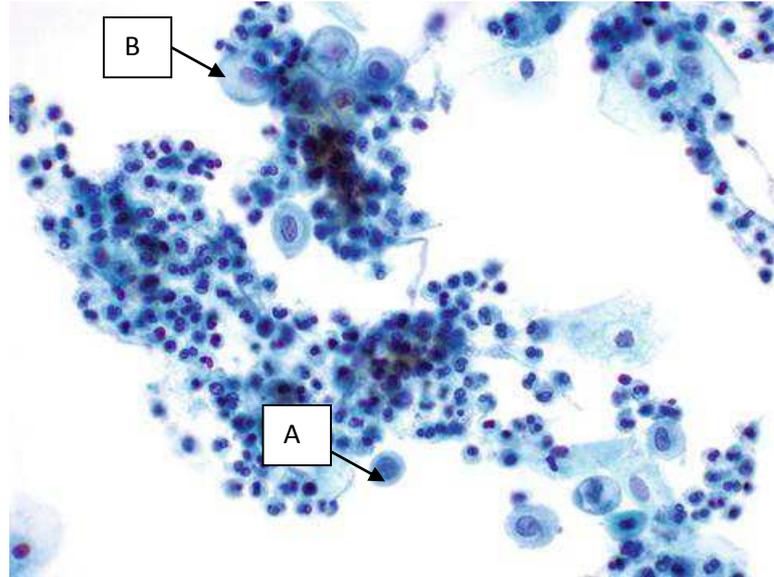


Figura 4 - A - Células Basais e B - Parabasais

Fonte: GYNECOLOGIC Cytology: Heller D.S. (2015) Gynecologic Cytology. In: OB-GYN Pathology for the Clinician. Springer, Cham. Disponível em: <https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-15422-0_14#citeas>. Acesso em: 02 maio 2018.

As células parabasais estão localizadas na parte mais interna do epitélio escamoso não queratinizado logo abaixo da camada intermediária. São pequenas, redondas e apresentam núcleos grandes e centrais com formatos redondos e regulares com mais ou menos 15 a 20 micrômetros. A relação núcleo citoplasma é aumentada, o citoplasma se caracteriza denso, acidófilo, expondo uma membrana plasmática bem demarcada e com o aparecimento de alguns vacúolos (CONSOLARO, 2012).

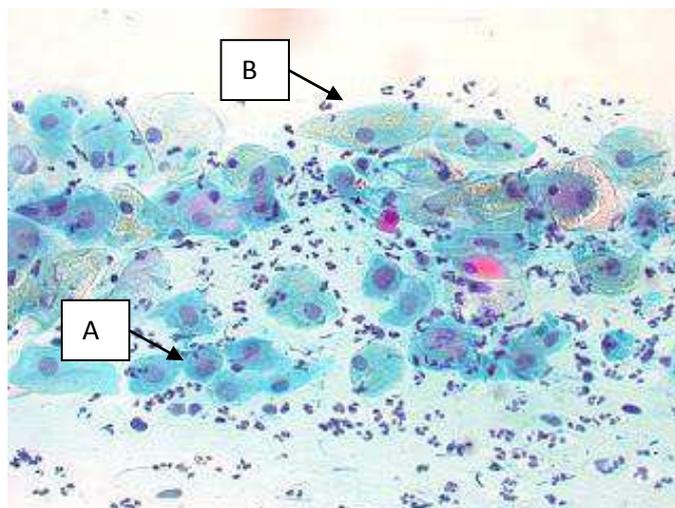


Figura 5 - A - Células Parabasais e B- Células Intermediarias. Papanicolaou.

Fonte: CITOMED Citologia: Atrofia do epitélio escamoso. Disponível em: <<http://citomedcitologia.blogspot.com.br/2011/10/atrofia-do-epitelio-escamoso.html>>. Acesso em: 30 abr. 2018.

As células intermediárias estão localizadas na parte mais espessa do estrado epitelial. As células intermediárias na medida em que se aproximam da camada superficial apresentam um volume gradativamente maior. O tamanho dessas células está entre os 15 a 40 micrômetros de diâmetro e os núcleos são esféricos com a cromatina ligeiramente granular e apresentam um diâmetro por volta de 8 a 10 micrômetros, o citoplasma é basofílico e rico em glicogênio. Sua espessidão está diretamente associada aos estados hormonais. Além disso, as células intermediárias descamam agrupadas e apresentam bordas citoplasmáticas dobradas (KOSS,2006)

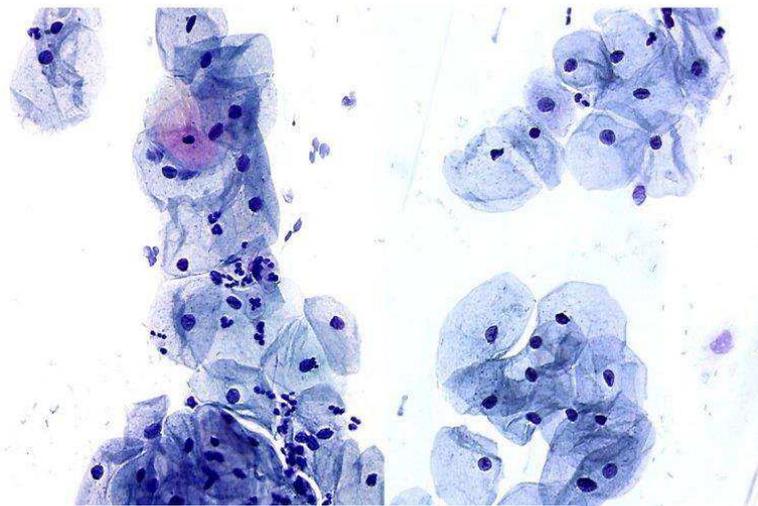


Figura 6 - Células Escamosas Intermediarias. Papanicolaou (obj.20x).

Fonte: CITOPATOLOGIA do colo uterino - atlas digital: Células escamosas normais. Disponível em: <http://screening.iarc.fr/atlascyto_detail.php?flag=0&lang=4&Id=00019388&cat=D1>. Acesso em: 30 abr. 2018.

As células superficiais são as últimas células do epitélio escamoso não queratinizado. Essas células estão na fase final da maturação. Com um diâmetro de 50 a 60 micrômetros, o citoplasma é vasto, eosinófilo, translúcido homogêneo, os núcleos são picnóticos (condensados), mostrando-se com um tamanho reduzido de 5 a 6 micrômetros, podem se apresentar no formato redondo ou oval, a cromatina encontra-se visível com o contorno da membrana nuclear regular. São encontrados pequenos halos circulando o núcleo das células superficiais, equivalentes à área antes ocupada pelo próprio núcleo da célula na fase intermediária (CONSOLARO, 2012).

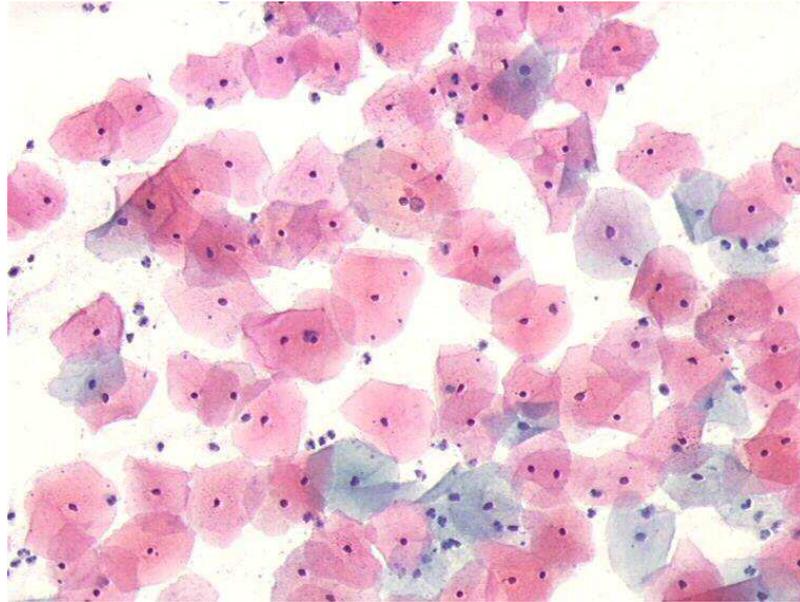


Figura 7 - Células Escamosas Superficiais. Papanicolaou (obj.10x).

Fonte: CITOPATOLOGIA do colo uterino - atlas digital: Células escamosas normais . Disponível em: <http://screening.iarc.fr/atlascyto_detail.php?flag=0&lang=4&Id=00019388&cat=D1>. Acesso em: 30 abr. 2018.

2.4.3 EPITÉLIO CILÍNDRICO OU ENDOCERVICAL

O epitélio que recobre a endocérvice apresenta apenas uma camada de células colunares altas alinhadas uma com as outras, as células endocervicais tem uma altura ao redor de 30 micrômetros, com um diâmetro de 7 a 8 micrômetros, citoplasma apresenta-se cianófilo e o núcleo tem um formato elíptico ou esférico. O epitélio endocervical dispõem de estruturas tubulares produtoras de muco reguladas pelo ciclo do estrógeno, com o seu pico máximo de produção alcançado durante a fase da ovulação. As estruturas tubulares são formadas quando o epitélio cilíndrico sofre invaginações. Essas invaginações ramificadas dão origem às criptas endocervicais (KOSS, 2006).

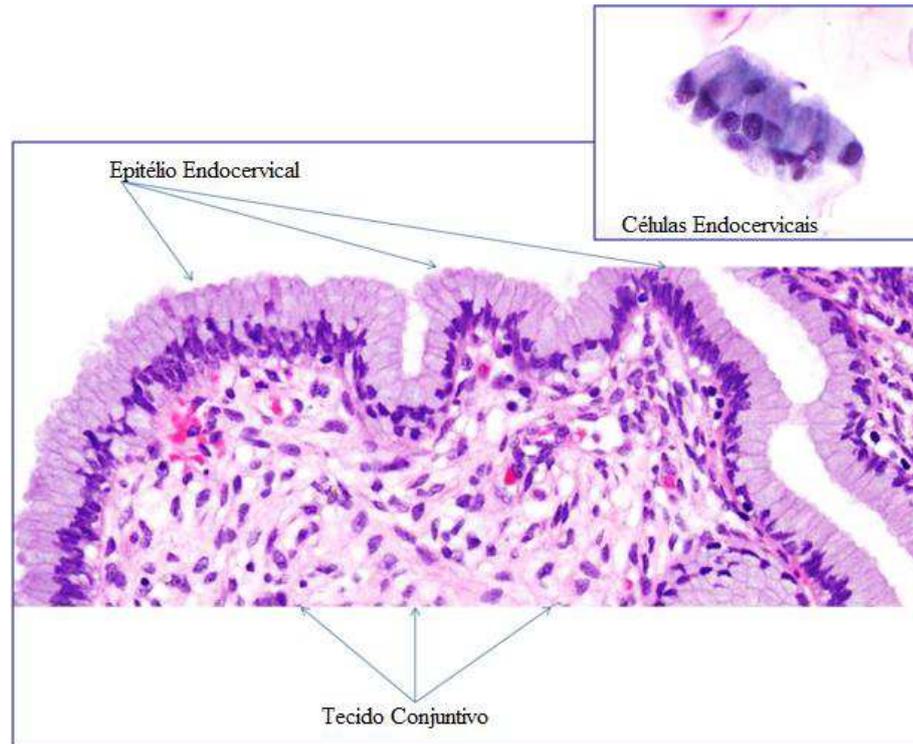


Figura 8 - Epitélio Cilíndrico ou Endocervical e Células Endocervicais.

Fonte: CITOLOGIA cervical: O epitélio colunar da endocervix. Disponível em: <<https://www.eurocytology.eu/pt/course/932>>. Acesso em: 30 abr. 2018.

2.6 TIPOS DE NEOPLASIAS INTRA- EPITELIAIS CERVICAIS (NIC)

Neoplasias intra-epiteliais cervicais correspondem às lesões de caráter proliferativo com maturidade incomum e atípico de níveis variados que substituem um segmento ou toda a dimensão do epitélio maturativo escamoso cervical. O tratamento e o diagnóstico são de grande relevância para essas lesões, simplesmente pelo fato de estarem associadas com a origem do tumor maligno do colo uterino (DE MELO et al., 2009).

Inúmeras modificações ao longo do tempo foram dadas a nomenclatura das lesões precursoras do câncer cervical. George Papanicolaou, em 1943, estabeleceu uma classificação citológica que se apresenta em uma sequência de cinco classes numéricas de I a V, onde a classe III é indicativa de malignidade, entretanto não decisiva, já classe IV é intensamente significativa para malignidade e a classe V é terminalmente maligna (KOSS, 2006).

Em 1967, Richart, observando a história genuína do câncer cervical impôs um novo conceito para as neoplasias intra-epitelial cervical (NIC) para as lesões antecessoras do carcinoma escamoso de característica invasiva, tendo em vista como um evento exclusivo, constante e crescente, apresentando uma série de atipias celulares atingindo partes ou todo o

revestimento epitelial. Dessa forma, as neoplasias receberam uma divisão histológica, em três classes: NIC I, células atípicas quando encontradas na parte inferior do epitélio; NIC II, quando atipias celulares ocupam mais de uma parte do epitélio; NIC III, presença de células de características atípicas em partes ou em todo o epitélio. As classificações dadas correspondem, por essa ordem, a displasia leve, displasia moderada e displasia acentuada (GARCIA, 2017).

2.7 LESÕES PRÉ-CANCEROSAS NO COLO UTERINO

A definição de Lesão Intra Epitelial Escamosa abrange uma sequência de mudanças nas células cervicais escamosas e epiteliais que, especialmente, não demonstram propriedades de invasão no tecido conjuntivo. Este grupo de anormalidades pode apresentar indícios que podem variar de implicações citopáticas inerentes a uma infecção eventual por HPV ou até mesmo a descoberta de células com características de anormalidades indicativas de uma lesão de alto grau, ocasionando consecutivamente o câncer invasivo (SOLOMON, 2005).

2.7.1 Lesão Intra-Epitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL)

As lesões que agridem as células escamosas superficiais que englobam critérios de displasia leve até os parâmetros das neoplasias epiteliais cervicais. Células maduras do epitélio vaginal apresentam na maioria das vezes o surgimento dessas lesões. Na caracterização do grupo das lesões é necessário que se tenha a apresentação de alguns padrões fundamentais de variações celulares pré-cancerosas, como: alteração na relação entre núcleo e o citoplasma, mitoses com atipias, hipercromasia do núcleo, distúrbios de maturação e estratificação epitelial, anisocitose e as alterações decorrentes concebidas pelo vírus HPV (KOSS, 2006).

2.7.2 Lesão Intra-Epitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL)

As lesões escamosas de Alto Grau acometem as células das camadas mais profundas do epitélio que estão em um período inicial de maturação. As células imaturas que configuram essa lesão tendem a ter uma elevada potencialidade para o desenvolvimento do câncer cervical. O local onde se instala a HSIL acontece um demasiado processo de reformulação. As lesões de alto grau podem-se diferenciar em 3 tipos: Queratinizantes (incluem as displasias moderadas e graves), o carcinoma in situ e carcinoma metaplásico (KOSS, 2006).

As lesões queratinizadas de LSIL podem dar origem a carcinomas queratinizantes. As células médias e grandes encontradas na Zona de Transformação têm a capacidade de imitar o

processo de metaplasia de células escamosas, e podem chegar a percorrer o caminho semelhante das células queratinizantes, expandindo-se para a ectocérvice. Geralmente, as células têm numerosas alterações nucleares e as células da superfície ficam achatadas. São os principais achados que indicam a presença de um câncer invasivo (CONSOLARO, 2012).

2.8 CARCINOMA INVASOR DE CÉLULAS ESCAMOSAS

O carcinoma escamoso está entre as neoplasias malignas que mais afeta o colo do útero, com uma prevalência em torno de 80% a 90% dos casos, sendo assim o mais frequente. Esse tumor pode ocorrer em três diferentes formas: verrucoso vegetante; condilomatoso macroscópico contendo altas atipias e invasão do estroma; Papilífero com papilas com ausência de queratinização ou coilócitos; Linfoepitelioma apresenta-se com uma variedade dependente do tamanho, extensão extra-cervical, ocupação no estroma e profundidade; Escamotransicional que dispõe de mesmas características iguais ao Linfoepitelioma (FONSECA-MOUTINHO, 2008; ARREDONDO et al., 2006).

Os critérios usados para caracterizar um câncer invasivo vai desde a profundidade que deve ultrapassar 5mm e uma área de extensão tumoral em um eixo horizontal que fique a cima de 7mm. Com base nisso, valores que se encontrem inferiores aos relatados anteriormente dificulta a realização de um diagnóstico preciso por meio de biópsia. Microinvasões em torno de 3mm são consideradas com baixas probabilidades de desenvolver metástase (INCA, 2018; RENAN, 2018; FIGO, 2018).

2.7 SISTEMA DE BETHESDA

O sistema de Bethesda, de 1996, classifica e descreve o exame citopatológico em normal; células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS); lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau; lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (NIC II e NIC III) e carcinoma invasor. O grau NIC II encontra-se no mesmo agrupamento das NIC III por causa de seu desenvolvimento progressivo. No entanto alguns citologistas consideram o NIC II separadamente, não junta ao grupo da NIC III ou, até mesmo junto ao grupo das NIC I. Foi feita uma nova revisão no Sistema de Bethesda, em 2001. Essa nova revisão no sistema, a classificação de ASCUS foi mudada para ASC-US (Células Atípicas de Significado Indeterminado Possivelmente não Neoplásico) e ASC-H referindo-se que não se pode descartar lesão de alto grau (AIDÉ et al., 2009; JÚNIOR, 2018; SOLOMON, 2005).

Baseado nos conceitos do Sistema de Bethesda, Richard conduziu conceitos citológicos para histologia, especificando as NIC I em LSIL referentes a infecção pelo vírus HPV e correlacionando as NIC II e NIC III em HSIL (AIDÉ et al., 2009).

2.5 EXAME CITOPATOLÓGICO PAPANICOLAOU

No exame citopatológico é efetuado uma análise das células epiteliais descamativas presentes no interior da mucosa vaginal ou é realizada a remoção mecânica das células por meio de uma espátula ou uma escova, para que seja possível avaliar o grau de desempenho da atividade biológica das próprias. Para a coleta na ectocérvice utiliza-se uma espátula conhecida como espátula de Aye para colher o material, já a coleta da endocérvice é realizada com o auxílio de uma escova endocervical (LINS, 2014; PAGANO, 2015).

O conteúdo coletado é disperso de maneira regular sobre a superfície de uma lâmina histológica microscópica, identificada antecipadamente, e rapidamente fixada para deter o ressecamento e a desnaturação das células. O álcool líquido etílico 70 a 90% é o fixador mais usado na confecção do esfregaço, sendo que o aerossol com álcool isopropílico e polietileno também podem ser usados. Logo após o material ser fixado na lâmina ocorre a coloração pela técnica de Papanicolaou. A avaliação da lâmina para o diagnóstico é feita com os parâmetros empregados pelo Sistema de Bethesda. As lesões precursoras para o desenvolvimento do câncer cervical derivadas pela infecção do papilomavírus, identificação de agentes causadores de doenças adquiridas por contato sexual, graças ao exame é permitido observar, identificar e proporcionar o tratamento para essas doenças (SILVA, 2017).

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DA PESQUISA

Trata-se de uma pesquisa do tipo descritiva, documental de caráter retrospectivo. Na pesquisa descritiva, decorre-se um estudo onde se tem a observação dos registros e a interpretação dos eventos sem a interseção do pesquisador. Essas observações feitas no estudo descritivo possibilita ao pesquisador analisar os dados coletados e verificar a relação das características que estão ligados com os fenômenos ou o caso, ou seja, observando a variáveis que possam ser referentes com o alvo da pesquisa (JUNIOR, 2017).

A pesquisa documental é caracterizada por realizar estudos com base em documentos, atual ou retrospectos, conhecidos, porém, validados cientificamente, documentos livres de qualquer ato ardiloso. As análises documentais têm sido bastante usadas nas áreas das ciências sociais e da saúde, buscando a averiguação histórica para que seja possível relatar e confrontar acontecimentos, demonstrar suas propriedades ou sentido (CARNEIRO, 2017).

O estudo retrospectivo ocorre à exploração dos fatos já ocorridos em relação ao tempo de sua realização. A pesquisa retrospectiva baseia-se na análise de documentos clínicos, diagnósticos dos pacientes, nesse estudo é necessário que o pesquisador se comprometa a zelar e assegurar com sigilo as informações que serão coletadas. A metodologia de pesquisa que faz uso de uma abordagem retrospectiva não pode ofertar nenhum prejuízo para os indivíduos que estão dentro do campo de estudo da pesquisa (VIEIRA, 2015).

3.2 LOCAL DA PESQUISA

A pesquisa foi desenvolvida no Laboratório de Citopatologia do Estado do Rio Grande Do Norte no município de Mossoró/RN, CNPJ: 08.241.754/0001-45. O Laboratório de Citopatologia fica localizado na Rua Juvenal Lamartine, Santo Antônio, Mossoró-RN.

3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população da pesquisa foi os laudos dos exames citopatologia cervico vaginal (N=1.500) de mulheres arquivados no laboratório de citopatologia de Mossoró/RN. Para o cálculo amostral utilizando a fórmula da amostra para populações finitas (MEDRONHO, 2011) para um intervalo de confiança a 95%, probabilidade de sucesso de 0,5 e erro de 5%, o numero mínimo de elementos a serem trabalhados foram de 307 laudos (Apêndice).

3.3.1 Critérios de seleção da amostra

Os critérios de inclusão foram os resultados dos exames da citopatológicos, obtidos no período de Janeiro a Dezembro de 2017 de pacientes acima de 15 anos que apresentem no laudo algum tipo de alteração nas células escamosas e glandulares e com resultados transferidos para o programa do Sistema de Informações do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO) do ministério da saúde, disponibilizados pelo Laboratório de Citopatologia do Estado do Rio Grande do Norte.

O critério de exclusão foram os exames de mulheres que não residia na cidade de Mossoró/RN.

3.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Foi utilizado um formulário para coletar os dados dos exames citológicos. As perguntas contidas no formulário foram baseadas nos resultados encontrados nos exames e ficha de coleta do exame, a qual enriqueça e seja fundamental para a elaboração da pesquisa. A variável dependente foram as lesões intra-epiteliais escamosas nos laudos dos exames citológicos e a variáveis independente as atipias celulares de significado indeterminado bem como dados (Idade, raça, profissão, escolaridade, fumante ou não fumante, uso de tratamento radioterápico, uso de DIU).

3.5 PROCEDIMENTO PARA COLETA DE DADOS

O projeto de pesquisa foi aprovado no comitê de ética e pesquisa da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de João Pessoa (FACENE/PB). O encaminhamento foi levado à direção administrativa do Laboratório de Citopatologia do Estado do Rio Grande do Norte no município de Mossoró/RN, comunicando aos diretores que a pesquisa se encontrava apta a ser realizada. Dessa forma o estudo teve início com a fase de coleta de dados.

Os dados dos exames citopatológico de mulheres com resultados alterados, disponibilizados pelo Laboratório de Citopatologia do Estado do Rio Grande do Norte no município de Mossoró/RN foram apropriadamente analisados em lugares calmos buscando o máximo de informações possíveis relacionadas ao tema proposto no projeto de pesquisa onde se buscou elucidar o perfil das lesões pré-cancerosas no município de Mossoró-RN.

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

Primeiramente os dados foram tabulados em planilha eletrônica e transferidos para o programa estatístico SPSS versão 21.0 dos quais serão expressos em valores de média, desvio padrão bem como mínimos, máximos, frequência simples e porcentagem. Para evidenciar associação das diferentes variáveis estudadas com as lesões intraepiteliais escamosas foi realizado o teste do Qui-quadrado. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

No decorrer da pesquisa e da coleta e na análise dos dados foi acatado as atribuições das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas em Seres Humanos, criada pela Resolução CNS196/1996 e reformulada pela Resolução CNS 466/2012 do Ministério da Saúde, que estabelece uma referência legal reconhecida e seguida com grande seriedade pela sociedade científica. Será feito o uso da Resolução Número 198/2011 do Conselho Federal de Biomedicina (CFBM) que autorizou a reformulação do código de ética dos profissionais da Biomedicina (CRBM, 2011; BRASIL, 1996; BRASIL, 2012).

3.7.1 Riscos e Benefícios

A presente pesquisa possui riscos mínimos dentro dos quais se podem citar a quebra de sigilo das informações contidas nos laudos dos exames citopatológicos fornecidos pelo laboratório. Entretanto, para assegurar a diminuição de riscos, o pesquisador filiado à pesquisa foi o único encarregado pela coleta dos dados, utilizando o formulário como ferramenta de coleta. Os benefícios da pesquisa superam os riscos, pois o mesmo contribui para a busca de dados que possibilitam o conhecimento profissional, tendo uma compreensão da frequência problema de saúde e, pensar em medidas para se tentar reduzir o número de novos casos de câncer colo do útero. Diante disso pode-se afirmar que a pesquisa resultou que dados que irão propiciar a pesquisadores, profissionais da saúde e acadêmicos um conhecimento minucioso sobre o assunto abordado na pesquisa.

4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Ao se descrever um perfil geral do conjunto estudado, abordaram-se os dados de identificação que incluíram: idade e escolaridade dos 227 exames analisados no estudo. A idade média observada foi de 37 anos. Houve predominância da faixa etária acima 35 anos com representação de 105 (46,6%) mulheres. O restante dividiu-se entre as faixas de 26 a 35 e de até 25 anos, comportando, respectivamente, setenta e seis (33,8%) e quarenta e quatro (19,6%) mulheres. (Tabela 1).

Tabela 1 - Valores de frequência simples e porcentagem das idades e escolaridades das pacientes.

Variáveis	Freq.	%
Idade		
Até 25 anos	44	19,6
26 a 35	76	33,8
Acima de 35	105	46,6
Média ± desvio padrão	37,0 ± 12,0	
Mínimo – máximo	20 – 60	

É possível observar que o grande número de mulheres que realizam o exame preventivo para câncer do colo está dentro da faixa etária marcada como alvo das ações em saúde vigentes no rastreamento estabelecido pelo instituto nacional do câncer e o ministério da saúde.

Em relação a escolaridade, observou-se que a maioria (48,6%) se integrava de mulheres alfabetizadas com ensino fundamental completo. Dessas, 38,4% tinham cursado o ensino médio e 8,6%, o ensino superior (Tabela 2). Dentre os dados da escolaridade apenas 4,3% representaram os analfabetas. (Tabela 2).

Tabela 2 - Valores de frequência simples e porcentagem dos pacientes (n=227) de acordo com a escolaridade.

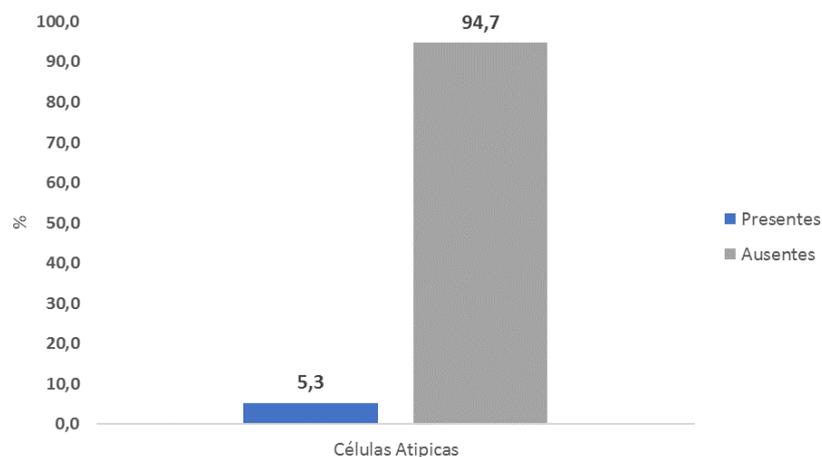
*Escolaridade	Freq.	%
Analfabeto	8	4,3
Fundamental	90	48,6
Médio	71	38,4
Superior	16	8,6

* Número de respondentes inferior em virtude da ausência de dados.

De acordo com Schiffman (2011), mulheres com um maior nível formal de educação tendem a cuidar melhor de sua saúde e dos seus membros familiares, ou seja, procuram com mais frequência os serviços de saúde, contribuindo para o aumento dos indicadores de saúde no país.

O método utilizado para o rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil é o exame citopatológico, conhecido popularmente por exame de Papanicolaou, que é oferecido às mulheres que apresentam uma faixa etária de 25 a 64 anos ou que já mantiveram atividade sexual (MAIA, 2018). O câncer do colo de útero apresenta uma maior incidência nas mulheres com idades entre 40 e 60 anos, sendo pouco frequente antes dos 30 anos de idade. Isso se deve ao grande período que a infecção do HPV leva para evoluir até o aparecimento do câncer. Entretanto, o quadro vem se modificando lentamente com o passar dos anos, e aos poucos vão aparecendo lesões precursoras do câncer cada vez mais cedo. Isso se deve ao início cada vez mais precoce nas relações sexuais e associações a outros fatores de riscos que aumentam a probabilidade do surgimento dessas lesões (BEZERRA, 2005; FIGUEIREDO, 2015).

Dos 227 exames citológicos que foram avaliados durante o estudo, 94,7% apresentaram resultados negativos ou ausentes para as lesões intra-epiteliais escamosas, ou seja, exames com os resultados dentro dos parâmetros da normalidade. Os exames que apresentaram presença de atipias celulares escamosas compreenderam 5,3%, isto é, apresentaram atipias classificadas de acordo com a nomenclatura empregada nos laudos dos exames citopatológicos no Brasil.(Gráfico 1).



Gráficos 1 - Distribuição (%) dos resultados de exames citopatológicos (n=227) obtidos de janeiro a Dezembro de 2017.

Em relação à classificação da citologia, das alterações celulares encontradas no presente estudo, 58,3% foram vistos e classificados de acordo com sistema Bethesda como células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS). As alterações citopatológicas distinguidas em ASCUS correspondem às modificações citológicas com características mais relevantes do que as que são observadas em uma inflação comum, porém, não são capazes de

completar os parâmetros usados para classificação de uma displasia ou neoplasia (ADENIS, 2018).

Para Dalla Libera et al. (2017), devem ser repetidos as análise citológicas que obtiveram esse resultado no exame entre quatro a seis meses após o último exame que levando em consideração que mais da metade destas alterações atípicas de significado indeterminado findam em uma lesão intra-epitelial, basicamente nas lesões de baixo grau (55%), porém podem da mesma forma evoluir para uma lesão de alto grau (12%), implementando como é importante a repetição, atenção e supervisão dos exames que apresentarem esse tipo de atipia celular

Quando evidenciado o número de ASCH, foi visto que 41,7 %, representavam alterações em células escamosas atípicas de significado indeterminado não afastando lesão de alto grau (ASCH); (gráfico 2). Em 2001, o Sistema Bethesda, foi revisado e as alterações, antes classificadas como ASCUS, sofreram uma subdivisão em células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) e células escamosas atípicas não podendo excluir lesão intraepitelial (ASCH). Essa classificação nova foi uma tentativa de considerar as alterações que, ainda quando menos definida, seriam capazes de representar lesões pré-cancerosas do câncer do colo do útero (WRIGHT JR, 2002).

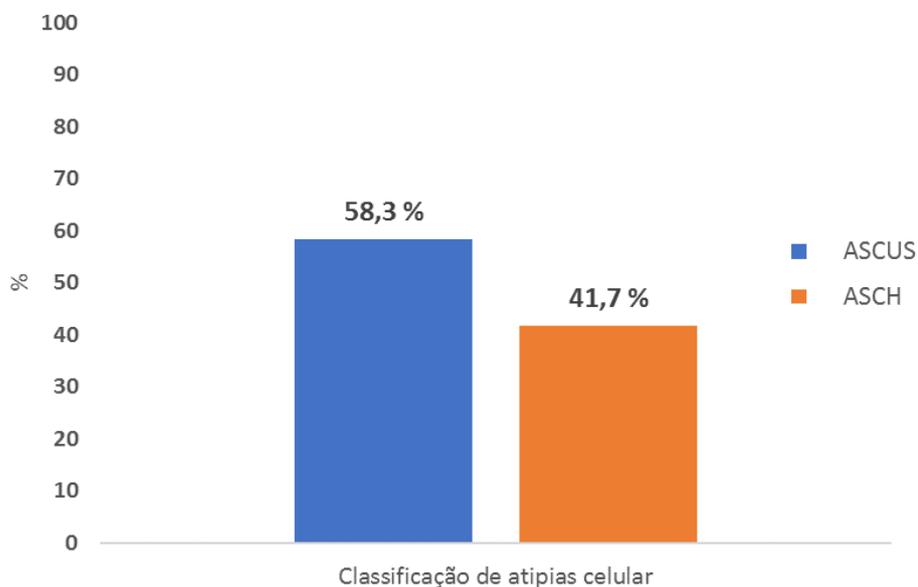


Gráfico 2 - Distribuição (%) das atipias celulares em pacientes positivos de acordo com a classificação ASCUS e ASCH (n=12) ; ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado), ASCH (células escamosas atípicas de significado indeterminado, não afastando lesão de alto grau).

Um estudo realizado por Carvalho e colaboradores (2012), onde por meio 212 laudos citológicos de pacientes atendidos no Centro de saúde da Mulher na cidade de Piripiri, Piauí, no período de janeiro 2007 a dezembro de 2008, observaram-se que, com uma frequência maior, as lesões cervicais ASCUS e ASCH, 42 (39,6%) e 32 (30%) casos, respectivamente. Houve

maior número de pacientes com laudo de ASCUS e ASCH no intervalo de 25 a 34 anos quando distribuídos esses dados por faixa etária.

Já para Fernandes et al. (2012), em um Estudo de corte transversal no Estado do Rio de Janeiro, foi analisada a frequência de mulheres com laudos citopatológicos de ASC-US e ASC-H arquivados no banco de dados do SITEC/INCA no período compreendido entre janeiro de 2007 e dezembro de 2010. Foram realizados 1.049.862 exames colpocitológicos, distribuídos entre mulheres com idades a partir de 15 anos. Entre 2007 e 2010, considerando colpocitologias com laudos alterados, o percentual de diagnósticos ASCUS foi de 44,7% e de ASC-H foi de 4,48% (FERNANDES et al., 2012).

No presente trabalho, dos 277 laudos de mulheres analisados, as lesões intra-epiteliais escamosas de baixo e alto grau (LSIL e HSIL) relacionadas com o HPV estão representadas no gráfico 3. Considerando essas mesmas lesões pré-cancerosas no cenário total dos exames realizados na cidade de Mossoró no ano de 2017, as lesões apresentaram uma frequência de 48,8% para LSIL e de 57,2% para HSIL (Gráfico 3).

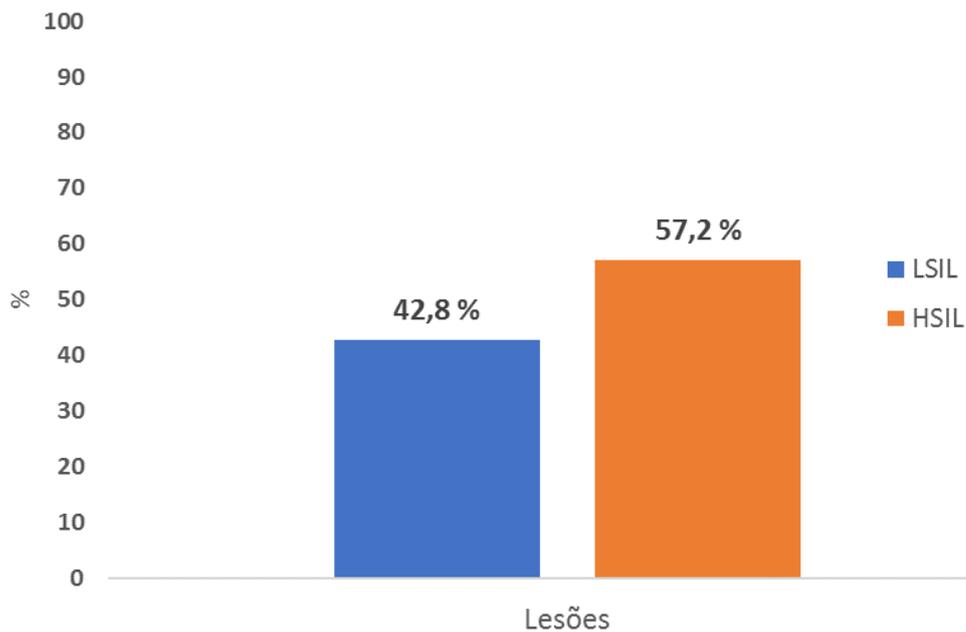


Gráfico 3 - Distribuição (%) das lesões pré-cancerosas em laudos positivos (n=07).

Do número de casos de HSIL não podendo excluir micro-invasão, Carcinoma epidermoide invasor, Adenocarcinoma in situ e invasor não foi identificado nenhuma ocorrência. Tais resultados estão de acordo com estudos realizados por Souza et al. (2017), realizaram dos quais evidenciaram carcinomas epidermóides foram evidenciados em 0,005% e os adenocarcinomas em 0,006%, corroborando o estudo dessa pesquisa, bem como estudos

realizados por Silva et al., (2014), o carcinoma epidermoide foi evidenciado em 0,003% e adenocarcinoma em 0,006%. A baixa incidência de Lesões pode ser concedido a possíveis erros na avaliação da leitura dos esfregaços cervicais, ou mesmo por falta de incentivo e campanhas para conscientizar as mulheres sobre a importância do exame (GOMPEL & KOSS, 1995).

Nos presentes dados também foi evidenciado maior ocorrência de Lesão de alto grau (HSIL), o que caracteriza um agravamento do quadro clínico da paciente. Pedrozo (2015), demonstrou que 28 mulheres foram acometidas com neoplasias intra-epiteliais cervicais entre os anos de 2009 a 2011, na cidade de Tangará da Serra-MT, onde verificou-se a incidência maior de HSIL (53%) e a distribuição de LSIL apresentou valor aproximado a 27%, encontrando-se uma faixa etária de maior incidência está entre 30 a 39 anos e 50 a 59 anos. Esses resultados enalteceu a importância do exame de Papanicolaou, independentemente da idade. À vista disso, os resultados se assemelham com os dados obtidos em Maceió-Alagoas por Medeiros (2005), no qual 73,3 % da população do estudo apresentaram lesão intra-epitelial de alto grau e 26,7 % possuíam lesão de baixo grau.

Tabela 3 - Valores de frequência simples (%) das diferentes variáveis estudadas de acordo com o uso de Anticoncepcional.

Variáveis	Células atípicas		p-valor
	Positivo	Negativo	
Usa Anticoncepcional			
Sim	01 (8,3)	55 (25,6)	0,302
Não	11 (91,7)	160 (74,4)	

* Significância estatística ($p < 0,05$);

Quando analisada a associação das variáveis estudadas com a positividade para atipia celular foi observado que não existe, para os presentes resultados, ligação do uso de anticoncepcional em relação as lesões pré cancerosas. Dessa forma, o anticoncepcional não se mostrou como um cofator associado ao surgimento das lesões escamosas. Para Murta, Souza et al., 2001; Amaral, Cetkovska et al., 2014; Lee h et al., 2014 o uso de anticoncepcional diminui os riscos de desenvolvimento de lesões cervical. Resultados discordantes foram encontrados por Uchimura (2005) que evidenciam o aumento do risco desenvolvimento de neoplasia intra-epitelial cervical. Já para Ledwaba T, (2004) pacientes que fazem o uso de anticoncepcional por um período maior que dez anos, se comportou como um fator que predispõem ao aparecimento de lesões escamosas.

Quando avaliado o uso do DIU com a positividade para células atípicas evidenciou-se que dos resultados positivos para atipia celular, 100% encontravam-se em mulheres que não utilizam DIU. (Tabela 3). Estudos realizados por Silva et al., (2006), corroboram os presentes resultados, os quais ao avaliar a associação do uso do DIU com as ASCUS, lesões intra epiteliais e carcinomas cervicais não evidenciou resultados significativos.

Tabela 4 - Valores de frequência simples (%) das diferentes variáveis estudadas de acordo com o uso do DIU.

Variáveis	Células atípicas		p-valor
	Positivo	Negativo	
Usa DIU			
Sim	0 (0,0)	03 (1,4)	1,0
Não	12 (100,0)	212 (98,6)	

Não foram encontradas associações estatísticas significativas ($p > 0,05$) para as variáveis: gravidez, uso de anticoncepcional, uso de hormônio, tratamento radioterápico, sangramento após relação, sangramento na menopausa, inspeção do colo de útero, epitélio, alterações benignas (metaplasia), alterações benignas (Reparação), alterações benignas (Atrofia com inflamação), alterações benignas (Radiação), lactobacillus, cocos, Chlamydia, trichomonas, Herpes e Bacilos, associadas ao surgimento de lesões em exames citopatológicos (Tabela 5).

Tabela 5 - Valores de frequência simples (%) das diferentes variáveis estudadas de acordo com a atipia celular.

Variáveis	Células atípicas		p-valor
	Positivo	Negativo	
Grávida			
Sim	0 (0,0)	01 (0,5)	1,0
Não	12 (100,0)	214 (99,5)	
Usa hormônio			
Sim	0 (0,0)	03 (1,4)	1,0
Não	12 (100,0)	212 (98,6)	
Faz tratamento radioterápico			
Sim	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Não	12 (100,0)	215 (100,0)	
Teve sangramento após relação			
Sim	0 (0,0)	03 (1,4)	1,0
Não	12 (100,0)	212 (98,6)	
Teve sangramento na menopausa			

Sim	0 (0,0)	02 (0,9)	1,0
Não	12 (100,0)	213 (99,1)	
Inspeção do colo de útero			
Sim	12 (100,0)	206 (95,8)	1,0
Não	0 (0,0)	09 (4,2)	
Epitélio			
Escamoso	11 (91,7)	191 (88,8)	
Glandular	01 (8,3)	23 (10,7)	0,939
Metaplásico	0 (0,0)	01 (0,5)	
Alterações benignas (metaplasia)			
Sim	0 (0,0)	01 (0,5)	1,0
Não	12 (100,0)	214 (99,5)	
Alterações benignas (Reparação)			
Sim	0 (0,0)	01 (0,5)	1,0
Não	12 (100,0)	214 (99,5)	
Alterações benignas (Atrofia com inflamação)			
Sim	0 (0,0)	03 (1,4)	1,0
Não	12 (100,0)	212 (98,6)	

- = Qui-quadrado não calculado em virtude da ausência de dados; * Significância estatística ($p < 0,05$);

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dentre os tipos de atipias em células escamosas, houve uma prevalência maior de casos com células atípicas de significado indeterminado (ASC-US), seguido de lesão intra-epitelial

escamosa de alto grau (HSIL) e de baixo grau (LSIL). Ainda que os índices não tiverem apontado, uma incidência de câncer de colo de útero para o município em estudo culmina salientando que essas lesões são consideradas como pioneiras para surgimento de uma neoplasia de colo uterino, mostrando que desencadeiam um papel de suma importância para evolução do câncer cervical.

A pesquisa atingiu seu propósito no quesito de apontar os possíveis fatores associados às lesões intra-epiteliais escamosas, identificar as alterações celulares e a prevalência das lesões pré-cancerosas em laudo de exames citológicos realizados em mulheres.

A introdução de um programa sistematizado é visto como uma das melhores estratégias para incentivar as mulheres a realizarem o exame citológico na tentativa de diminuir a incidência da mortalidade em mulheres causada pelo câncer do colo do útero. Conscientiza a população da necessidade do exame através de campanhas educacionais. Dessa maneira, almeja um proveitoso rastreamento do câncer do colo com o objetivo principal de diminuir a incidência e mortalidade.

REFERÊNCIAS

ADENIS, Antoine et al. Predictors of abnormal cytology among HPV-infected women in remote territories of French Guiana. **BMC women's health**, v. 18, n. 1, p. 25, 2018

- ABREU, Mery Natali Silva et al. Conhecimento e percepção sobre o HPV na população com mais de 18 anos da cidade de Ipatinga, MG, Brasil. *Ciencia & saude coletiva*, v. 23, p. 849-860, 2018.
- AIDÉ, Susana et al. Neoplasia intraepitelial cervical. *DST j. bras. doenças sex. transm*, v. 21, n. 4, p. 166-170, 2009.
- ALDRIGHI, J. M.; ALDRIGHI, A. P. S.; PETTA, C. A. Contracepção hormonal oral, HPV e risco de câncer cérvico-uterino. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 48, n. 2, p. 96- 96, 2002. ISSN 0104-4230.
- ALMEIDA, Mayron Moraes; LOBO, Laynara Maria das Graças Alves; OLIVEIRA, Francisco Braz Milanez. Câncer do colo uterino, hpv e exame papanicolaou: uma reflexão acerca dos conhecimentos das mulheres. *Revista Ciência & Saberes-Facema*, v. 4, n. 1, p. 889-895, 2018.
- AMARAL, C. M. et al. MDM2 polymorphism associated with the development of cervical lesions in women infected with Human papillomavirus and using of oral contraceptives. *Infect Agent Cancer*, v. 9, n. 24, p. 1750-9378, 2014. ISSN 1750-9378 (Electronic) 1750-9378 (Linking).
- ARAÚJO, Andréa; GOUVEIA, Luis Borges. Pressupostos sobre a pesquisa científica e os testes piloto. *Relatório Interno* TRS*, v. 2018, n. 02/2018, 2018.
- ARREDONDO, Marleny Valencia et al. Carcinoma condilomatoso (warty) vulvo-vaginal: diagnóstico citohistológico. Presentación de un caso. *Revista Española de Patología*, v. 39, n. 2, p. 121-124, 2006.
- BAEDYANANDA, Fern; CHAIWONGKOT, Arkom; BHATTARAKOSOL, Parvapan. Elevated HPV16 E1 Expression Is Associated with Cervical Cancer Progression. *Intervirolgy*, 2018.
- BEZERRA, Saiwori JS et al. Perfil de mulheres portadoras de lesões cervicais por HPV quanto aos fatores de risco para câncer de colo uterino. *J bras doenças sex transm*, v. 17, n. 2, p. 143-8, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde: Estimativa 2018 – Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/>>. Acesso em: 18 mar. 2018.
- BRASIL. Resolução 466/2012. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, Brasília, 12 dez. 2012.
- BRASIL. Resolução 196/1996. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, Brasília, 10 out. 1996.
- CARNEIRO, Adéle; BARROS, Amon. Uso de documentos para narrar a história de organizações: reflexões e experiências. *Revista de Contabilidade e Organizações*, v. 11, n. 30, p. 14-23, 2017.
- CELSO, Paulo Curvelo et al. Câncer de colo uterino: Análise epidemiológica e citopatológica em municípios do estado de Sergipe. *Semana de Pesquisa da Universidade Tiradentes-SEMPESq*, n. 18, 2018.
- CETKOVSKÁ, K. ;AMARAL, C.M.; GURGEL, A.P. MDM2 polymorphism associated with the development of cervical lesions in women infected with Human papillomavirus and using of oral contraceptives. *Infect Agent Cancer.*, v. 9, n. 1, p. 1-24; 2014.
- CONSOLARO, Márcia Edilaine; MARIA-ENGLER, Silvy Stuchi. *Citologia Clínica Cérvico-vaginal: Texto e Atlas*. 1. ed. São Paulo: Roca, 2012. cap. 1 e 6, p. 3-4.
- CRBM: CÓDIGO DE ÉTICA. Regulamenta o novo Código de Ética do Profissional Biomédico e revoga dispositivos das resoluções que menciona. Conselho Federal de Biomedicina, Brasília, 21 de fev. 2011. Disponível em: < <http://www.cfbiomedica.org.br/codigodeetica.php>>. Acesso em: 23 abr. 2018.
- DA SILVA RÉUS, Bruna et al. Achados Citológicos em Pacientes com Captura Híbrida Positiva para Papilomavírus Humano em Um Laboratório de Patologia de Criciúma. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 46, n. 4, p. 62-71, 2017.
- DA SILVA, Fernanda Cristina et al. Avaliação da influência do uso de métodos contraceptivos sobre os resultados dos esfregaços de Papanicolaou. *Acta Scientiarum. Health Sciences*, v. 28, n. 1, 2006.

- DA SILVA, Luana Rodrigues et al. Educação em Saúde como Estratégia de Prevenção do Câncer do Colo do Útero: Revisão Integrativa. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, v. 3, n. 4, 2018.
- DALLA LIBERA, Larisse Silva et al. Exames citológicos sugestivos de infecção pelo Papilomavírus Humano. **Estudos**, v. 43, p. 34-38, 2016.
- DE MELO, Simone Cristina Castanho Sabaini et al. Alterações citopatológicas e fatores de risco para ocorrência do câncer de colo uterino. **Revista gaúcha de enfermagem**, v. 30, n. 4, p. 602, 2009.
- DE OLIVEIRA, Joseana; MUTRAN, Tangara Jorge; SANTANA, Vinicius Canato. Prevalência de HPV em amostras cervicovaginais sem alterações citológicas. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 24, n. 1, p. 47-51, 2017.
- DIAS, Ernandes Gonçalves et al. Importância Atribuída pelas Mulheres à Realização do Exame Papanicolaou. **Saúde em Redes**, v. 3, n. 4, p. 350-357, 2018.
- DIAS, Ernandes Gonçalves et al. Perfil socioeconômico e prática do exame de prevenção do câncer do colo do útero de mulheres de uma unidade de saúde. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 7, n. 4, p. 135-146, 2016.
- EKLUND, Carina et al. Continuing global improvement in human papillomavirus DNA genotyping services: The 2013 and 2014 HPV LabNet international proficiency studies. **Journal of Clinical Virology**, v. 101, p. 74-85, 2018.
- FERNANDES, Fernando et al. Diagnóstico citopatológico de ASC-US e ASC-H no Serviço Integrado Tecnológico em Citologia do INCA. 2012.
- FIGUEIREDO, Tamara et al. Análise do perfil de mulheres com lesões pré-cancerosas de colo do útero. **Saúde em Revista**, v. 15, n. 41, p. 3-13, 2015.
- FONSECA-MOUTINHO, José Alberto. Neoplasia intraepitelial vulvar: um problema atual. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 30, n. 8, p. 420-26, 2008.
- FURUMOTO, Hiroyuki; IRAHARA, Minoru. Human papilloma virus (HPV) and cervical cancer. **Journal of Medical Investigation**, v. 49, n. 3/4, p. 124-133, 2002.
- GARCIA, Amanda Carvalho; SHUTZ, Maria Tereza Barros; CALLAÇO, Luiz Martins. Avaliação histológica da expressão coloitica em diferentes graus de neoplasia intraepitelial cervical. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 2, n. 8, 2017.
- GOMES, Moisés Mak Soares et al. Correlação entre a presença de patógenos e alterações reativas benignas em esfregaços cérvico-vaginais. **Revista Eletronica Gestão & Saúde**, v. 7, n. 2, p. 549-562, 2016.
- GOMPEL C, Koss LG. Citologia ginecológica e suas bases anatomoclínicas. São Paulo: Manole; 1995.
- INCA: **CÂNCER-TIPO-Colo do Útero- Tratamento**. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br>>. Acesso em: 08 maio 2018.
- JÚNIOR, Caumy Amorim Sampaio; LIMA, Laís Rocha; DA SILVA, Ivisson Lucas Campos. Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado: revisão da literatura. **REVISTA INTERDISCIPLINAR CIÊNCIAS E SAÚDE-RICS**, v. 4, n. 1, 2018.
- JUNIOR, Joaquim Martins. **Como escrever trabalhos de conclusão de curso: instruções para planejar e montar, desenvolver, concluir, redigir e apresentar trabalhos monográficos e artigos**. Editora Vozes Limitada, 2017.
- JUNIOR, Josué Barros et al. O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO: UM RASTREAMENTO NOS SISTEMAS DE INFORMAÇÕES. **Revista Interdisciplinar Encontro das Ciências-RIEC| ISSN: 2595-0959**, v. 1, n. 1, p. 108-122, 2018.
- KAJITANI, Naoko et al. Productive lifecycle of human papillomaviruses that depends upon squamous epithelial differentiation. *Frontiers in microbiology*, v. 3, p. 152, 2012.

- KARDANI, Kimia; BOLHASSANI, Azam. HPV Proteins and Their Functions. **HPV Infections: Diagnosis, Prevention, and Treatment**, p. 8, 2018.
- KOSS, Leopold G.; GOMPEL, Claude. **Introdução à citopatologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas**. Editora Roca, 2006.
- LEDWABA T, Dlamini Z, Naicker S, Bhoola K. Molecular genetics of human cervical cancer: role of papillomavirus and the apoptotic cascade. *Biol Chem* 2004; 385:671-82.).
- LEE, H. et al. Risk factors associated with human papillomavirus infection status in a Korean cohort. **Epidemiol Infect**, v. 142, n. 8, p. 1579-89, 2014. ISSN 1469-4409 (Electronic) 0950-2688 (Linking).
- LETO, Maria das Graças Pereira et al. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 2011.
- LINS, Bruna et al. CITOLOGIA ONCÓTICA: APLICABILIDADE E ATUAÇÃO DO PROFISSIONAL BIOMÉDICO NA ÁREA. In: **Congresso de Pesquisa e Extensão da Faculdade da Serra Gaúcha**. 2014. p. 318-327.
- LONGWORTH, Michelle S.; LAIMINS, Laimonis A. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. **Microbiology and molecular biology reviews**, v. 68, n. 2, p. 362-372, 2004.
- MACHADO, Lígia Souza; PIRES, Mario Cezar. Perfil epidemiológico de mulheres com papilomavírus humano que utilizam o serviço público de saúde. **Revista Baiana de Enfermagem**, v. 31, n. 4, 2018.
- MACHADO, Paula Alexandra Tavares; DE ALCÂNTARA, Antônio Carlos Marques. Cobertura Vacinal Contra o HPV em Meninas de 09 a 11 Anos no Município de Rolim de Moura-RO. **Revista Enfermagem e Saúde Coletiva-REVESC**, v. 1, n. 2, p. 74-90, 2017.
- MAIA, Melanie Noël; DA SILVA, Rhayane Peres de Oliveira; DOS SANTOS, Laís Pimenta Ribeiro. A organização do rastreamento do câncer do colo uterino por uma equipe de Saúde da Família no Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 13, n. 40, p. 1-10, 2018
- MAIA, Rafaela Cristina Bandeira; SILVEIRA, Bruna Letícia; DE CARVALHO, Mariana Ferreira Alvez. Câncer do colo do útero: papel do enfermeiro na estratégia e saúde da família. **Revista Científica FAEMA**, v. 9, n. 1, p. 348-372, 2018.
- MEDEIROS, V. C. R. D, Medeiros RC. Câncer de colo de útero: análise epidemiológica e citopatológica no Estado do Rio Grande do Norte. **Rev. Bras. Anal Clin** 2005;37(4):227-31.
- MEDRONHO, R. de A. Estudos ecológicos. **Epidemiologia**, v. 2, p. 265-74, 2002.
- MURTA, E. F. C. et al. Infecção pelo papilomavírus humano em adolescentes: relação com o método anticoncepcional, gravidez, fumo e achados citológicos. **Rev Bras Gineco Obstet**, v. 23, n. 4, 2001.
- OLMEDO-NIEVA, Leslie et al. The Role of E6 Spliced Isoforms (E6*) in Human Papillomavirus-Induced Carcinogenesis. **Viruses**, v. 10, n. 1, p. 45, 2018.
- PAGANO, Gabriela Carpin; RIFFEL, Mariene Jaeger. Cobertura de exames de Papanicolau em uma unidade de estratégia de saúde da família de Porto Alegre/RS. **A enfermagem no Sistema Único de Saúde: desenvolvendo saberes e fazeres na formação profissional [recurso eletrônico]**. 1. ed. Porto Alegre: Editora Rede Unida, 2015. (Cadernos da saúde coletiva; 5). p. 203-219, 2015.
- PEDROZO, Aniely Loiza; MEDINA, Loriane Tagliari. Incidência de Neoplasia Intra-Epitelial Cervical Registrada no Posto Central de Tangará da Serra-MT no Período de 2009 a 2011. **Journal of Health Sciences**, v. 17, n. 1, p. 30-34, 2015.
- RENAN, J. Q. G. **MANUAL DE ONCOLOGIA**. Volumes I et II. 3ª Ed. São Paulo, SP: BBS Editora, 2008.

- ROSA, Maria Inês da et al. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 5, p. 953-964, 2009.
- SANTOS, Iris Mattos; MAIORAL, Mariana Franzoni; HAAS, Patrícia. Infecção por HPV em homens: Importância na transmissão, tratamento e prevenção do vírus. **Estudos de Biologia**, v. 32, n. 76/81, 2017.
- SARIAN, Luís Otávio et al. Métodos diagnósticos para o rastreamento do câncer de colo. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, 2010.
- SARTORI, Mariana PDN et al. Presence of infection and analysis of HPV subtypes in girls younger than 9 years old attended at a referral service in Espírito Santo, Brazil. **Journal of medical virology**, v. 90, n. 4, p. 761-766, 2018.
- SCHIFFMAN, M., WENTZENSEN, N., WACHOLDER, S., KINNEY, W., GAGE, J. C. & CASTLE, P. E. 2011. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. **Journal of the National Cancer Institute** 103:368-383.
- SILVA, Gislaine Paes Ferreira. O impacto da fase pré-analítica na qualidade dos esfregaços cervicovaginais. **Volume 49/Volume 49 Número 2/Number 2**, v. 49, n. 2, p. 135-40, 2017.
- SOLOMON, Diane; NAYAR, Ritu (Ed.). **Sistema Bethesda para citopatologia cervicovaginal: definições, critérios e notas explicativas**. Revinter, 2005.
- SOUSA, ANA CLAUDIA DE OLIVEIRA et al. Caracterização das Alterações Citopatológicas e Fatores de Riscos Associados Ao Desenvolvimento do Câncer de Colo Útero. **Revista Uningá Review**, v. 30, n. 1, 2018.
- SOUZA, N.; MELO, V.; CASTRO, L. Diagnóstico da infecção pelo HPV em lesões do colo do útero em mulheres HIV+: acuidade da histopatologia. **RBGO**, v. 23, n. 6, 2001.
- TAKITO, Daniela; CAVALLI, Luciana Osório; GRIEP, Rubens. HPV e Câncer de Colo de Útero: Análise Epidemiológica e Citopatológica no Município de Cascavel-Paraná. **Revista Thêma et Scientia**, v. 5, n. 2E, p. 14-20, 2017.
- TERRES, Adelar Ferreira et al. Análise dos resultados de exames preventivos e de rastreamento de câncer de colo do útero realizados em uma clínica ginecológica particular no município de Curitiba, PR. **Estudos de Biologia**, v. 31, n. 73/75, 2017.
- TOMIYOSHI, Murilo Masanobu; VIVAN FILHO, Agnaldo Sérgio; DIAS, Fernando Goulart Fernandes. Avaliação do Perfil Epidemiológico e Comportamental de Estudantes de Ensino Superior em Centro Universitário Privado de Maringá em Relação à Sexualidade e Práticas de Risco para Doenças Sexualmente Transmissíveis. **REVISTA UNINGÁ**, v. 47, n. 1, 2018.
- TORTORA, Gerard J.; DERRICKSON, Bryan. **Corpo Humano:- Fundamentos de Anatomia e Fisiologia**. Artmed Editora, 2016.
- UCHIMURA, N. S. et al. Influência do uso de anticoncepcionais hormonais orais sobre o número de células de Langerhans em mulheres com captura hídrica negativa para Papilomavírus humano. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 27, n. 12, p. 726-30, 2005.
- VIEIRA, Sonia; HOSSNE, William Saad. **Metodologia científica para a área da saúde**. Elsevier Brasil, 2015.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Comprehensive cervical cancer control: a guideto essentialpractice**. Geneva:WHO;2006.Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144785/1/9789241548953_eng.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2018.
- WRIGHT JR, Thomas C. et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. **Jama**, v. 287, n. 16, p. 2120-2129, 2002.
- ZARDO, Geisa Picksius et al. Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, p. 3799-3808, 2014.

APÊNDICES

APÊNDICE A: - TERMO PARA DISPENSA DE TCLE

“Eu, Wesley Adson Costa Coelho, pesquisador responsável do projeto de pesquisa intitulado **“FATORES ASSOCIADOS ÀS LESÕES INTRA-EPITELIAIS ESCAMOSAS EM EXAMES CITOPATOLÓGICOS DE MULHERES”** venho, por meio deste termo, solicitar a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), visto que, a coleta de dados não será realizada com pessoas, e sim com fontes secundárias, neste caso, os resultado de exames citopatológicos, obedecendo aos aspectos éticos. Neste caso, os laudos dos exames citológicos do Laboratório de Citopatologia do Estado Rio Grande Norte no município de Mossoró/RN, serão a fonte dos dados a serem obtidos, sendo estes fornecidos pela própria instituição, conforme consta no Termo de Consentimento de Uso de Banco de Dados (TCUD) anexado ao projeto de pesquisa.

Mossoró, RN 7 agosto de 2018.

Wesley Adson Costa Coelho

ANEXOS

ANEXO A

TERMO DE COMPROMISSO DO(A) PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL

Declaro que conheço e cumprirei as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/2012 e suas complementares em todas as fases da pesquisa Intitulada: **FATORES ASSOCIADOS AS LESÕES INTRA-EPITELIAIS ESCAMOSAS EM EXAMES CITOPATOLÓGICOS DE MULHERES**. Comprometo-me submeter o protocolo à PLATBR, devidamente instruído ao CEP, aguardando o pronunciamento desse, antes de iniciar a pesquisa, a utilizar dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo, e que os resultados desta investigação serão tornados públicos tão logo sejam consistentes, sendo estes favoráveis ou não, e que será enviado o Relatório Final pela PLATBR, Via Notificação ao Comitê de Ética em Pesquisa Facene/ Famene até o dia, mês de ano, como previsto no cronograma.

Em caso de alteração do conteúdo do projeto (número de sujeitos de pesquisa, objetivos, título, etc.) comprometo comunicar o ocorrido em tempo real, através da PLATBR, via Emenda.

Estou ciente das penalidades que poderei sofrer caso infrinja qualquer um dos itens da referida Resolução.

Mossoró RN, 7 de agosto de 2018

Assinatura do (a) pesquisador (a) responsável

ANEXO B
TERMO DE ANUÊNCIA

Declaro para os devidos fins de direito que estamos de acordo com a execução da pesquisa intitulada **“FATORES ASSOCIADOS AS LESÕES INTRA-EPITELIAIS ESCAMOSAS EM EXAMES CITOPATOLÓGICOS DE MULHERES”** que será realizada pelo(a) aluno(a) **Antoniél de Oliveira Soares** sob a orientação da professor **Wesley Adson Costa Coelho** o qual terá apoio desta instituição **Laboratório de Citopatologia do Estado do Rio Grande do Norte em Mossoró/RN**. Esta instituição está ciente de suas responsabilidades como Instituição Coparticipante do presente projeto de pesquisa, e de seu compromisso em verificar seu desenvolvimento para que se possa cumprir os requisitos da Resolução CNS 466/2012 e suas complementares, como também, no resguardo da segurança e bem-estar dos participantes da pesquisa nela recrutados, dispondo de infraestrutura necessária para garantia de tal segurança e bem-estar.

Mossoró-RN, 7 de agosto de 2018.

Assinatura e Carimbo do responsável institucional

ANEXO C

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCDU)

Eu, **Wesley Adson Costa Coelho**, professor da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró. No âmbito do projeto de pesquisa intitulado “**FATORES ASSOCIADOS ÀS LESÕES INTRA-EPITELIAIS ESCAMOSAS EM EXAMES CITOPATOLÓGICOS DE MULHERES**”, comprometo-me com a utilização dos dados contidos nos resultados dos exames citopatológicos, a fim de obtenção dos objetivos previstos, e somente após receber a aprovação do sistema CEP-CONEP.

Comprometo-me a manter a confidencialidade dos dados coletados nos exames arquivados, bem como com a privacidade de seus conteúdos. Declaro entender que é minha a responsabilidade de cuidar da integridade das informações e de garantir a confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas. Também é minha a responsabilidade de não repassar os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, à pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa. Por fim, comprometo-me com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos nesta pesquisa aqui referida.

Esclareço ainda que os dados coletados farão parte dos estudos do aluno do curso de Bacharel em Biomedicina **Antonieli de Oliveira Soares** aluno da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró (FACENE/ RN), sob minha orientação.

Mossoró, RN 7 de agosto de 2018

Assinatura do pesquisador responsável

ANEXO D

CEM

Escola de Enfermagem Nova Esperança LTDA

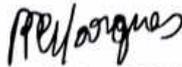
Escola de Enfermagem Nova Esperança Ltda.
Mantenedora da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança - CEM, da
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança - FACEE, da
Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE e da
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró - FACEE/RS

CERTIDÃO

Com base na Resolução CNS 466/2012 que regulamenta a ética da pesquisa em Seres Humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa das Faculdades Nova Esperança, em sua 7ª Reunião Extraordinária realizada em 24 de Setembro 2018 após análise do parecer do relator, resolveu considerar, **APROVADO**, o projeto de pesquisa intitulado "FATORES ASSOCIADOS ÀS LESÕES INTRA-EPITELIAIS ESCAMOSAS EM EXAMES CITOPATOLÓGICOS DE MULHERES", Protocolo CEP: 191/2018 e CAAE: 96868618.2.0000.5179. Pesquisador Responsável: WESLEY ADSON COSTA COELHO e dos Pesquisadores Associados: ANTONIEL DE OLIVEIRA SOARES; ANDRÉ DE MACEDO MEDEIROS; ANDRÉ MENEZES DO VALE.

Esta certidão não tem validade para fins de publicação do trabalho, certidão para este fim será emitida após apresentação do relatório final de conclusão da pesquisa, com previsão para Dezembro de 2018, nos termos das atribuições conferidas ao CEP pela Resolução já citada.

João Pessoa, 24 de Setembro de 2018.



Rosa Rita da Conceição Marques
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa - FACENE/FAMENE

ANEXO E

Número de Identificação: ()

1. Idade _____ 2. Escolaridade _____

3. Usa DIU: Sim Não 4. Estava Grávida: Sim Não 5. Usa anticoncepcional: Sim Não 6. Usa hormônio/ remédio para tratar a menopausa: Sim Não 7. Fez tratamento por Radioterapia: Sim Não 8. Teve algum sangramento após relações sexuais: Sim Não 9. Teve algum sangramento após a menopausa: Sim Não 10. Inspeção do colo: Normal Ausente Alterado Colo não visualizado

11. Epitélio representado na amostra:

Escamoso Glandular Metaplásico 12. Dentro dos Limites da normalidade, no material examinado: Sim Não

13. Alterações celulares Benignas reativas ou reparativas:

Inflamação Metaplasia escamosa imatura Reparação Atrofia com
inflamação Radiação14. Microbiologia: Lactobacillus sp Cocos Sugestivo de Chlamydia Actynomyces Candida sp Trichomonas vaginalis Herpes Bacilos supracitoplasmáticos 15. Células Atípicas de Significado Indeterminado: ASCUS ASCH

16. Atipias em células escamosas:

LSIL HSIL HSIL, não podendo excluir micro-invasão Carcinoma epidermóide invasor

17. Atipias em células Glandulares:

Adenocarcinoma " in situ": Adenocarcinoma invasor : Cervical Endometrial Sem outras especificações