



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA – PPG-RENORBIO**

KAROL FIREMAN DE FARIAS

**ANÁLISE DA INFECÇÃO DO HPV EM AMOSTRAS CERVICAIS DE
USUÁRIAS ATENDIDAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO AGRESTE
ALAGOANO**

Recife

2018

KAROL FIREMAN DE FARIAS

**ANÁLISE DA INFECÇÃO DO HPV EM AMOSTRAS CERVICAIS DE
USUÁRIAS ATENDIDAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO AGRESTE
ALAGOANO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO, Área de Concentração Biotecnologia em Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Biotecnologia.

Orientador: Prof.º Dr. José Luiz de Lima Filho

Co-orientadoras: Profª. Drª. Elaine Virgínia

Martins de Souza Figueiredo

Profª. Drª. Danyelly Brunaska

Gondim Martins

Recife

2018

Catálogo na Fonte:
Teresa Cristina Moreira de Lucena, CRB-4/ 1419

Farias, Karol Fireman de

Análise da infecção do HPV em amostras cervicais de usuárias atendidas no Sistema Único de Saúde do Agreste alagoano. / Karol Fireman de Farias. – 2018.

302 f. : il., fig., tab.

Orientador: José Luiz de Lima Filho

Coorientadoras: Elaine Virgínia Martins de Souza Figueiredo, Danyelly Bruneska Gondim Martins

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO, Recife, 2018.

Inclui referências, apêndices e anexos

1. Papilomavírus humano (HPV) 2. Câncer cervical 3. Diagnóstico I. Lima Filho, José Luiz de (orient.) II. Figueiredo, Elaine Virgínia Martins de Souza (coorient.) III. Martins, Danyelly Bruneska Gondim (coorient.) IV. Título

572.8

CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2018-046

KAROL FIREMAN DE FARIAS

ANÁLISE DA INFECÇÃO DO HPV EM AMOSTRAS CERVICAIS DE USUÁRIAS ATENDIDAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO AGRESTE ALAGOANO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO, Área de Concentração Biotecnologia em Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Biotecnologia.

Aprovada em: 31/01/2018

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^o Dr^o José Luiz de Lima Filho
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Dr^a. Danielly Santos Campos Ferreira
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE/LIKA

Dr. Lucas André Cavalcanti Brandão
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE/LIKA

Prof. Dr. Paulo Roberto Euletério de Souza
Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE

Prof. Dr. Guilherme Benjamin Brandão Pitta
Universidade Federal de Alagoas – UFAL

A Deus que me permitiu alcançar essa meta e a minha mãe, Maria da Conceição(*in memorian*), que sempre sonhou mais alto que eu;
Aos meus filhos, Kristopker e Kira Victória;
Ao meu esposo Wanderley e aos amigos;
Aos pacientes, que contribuíram com este sonho.
Com carinho, dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao único Deus, que em todos os momentos cuidou de minha vida e me colocou nos braços nos momentos que mais precisei. Infalivelmente tudo me deu e nada me cobrou, fez tudo por amor sem eu se quer merecer.

A minha mãe, Maria da Conceição Fireman de Farias (*in memoriam*), que sempre sonhou mais alto que eu, que esteve sempre à frente de seu tempo e que investiu o seu melhor em mim.

Ao meu orientador prof^o Dr. José Luís Lima Filho que me oportunizou galgar os horizontes do doutorado. Obrigada pela paciência, conselhos maravilhosos e eterno sorriso.

A minha amiga Elaine Virgínia Martins de Souza Figueiredo pela sua ternura, paciência angelical e companheirismo. Essencial é a palavra a qual significou para obtenção, concretização, deste sonho.

A Prof^a Dr^a. Danyelly Brunaska Gondim Martins pelo carinho e apoio.

Ao meu pai, Esdras Almeida Farias, meus filhos Kristroper José e Kira Vicktória, e meu esposo pelo amor incondicional e apoio a mim dado. Estes que estiveram ao meu lado nos momentos mais difíceis. Minhas irmãs, Kaphia e Karen, juntas, nos fortalecemos e seguimos nossa caminhada. Minhas sobrinhas amadas. Família, meu tudo. Amo vocês!

A Prof^a Dr^a Tatiane Luciano Balliano pela ajuda nos caminhos da inovação tecnológica e pelos conhecimentos repassados sempre que precisei.

A Prof^a Doutoranda Cristiane Araújo Nascimento que me apoiou e incentivou quando ainda nem pensava em retornar a pesquisa e por fazer parte da minha trajetória.

Aos colegas do Laboratório de Biologia molecular e Expressão Gênica (LABMEG) pela ajuda irrestrita em todos os momentos, especialmente a Ana Caroline, Adriely Ferreira, Denise e Edilson, que permaneceram sempre ao meu lado. Também Alexandre, Ailson, Rubens e Willian.

Aos amigos maravilhosos Aline, Ana Cristina, Abel, prof^o Dr. Cícero Carlos, Elizabel, prof. Dr. Tiago Gomes de Andrade, Mariana (vizinha), Maria Inês (sogra) e Elaine Lima do Vale. Cada um de forma especial me apoiou durante esta pesquisa.

A minha amiga de trabalho Andreivna, bondosa e serena, e aos companheiros Jarbas, diretora Eliane Cavalcante e Verônica pelo apoio.

Aos meus alunos dos projetos de extensão que firmemente estiveram em parte deste trajeto e aos que lideraram as equipes, que plantaram a semente deste trabalho em cada

unidade básica e centro de saúde que passaram: Adrieli Sonara, Emily, Marcela Laís, Marcia, Nayse, Thiago e Imaculada.

A secretaria de saúde de Arapiraca e a todos que fazem parte da atenção básica. Aos usuários do SUS e as comunidades que nos receberam. A vocês meu obrigado.

A todos vocês meu agradecimento eterno, pelos momentos de trabalho, reflexão, dedicação, descontração e das muitas gargalhadas, mesmo nos momentos mais difíceis.

Ao corpo docente do curso de Enfermagem do *Campus* Arapiraca e do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da RENORBIO, pelo aprendizado proporcionado e as experiências repassadas.

“Descubra as fronteiras da imaginação e as quebre, porque somos limitados, a ciência é limitada, ao passo que a imaginação alcança as galáxias”.

Karol Fireman, 2018.

RESUMO

O câncer do colo do útero é o quarto câncer que mais acomete mulheres em todo o mundo com cerca de 530 mil novos casos por ano deste câncer. Fatores como tipo do Papilomavírus Humano (HPV), infecção única ou múltipla e co-fatores como tabagismo, multiparidade parecem influenciar os mecanismos que determinam a regressão ou a persistência da infecção e também a progressão das lesões precursoras para o câncer invasivo. A citologia é a técnica padrão ouro no rastreamento de carcinomas cervical e seus precursores. A detecção da presença do HPV por técnicas é uma importante ferramenta para detecção do HPV. O rastreamento do colo de útero e a detecção do HPV tem em comum a coleta de material biológico que precisa ser ter qualidade e quantidade suficiente para uma análise correta que na rotina é coletada com escova citológica. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi analisar amostras cervico-uterinas no agreste alagoano em seus aspectos moleculares, propor um dispositivo de coleta mais eficiente e desenvolver um aplicativo móvel para monitoramento. O estudo foi realizado com 1.480 mulheres atendidas na atenção básica no agreste alagoano, destas 709 tinham amostra biológica suficiente para investigação da presença do HPV por PCR convencional com os primers MY09/11 e GP5+/6+ em células da ecto e endocérvice. O sequenciamento pelo método Sanger identificou os genótipos virais do HPV em amostras cervicais. A presença do HPV foi identificada em 50,07% (N=355) . Destas, 16,9% (60) apresentaram infecções simples. Em 46,67% (N=42) foram detectados 9 tipos diferentes de HPV, sendo destes 95,24%(N=40) oncogênicos. Os tipos mais frequentes neste estudo foram o tipo 16 com 35,71% (N=15), seguidos dos tipos 70(11,9%, N=5), 61(11,9%, N=5) e 58(14,3%, N=6). Para monitoramento da população estudada foi desenvolvido um aplicativo móvel que possibilitará avaliação em tempo real do perfil das mulheres de uma determinada área a ser analisada. Durante as coletas de material biológico se verificou a necessidade de propor um dispositivo de saúde para auxiliar nas futuras coletas cervicais, para reduzir perdas amostrais. Este instrumento poderá ser utilizado para detecção de lesões no colo de útero como também obtenção de material genético. Este também pode ser utilizado para coleta de raspado de células, biópsia aspirativa e aplicar medicação.

Palavras-chave: Papilomavírus Humano. Dispositivo de saúde. Diagnóstico molecular.

ABSTRACT

Cervical cancer is the fourth most common cancer in the world, with about 530,000 new cases per year of this cancer. Factors such as Human Papillomavirus (HPV), single or multiple infection, and co-factors such as smoking, multiparity appear to influence the mechanisms that determine the regression or persistence of infection and also the progression of precursor lesions to invasive cancer. Cytology is the gold standard technique in the screening of cervical carcinomas and their precursors. Detection of HPV by techniques is an important tool for detecting HPV. Cervical screening and HPV detection have in common the collection of biological material that needs to be of sufficient quality and quantity for a correct analysis that is routinely collected with a cytological brush. Thus, the objective of this study was to analyze cervico-uterine samples in the Alagoan wilderness in its molecular aspects, propose a more efficient collection device and develop a mobile application for monitoring. The study was carried out with 1,480 women attending primary care in rural Alagoas, of whom 709 had a sufficient biological sample to investigate the presence of HPV by conventional PCR with primers MY09 / 11 and GP5 + / 6 + in ecto and endocervix cells. Sanger sequencing identified the HPV viral genotypes in cervical samples. The presence of HPV was identified in 50.07% (N = 355). Of these, 16.9% (60) presented simple infections. In 46.67% (N = 42) 9 different types of HPV were detected, of which 95.24% (N = 40) were oncogenic. The most frequent types in this study were type 16 with 35.71% (N = 15), followed by types 70 (11.9%, N = 5), 61 (11.9%, N = 5) and 58 14.3%, N = 6). To monitor the population studied, a mobile application was developed that will allow real-time evaluation of the profile of women in a given area to be analyzed. During collection of biological material, it was verified the need to propose a health device to assist in future cervical collections, to reduce sample losses. This instrument can be used to detect lesions in the cervix as well as obtaining genetic material. This can also be used for collection of cell scaling, aspiration biopsy and medication.

Keywords: Health device. Human Papillomavirus. Molecular diagnosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Grupo de partículas virais do HPV em uma verruga de pele comum, ampliado x 300,000.....	20
FIGURA 2 - Modelo 3D do HPV.....	21
FIGURA 3 - Árvore filogenética dos papilomavírus..	24
FIGURA 4 - Tecido infectado por HPV e progressão para o câncer	28
FIGURA 5 - Resumo dos mecanismos potenciais que associam o microbiota vaginal à doença cervical.....	29
FIGURA 6 - Evolução clínica para lesão por HPV.....	31
FIGURA 7 -Condilomas em algumas regiões anatômicas em indivíduos do sexo masculino e feminino.....	32
FIGURA 8 - Evolução para o câncer de colo de útero	32
FIGURA 9 - Representação espacial das taxas brutas de mortalidade por câncer de colo do útero, por 100.000 mulheres, pelas unidades da federação do Brasil, no ano de 2014	34
FIGURA 10 - Modelos de escovas citológicas endocervicais	36
FIGURA 11 - Representação da forma linear do genoma do HPV composto pelos genes E, L e da região não traduzida (UTR).....	46
FIGURA 12 - Alinhamento das amostras analisadas	48

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Descrição das funções das proteínas precoces E1, E2, E4, E5, E6 e E7 do HPV codificadas pela região gênica “E” - “Early”	21
TABELA 2 - Tipos de HPV segundo o gênero, espécie e sua relação com o tipo de HPV, grau de lesão e tropismo por tecido.....	25
TABELA 3 - Principais sistemas de classificação desenvolvida para lesão de colo uterino e a correlação entre estes sistemas utilizados nos laudos citopatológicos.....	37
TABELA 4 - Sequência de primers utilizados para detecção de presença do vírus HPV	47

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

A	-Adenina
AGC	-Célula glandular atípica
AGCS OE	-Célula glandular atípica sem outra especificação
AGUS	-Células glandulares atípicas de significado indeterminado
App	-Aplicativo móvel
ASCUS	-Atipia de células escamosas com significado indeterminado
C	-Citosina
DNA	- <i>Desoxirribonucleic Acid</i> (Ácido desoxirribonucléico)
E	-Early – precoces
FDA	-Food and Drug Administration – Administração de Comida e drogas
G	-Guanina
HLA	-Antígeno Leucocitário Humano
HPV	-Papilomavírus humano
HSIL	-Lesão intraepitelial escamosa de alto grau de malignidade
IARC	-Internacional Agency for Research on Cancer – Agência internacional de pesquisa sobre o câncer
L	-Late – tardio
LCR	-Log control region – região de controle
LSIL	-Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau de malignidade
NIC1	-Neoplasia Intraepitelial Cervical de baixo grau
NIC2	-Neoplasia Intraepitelial Cervical de alto grau

NIC3	-Neoplasia Intraepitelial Cervical de alto grau
Nm	-Nanômetro
OMS	-Organização Mundial de Saúde
Pb	-Pares de bases
pH	-Potencial Hidrogeniônico
PCR	- <i>Polymerase chain reaction</i> (Reação em cadeia da polimerase)
T	-Timina
TCLE	-Termo de consentimento livre esclarecido
U.S.	-United States – Estados unidos
URR	-Upper regulatory region – região reguladora superior
VNTR	-variable number of tandem repeats - Número variável de repetições em <i>tandem</i>
A	-Alfa
B	-Beta
%	-Porcentagem
>	-Maior

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1	PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)	18
2.1.1	Epidemiologia do HPV	19
2.1.2	Estrutura Viral do HPV	20
2.1.3	Taxonomia e filogenia do HPV	22
2.1.4	Mecanismo de infecção pelo HPV	27
2.1.5	Microbiota vaginal e HPV	29
2.2	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA INFECÇÃO POR HPV	30
2.3	EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO.....	33
2.4	DIAGNÓSTICO	35
2.4.1	Métodos de detecção do HPV e câncer de colo do útero	35
2.4.1.1	Citologia oncótica.....	36
2.5	TRATAMENTO PARA A INFECÇÃO POR HPV.....	38
2.6	VACINA CONTRA HPV.....	38
2.7	HPV E APLICATIVOS:PREVENÇÃO E ACOMPANHAMENTO	40
3	JUSTIFICATIVA	41
4	OBJETIVOS	42
4.1	OBJETIVO GERAL	42
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	42
5	MATERIAIS E MÉTODOS	43
5.1	TIPO DE ESTUDO.....	43
5.2	PARTICIPANTES DA PESQUISA	43
5.2.1	Critérios de inclusão	43
5.2.2	Critérios de exclusão	43
5.3	ASPECTOS ÉTICOS	43
5.4	COLETA DO MATERIAL BIOLÓGICO	43
5.5	COLETA DE DADOS.....	43
5.6	FLUXOGRAMA REPRESENTATIVO DA METODOLOGIA DO ESTUDO E ANÁLISES	44
5.7	EXTRAÇÃO DO DNA	45
5.8	IDENTIFICAÇÃO DO HPV POR PCR GENÉRICO	45

5.9	SEQUENCIAMENTO.....	47
5.10	DESENVOLVIMENTO DO DISPOSITIVO DE SAÚDE AUXILIAR NA DETECÇÃO DO HPV E RASTREAMENTO DO COLO DO ÚTERO	48
5.11	DESENVOLVIMENTO DE APLICATIVO MÓVEL	49
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
	REFERÊNCIAS.....	52
	APÊNDICE A - Artigo 1 - Prevalence of human papillomavirus genotypes in women treated by the Unified Health System in a population from northeast Brazil	63
	APÊNDICE B – Artigo 2 –HPV E FATORES DE RISCO DO CÂNCER CERVICAL.....	71
	APÊNDICE C - Artigo 3 –PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DE APLICATIVOS MÓVEIS PARA MONITORAMENTO DE SAÚDE DA MULHER	91
	APÊNDICE D Artigo 4 - PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA: INSTRUMENTO PARA DETECÇÃO RÁPIDA DE MICROORGANISMOS PATOGÊNICAS VAGINAIS.....	106
	APÊNDICE E – Artigo 5 –_PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA: UTILIZAÇÃO DE FITOTERÁPICOS NO TRATAMENTO PARA O HPV	120
	APÊNDICE F – Artigo 6 – PERFIL GINECOLÓGICO E OBSTÉTRICO DE USUÁRIAS QUE REALIZAM O EXAME PAPANICOLAU NO AGRESTE ALAGOANO	136
	APÊNDICE G - APLICATIVO “COLOSAUDÁVEL” – IMAGENS.....	162
	APÊNDICE H -_REPRESENTAÇÃO RETANGULAR DA DISTRIBUIÇÃO DOS HPVS INCIDENTES NO AGRESTE ALAGOANO.....	167
	APÊNDICE I -_TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO – TCLE.....	169
	ANEXO A -_COMPROVANTE DE SUBMISSÃO – Artigo 1	174
	ANEXO B -_QUESTIONÁRIO UTILIZADO NA PESQUISA.....	176
	ANEXO C -_PATENTE 1 - ESCOVA CITOLÓGICA.....	194
	ANEXO D -_Desenho Industrial – ESCOVA CITOLÓGICA	230
	ANEXO E -_REGISTRO DE PROGRAMA DE COMPUTADOR – APLICATIVO MÓVEL – Intitulado “COLOSAUDÁVEL”	249
	ANEXO G -PRÊMIO ENAPID E PROSPECT&I.....	262
	ANEXO H -_Artigo 1 em colaboração Título: Meta-analysis of the relationship between TNF- α (-308G/A) and IL-10 (-819C/T) gene Polymorphisms and susceptibility to dengue.....	264
	ANEXO I -_PATENTE 1 – COLABORAÇÃO – DENGUE ADESIVO	267

ANEXO J - PATENTE 2 – COLABORAÇÃO – DENGUE PULSEIRA.....	272
ANEXO L - DESENHO INDUSTRIAL 1 – COLABORAÇÃO – DENGUE PULSEIRA	276
ANEXO M - Artigo 2 colaboração – PERFIL DOS REGISTROS CLÍNICOS EM PRONTUÁRIOS DE FUMICULTORES EM ALAGOAS.....	281
ANEXO N - Artigo 3 colaboração – Association of TNFA (-308G/A), IFNG (+874 A/T) and IL – 10 (-819 C/T) polymorphisms with protection and susceptibility to dengue in Brazilian population	283
ANEXO O - Artigo 4 colaboração - Green Tobacco Sickness among Brazilian farm workers and genetic polymorphisms	285
ANEXO P -Artigo 5 colaboração - A história da educação em saúde e seus modelos de prática impostos à sociedade	287
ANEXO Q -.Artigo 6 colaboração - A modalidade de educação a distância a partir de seu planejamento, currículo e avaliação da aprendizagem.....	289
ANEXO R - LIVRO 1 colaboração - Avaliação da Percepção de Risco de Fumicultores Expostos à Agrotóxicos	291
ANEXO S - LIVRO 2 colaboração: Manual de procedimentos de enfermagem .	293
ANEXO T - LIVRO 3 colaboração - Olhares: uma abordagem multidisciplinar sobre o Semiárido alagoano	295
ANEXO U -REPORTAGEM PUBLICADA SOBRE A PESQUISA.....	297
ANEXO V -COMPROVANTE DE SUBMISSÃO AO COMITÊ DE ÉTICA	299

1 INTRODUÇÃO

O presente trabalho aborda a infecção do HPV em usuárias atendidas no Sistema Único de Saúde (SUS). Esta problemática tem movimentado pesquisadores de todo país considerando a introdução da vacina contra o HPV no SUS.

O interesse nesta temática surgiu da necessidade profissional e regional de conhecer os tipos de HPV que acometem estas mulheres atendidas no serviço público e os co-fatores envolvidos com a presença da infecção. Muitas são as dificuldades que assolam a saúde pública e grande é a necessidade de informações para melhorar o planejamento dos serviços.

No decorrer da pesquisa foi necessário ampliar o estudo propondo assim um novo dispositivo de saúde que atendesse melhor a realização do procedimento coleta de material biológico por raspagem de células e além disso possibilitasse a biópsia aspirativa. De forma que no futuro melhores coletas possam contribuir no diagnóstico molecular e concomitantemente o serviço de atendimento ginecológico. De forma a reduzir recoletas, otimizando o tempo e economizando material, que já é tão escasso no serviço público.

Nesta trajetória também foi perceptível a necessidade de reduzir distâncias entre o usuário e o serviço, que precisa de dados atualizados a todo momento sobre o perfil de risco para infecção do HPV e o desenvolvimento de câncer de colo do útero, assim foi desenvolvido um aplicativo móvel para servir de banco de dados remoto, rápido e que despertasse o interesse da população em participar desta pesquisa.

Diante do exposto, o presente trabalho buscou analisar a infecção do HPV em amostras cervicais de usuárias atendidas no sistema único de saúde do agreste em seu aspecto molecular, propor um dispositivo de coleta mais eficiente para amostras cervicais e desenvolver um banco de dados no formato de aplicativo móvel.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

No final do século XIX, a busca pelo agente etiológico do câncer cervical foi uma das grandes metas científicas em pesquisa. Estudos, realizados pelo Dr. Peyton Rous, evidenciaram que a etiologia estava relacionada com vírus. Na década de 70, outros pesquisadores motivados por esta descoberta, realizaram várias investigações.

Apenas em 1985, “*The Times*” mencionou pela primeira vez o termo HPV (BAKALAR, 2011), devido às evidências encontradas pelo pesquisador Harald zur Hausen relacionando a infecção persistente do HPV com câncer genital, especialmente de colo do útero e vulva (HAUSEN, 1977).

Em 1991, durante um Workshop realizado pela “International Agency for Research on Cancer (IARC)” e “World Health Organization (WHO)” dados epidemiológicos e laboratoriais evidenciaram a associação entre o HPV e o câncer cervical de forma bem estabelecida (DA ROSA et al., 2009).

A partir do advento da clonagem molecular foi possível realizar a primeira identificação viral individual, trazendo novas expectativas com a primeira tipagem de HPV, associada a tipos de cânceres (DE VILLIERS, 2013), inclusive cervical.

O Papilomavírus humano (HPV) é um dos vírus mais disseminados por infecção sexual no mundo. Associado a um crescente número de tipos de cânceres induzidos por este vírus e as suas estratégias específicas de imuno-invasão, continuamente se encontra sob o olhar atento da comunidade científica (CHOW et al., 2013, SMOLA, et al., 2017).

As infecções por HPV podem ser simples ou múltiplas. Dickson e colaboradores (2013) sugerem possível competitividade e cooperativismos nos casos de infecções múltiplas. Reinfecções pode contribuir significativamente para aumentar o risco de câncer cervical. Infecções deste tipo requerem monitoramento da infecção e da quantidade de HPV, para prevenção da progressão do câncer (KWON et al., 2016). No Brasil, a frequência de múltiplas infecções do HPV pode variar de cerca de 4% a 24%, independente das estratégias de detecção viral (FERNANDES et al., 2010; DE OLIVEIRA et al., 2013), fator importante considerando a grande quantidade de tipos virais de HPV.

Já foram identificados mais de 210 tipos e descritos mais de 100 genótipos (CHOW et al., 2013; HPV CENTER, 2016), destes cerca de 40 tipos infectam a mucosa

anogenital (CHOW et al. , 2013). Sua classificação são segundo critérios de taxonomia baseado no risco de desenvolver câncer.

Os genótipos descritos que infectam mucosa são classificados como baixo e alto risco, sendo os mais prevalentes no mundo os tipos oncogênicos 16 e 18, responsáveis por 70% dos cânceres em todo mundo (HPVCENTER, 2017). Entre os HPV's de baixo risco estão os 6, 11, 42, 43 e 44, de alto risco e os 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 56, 58, 59 e 68 (THOMSEN et al., 2014). As verrugas benignas são provocadas por HPV de baixo risco. Os genótipos de alto risco são assim considerados por serem encontrados em carcinomas e displasias.

Diante a problemática há necessidade de prevenir e tratar estas infecções, pois quando não tratadas podem progredir para Lesão Intraepitelial escamosa de alto grau e câncer ao longo dos anos (DEPUYDT et al., 2016).

2.1.1 Epidemiologia do HPV

O HPV acomete indivíduos do sexo feminino e masculino. Para as mulheres é uma das principais causas para o desenvolvimento do câncer de colo do útero no mundo. A exposição a este vírus atinge cerca de 2.784 milhões de mulheres maiores e igual a quinze anos de idade. Cerca de 530 mil casos novos são diagnosticados e 270 mil mortes têm acometido as mulheres anualmente no mundo (HPVCENTER, 2017).

O HPV genital representa 85% das Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs), com uma prevalência de cerca de doze por cento no mundo (BALOCH et al., 2016). Das mortes causadas por este vírus, 88% ocorrem em países em desenvolvimento (FERLAY et al., 2015).

A estimativa da prevalência do HPV varia segundo área geográfica e idade das pacientes. Países como a África e regiões latino-americanas apresentaram maiores estimativas de prevalência do HPV que as europeias, norte-americanas e asiáticas, com uma taxa ajustada por país variando entre 1,6% e 41,9% (BRUNI et al., 2010).

Em estudos transversais o HPV foi detectado em aproximadamente 10% das citologias normais no mundo (DE SANJOSE et al., 2007). Vários estudos têm relatado variações geográficas significativas na distribuição do genótipo do HPV, demonstrando alta prevalência do HPV-16 como o mais comum no mundo (CROW, 2012). Porém, a prevalência pode variar, como na América do Sul o HPV-58, na Ásia o HPV-58 e 52, na Europa o HPV-31 (CLIFFOR et al., 2005), e na China os tipos de HPV-52 e 58 (BALOCH et al., 2016) são os mais prevalentes, indicando a necessidade de realizar a identificação

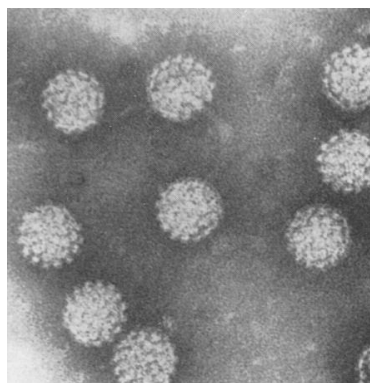
dos tipos circulantes para ver as possíveis estratégias de diagnósticos, vacinação e tratamento.

Estudos epidemiológicos e a compreensão dos fatores de risco para infecção por HPV e os tipos de HPV mais frequentes possibilitam ações de promoção e prevenção mais efetivas.

2.1.2 Estrutura Viral do HPV

O vírus do HPV é pequeno com cerca de 50 nm a 60nm (Figura 1), envolto por um capsídeo proteico não envelopado, com genoma circular de DNA, sendo constituído de cerca de 8 mil pares de bases (pb) (CONWAY & MEYERS, 2009) (Figura 1).

Figura 1 - Grupo de partículas virais do HPV em uma verruga de pele comum, ampliado x 300,000.



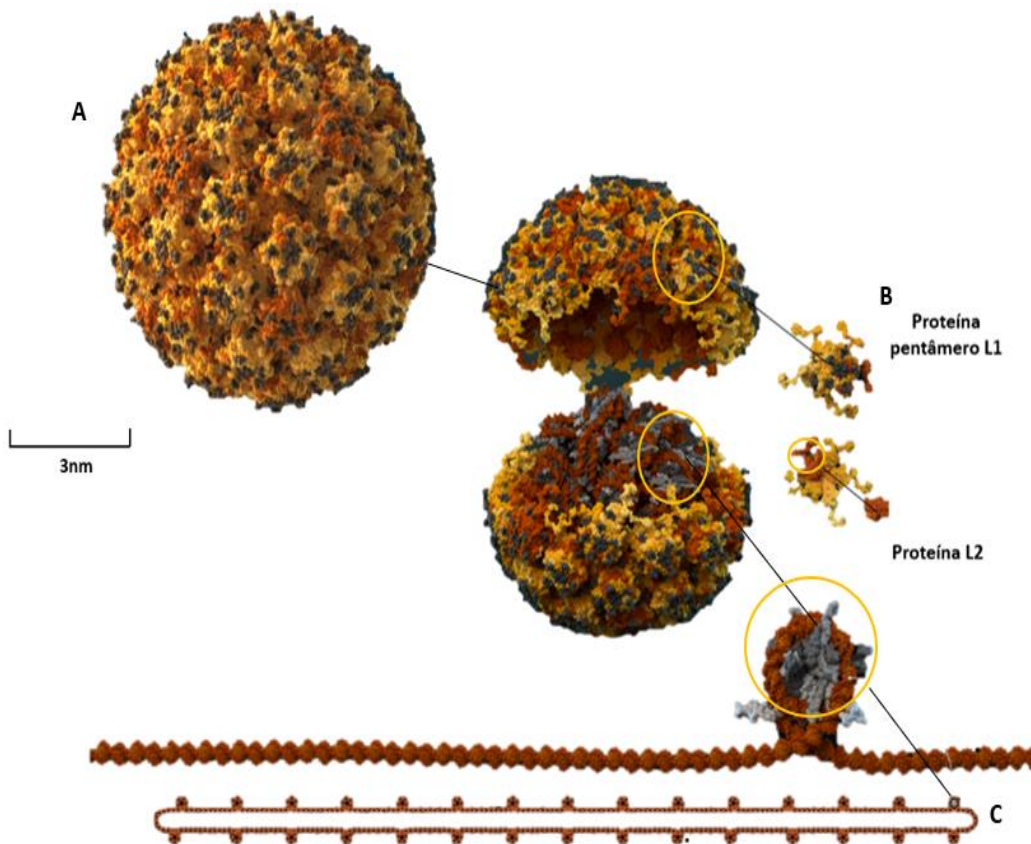
Fonte: ORIEL &ALMEIDA, 1970.

O seu genoma é organizado em três regiões gênicas, sendo que “E” codifica proteínas precoces (E - “Early”, com proteínas virais precoces E1, E2, E4, E5, E6 e E7) (Tabela 1) com função de regular a replicação do DNA viral e também está associado com a transformação celular nos casos de HPV potencialmente oncogênico (HOWLEY, 1991; CHAUDHARY et al., 2009).

As proteínas tardias “L” (L - “Late”, maior L1 e menor L2) estão associadas à formação e maturação das proteínas do capsídeo viral (Figura 2). Descobertas recentes identificaram que as proteínas L1 no capsídeo são os componentes principais nesta estrutura do HPV, correspondendo a cerca de 80% das proteínas virais. Já as proteínas L2 tem objetivo na função, com a mobilidade do vírus para a célula infectada. Conhecer suas funções representa um ponto chave quanto à entrada do vírus nas células hospedeiras (GUAN et al., 2017).

A numeração dos genes “E” e “L” é segundo seu tamanho, considerando que quanto maior, menor o quadro de leitura aberto correspondente (MÜNGER et al., 2004).

Figura 2 - Modelo 3D do HPV



Legenda: (A) Capsídeo do HPV. (B) Proteína L1 e L2. (C) 8Kb de DNA viral em 30-32 histonas octâmeros.

Fonte: (A) <https://www.visual-science.com/projects/human-papillomavirus/3d-model/>; (B) (C) <https://www.visual-science.com/projects/human-papillomavirus/poster>.

A terceira região viral do HPV é reguladora de atividade celular (“Upper regulatory region” - URR, também denominado LCR – “log control region”) de replicação e transcrição (VINOKUROVA & DOEBERITZ, 2011).

Tabela 1 - Descrição das principais funções das proteínas precoces E1, E2, E4, E5, E6 e E7 do HPV codificadas pela região gênica “E” - “Early”

E1	- Codifica proteínas para a manutenção do genoma viral - Importante na indução da replicação viral
	- Juntamente com a E1, induz a replicação viral - Tem efeitos positivos e negativos na transcrição viral - Importante na prevenção da transformação oncogênica em células contendo o DNA viral. Na segregação do genoma viral durante a divisão

E2 celular liga os genomas virais aos cromossomos mitóticos (SKIADOPOULOS et al., 1998)

- Pouca informação a respeito desta proteína

E4 - Associada a colapso da rede de citoqueratina celular, provavelmente auxiliando na saída do vírus da célula. É o que promove o característico aspecto de coilocitose nas células infectadas pelo HPV

- Possível papel na regulação da estabilidade do RNAm

- Não parece ser necessária para a transformação oncogênica

- De maneira independente, pode causar transformação tumorigênica, provavelmente associada à modificação das vias de fatores de crescimento. Parece ativar os receptores para o fator de crescimento da epiderme, resultando em estímulo do crescimento celular

E5 - Em associação à proteína E7, pode promover a malignização das linhagens celulares afetadas. Pode inibir a expressão do gene supressor de tumor p21

- O potencial oncogênico dos tipos de HPV de alto risco está relacionado às proteínas E6 e E7

- Inibem a função das principais proteínas supressoras de tumor, respectivamente, p53 e pRb (proteína retinoblastoma)

E6 e E7 - Cooperam para imortalizar efetivamente as células epiteliais primárias humanas

- E6, ativa a telomerase

- Juntas, promovem uma regulação negativa (downregulation) de genes que expressam interferon, limitando a resposta imune do hospedeiro à infecção.

Fonte: Modificado de Passos e colaboradores (2008).

Os genes E6 e E7 são de extrema importância no processo de carcinogênese, presentes em todos os cânceres cervicais com HPV positivo. Vale ressaltar que a expressão de E6 e E7 por si só não é suficiente para o desenvolvimento do câncer, contudo está envolvido em todos os estágios da carcinogênese (YUGAWA & KIYONO, 2009).

2.1.3 Taxonomia e filogenia do HPV

O Papilomavírus Humano (HPV) pertence à família *Papillomaviridae*. É um fator etiológico e um prognóstico importante para o desenvolvimento do câncer cervical. Dos 12 gêneros de *Papillomavirus* que infectam diferentes espécies animais, cinco destes (Alpha, Beta, Gama, Mu e Nu) (Figura 3) podem infectar humanos, sendo 14 tipos quando consideramos gêneros e espécies (Tabela 3) (BERNARD et al, 2010).

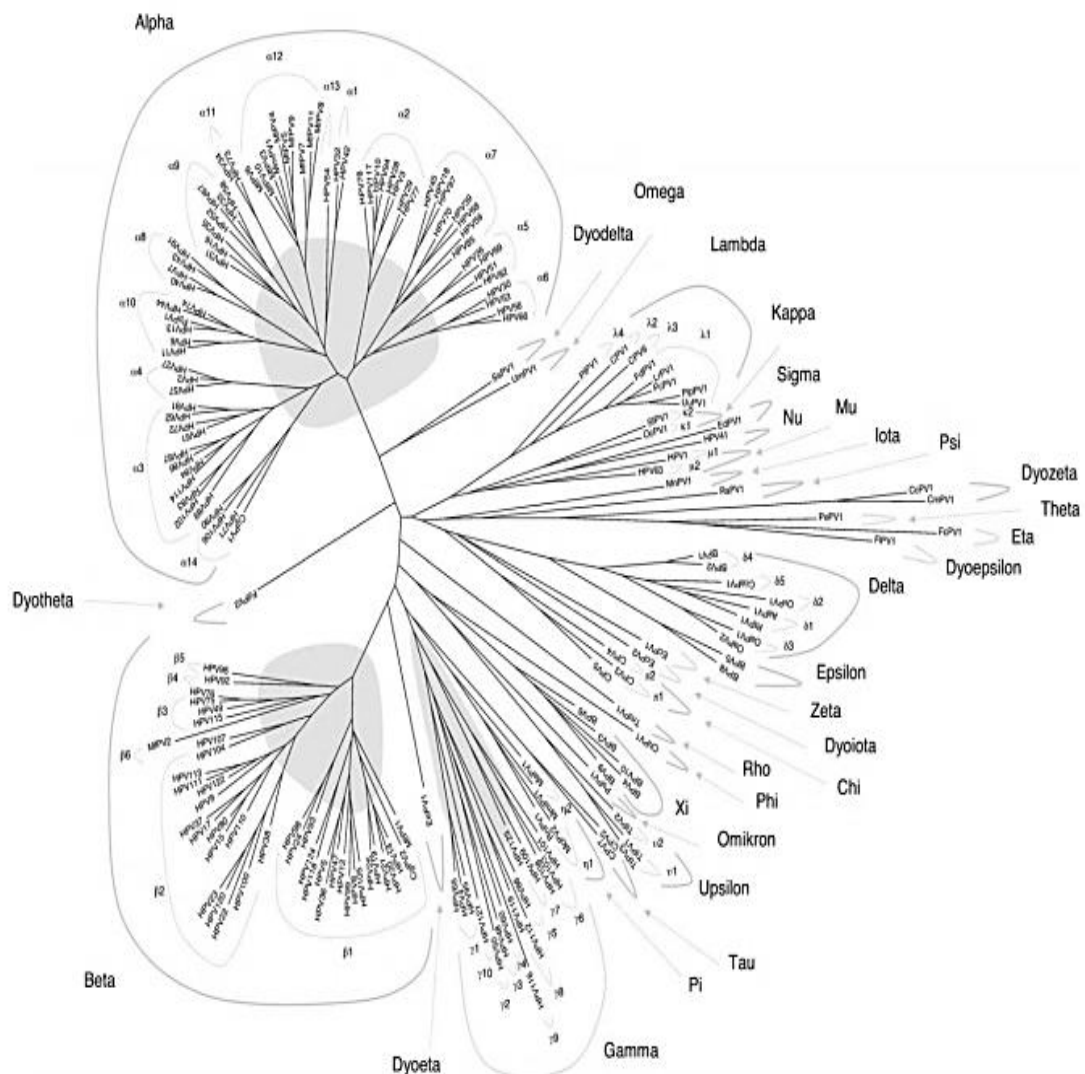
Segundo Bernard (2010) a classificação disposta na árvore filogenética dos papilomavírus (PV) tem classificação baseada na região conservada da sequência do gene L1, entre gênero e respectivos tipos, que afetam humanos ou não (Figura 3).

De acordo com a taxonomia dos HPVs, os gêneros compartilham até 59% de igualdade na sequência de nucleotídeos de L1 (região de leitura aberta), as espécies 60-70% e os tipos 71-89%. Historicamente a sequência de nucleotídeos do HPV é descrita, e identifica seus tipos por números (DE VILLIERS et al., 2004; ALVES, R. R. F., 2006).

Na identificação de sequenciamento de nucleotídeos, se a similaridade for entre 90 e 95%, este HPV é considerado um “subtipo” de um tipo já identificado (PASSOS et al., 2008).

A especificidade do HPV para com seu hospedeiro e a lenta mutação permite uma ampla visão da filogenia desta família de vírus, tornando possível rastrear estes por vários milhões de anos. Assim, cresce a cada dia o número de genomas a serem descobertos, aumentando assim o interesse dos pesquisadores de saúde e diagnóstico molecular (BERNARD, 2013).

Figura 3 - Árvore filogenética dos papilomavírus



Fonte: Bernard et al., 2010.

O gênero com maior impacto clínico é o alfa-papilomavírus. Em sua relação com o grau de lesão, cepas foram relacionadas com baixo e alto grau segundo suas espécies, assim os de baixo risco agrupados nas cepas $\alpha 1$ (HPV 32 e 42), $\alpha 8$ (HPV 7, 40, 43 e 91) e $\alpha 10$ (HPV 6, 11, 13, 44 e 74) e de alto risco temos as cepas $\alpha 5$ (HPV 26, 51, 69 e 82), $\alpha 6$ (HPV 30, 53, 56 e 66), $\alpha 7$ (18, 39, 45, 59, 68, 70, 85 e 97) e $\alpha 9$ (HPV 18, 39, 45, 59, 68, 70, 85 e 97) (Tabela 2) e o β -papillomavirus como o mais prevalente entre as lesões cutâneas.

A Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) categorizou os tipos de HPV como 1 (carcinogênico para humanos), 2A (provavelmente cancerígeno para os seres humanos), 2B (possivelmente carcinogênico para humanos), 3 (provavelmente não

é carcinogênico para humanos, de forma a orientar sobre as possíveis influências da infecção do HPV segundo tipos específicos (DE VILLIERS et al., 2004)(Tabela 2).

A divisão de HPVs em alto, intermediário e baixo risco, na clínica, está relacionado ao potencial de indução de malignidade nas células (BOCCARDO et al, 2010).

Tabela 2 - Tipos de HPV segundo o gênero, espécie e sua relação com o tipo de HPV, grau de lesão e tropismo por tecido

Gênero + Especies	Tipo de HPV	Câncer cervical Invasivo(%)	Categoria IARC	Carcinoma escamoso celular (%)	Adeno Carcinoma (%)	Tropismo Tecidual
Alpha 1	32		3			Mucosa
	42					
	3					
	10					
	28		3			
	29		3			Cutânea
	77		3			
	117					
	125					
	Alpha 3	61	0,01			
62			3			
72			3			
81			3	0,4		
83			3	04		
84			3			Mucosa
86			3			
87			3			
89			3			
102						
114						
Alpha 4	2		3			
	27		3			Cutânea
	57		3			
Alpha 5	26	0,37	2B	0,22		
	51	1,25	1	0,75	0,54	
	69	0,08	2B			
	82	0,07	2B	0,26		
Alpha 6	30	0,37	2B			
	53	0,26	2B	0,04		
	56	0,84	1	1,09		
	66	0,08	2B	0,19		
Alpha 7	18	10,26	1	11,27	37,3	
	39	1,67	1	0,82	0,54	
	45	5,68	1	5,21	5,95	
	59	1,08	1	1,05	2,16	
	68	1,04	2A	0,37		
	70	0,11	2B			
	85		2B			

	97				
Alpha 8	7		3	41,62	
	40		3	1,08	Cutâneo
	43			0,54	(mucosa)
	91	0,01	3	1,06	
Alpha 9	16	61,35	1	54,38	
	31	3,35	1	3,82	0,54
	33	3,83	1	2,06	
	35	1,94	1	1,27	Mucosa
	52	2,71	1	2,25	
	58	2,22	1	1,72	
	67	0,31	2B		
Alpha 10	6	0,11	3	0,07	
	11	0,02	3	0,07	
	13		3		
	44	0,01	3		Mucosa
	74	0,01	3		
Alpha 11	34	0,07		0,49	Mucosa
	73	0,52			
Alpha 12	73				
Alpha 13	54				
Alpha 14	71				Mucosa
	90		3		
	106		3		

*IARC: *Internacional Agency for Research on Cancer*

Fonte: DOORBAR (2016).

O HPV-16 e HPV-18 são os dois tipos mais comuns associados com adenocarcinomas ou carcinomas de células escamosas, responsáveis por 60%-80% dos casos de câncer cervical no mundo (CARTER et al, 2011).

Os HPVs também são agrupados segundo sua preferência pelo tecido, podendo ser epidermotrópico e/ou mucosotrópico (BRENTJENS et al., 2002). Segundo o Comitê Internacional sobre Taxonomia dos vírus, os tipos de baixo risco 32, 42, 53, 54, 71, 72, 81, 83, 84 e de alto risco 16, 18, 26, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73 e 82 infectam mucosas. Os tipos de HPV baixo risco 3, 10, 28, 29, 78 e 94 acometem lesões cutâneas. Os tipos de baixo risco 7, 40 e 43 acometem lesões cutâneas e mucosas (DE VILLIERS et al., 2004).

Segundo Münger e colaboradores (2004) os HPVs de baixo risco podem ter seu ciclo de vida otimizado, evoluído, e produzir grandes quantidades de vírus da progênie,

formado lesões produtivas para aumentar a transmissão do vírus para um novo hospedeiro.

Os HPVs de alto risco podem ter evoluído para manter a célula hospedeira infectada no estado de célula-tronco, para estabelecer infecção persistente. As infecções persistentes de HPV de alto risco proporcionam um grande risco de desenvolver lesões intraepiteliais de alto grau e câncer ao longo dos anos, quando não tratadas (GRAVITT, 2011).

A integração do DNA do HPV ao genoma do hospedeiro ocorre em mais 80% dos cânceres cervicais (THORLAND et al., 2003; ZIEGERT et al., 2003), assim detectar a infecção e os tipos prevalentes podem ser uma excelente estratégia para traçar tratamentos e prevenção.

2.1.4 Mecanismo de infecção pelo HPV

Os vírus do HPV infectam através das microabrasões do epitélio e acessam as células basais, a qual é apoiada pela derme. A invasão viral requer o contato pele a pele e microtraumatismos visíveis ou não, sem produzir viremia (PASSOS et al., 2008). A membrana basal constitui a única camada celular em um epitélio que está em divisão ativa, sendo a longevidade fator chave na formação de uma lesão persistente (DOORBAR, 2012).

Os HPVs como vírus dependem diretamente da maquinaria do hospedeiro para síntese de DNA celular (MÜNGER et al., 2004). Eles não são capazes de codificar outras enzimas, ficando dependentes das proteínas de replicação do hospedeiro para síntese de ácido desoxirribonucléico (DNA) viral como também a mitose celular para propagação das cópias de virions (WOODMAN et al., 2007).

O tempo para infecção e liberação dos vírus são de aproximadamente 3 semanas e de latência de 8-9 meses (DA SILVA et al., 2014). O ciclo de vida do HPV está diretamente ligado às estratégias de diferenciação do epitélio infectado. O vírus não mata a célula infectada e sua resposta imune é específica, tendo poucos indivíduos que produzem anticorpos contra a reinfecção com o mesmo tipo (MICHAEL et al., 2008).

Diante de um estresse celular, geralmente, o sistema imune inato é ativado e destrói o vírus. Contudo, outros fatores relacionados à própria infecção pelo HPV (tipo e carga viral, infecção única ou múltipla) e co-fatores como tabagismo, multiparidade parecem influenciar os mecanismos que determinam a regressão ou a persistência da infecção e a progressão das lesões precursoras para o câncer invasivo (INCA, 2011).

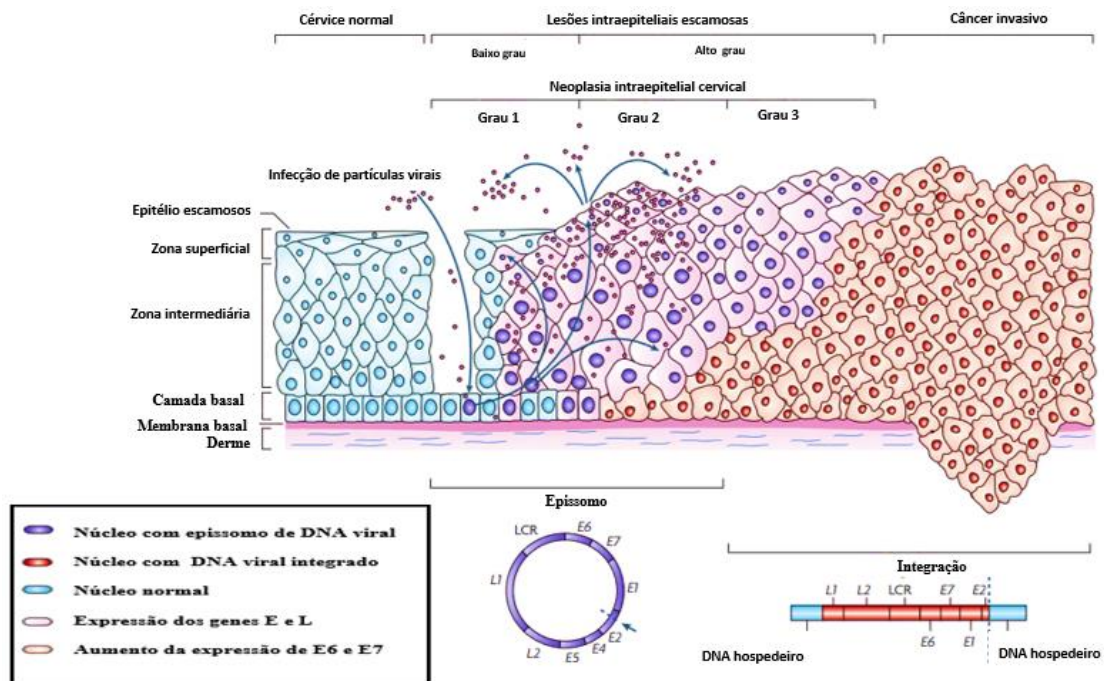
A replicação dos HPVs nas células epiteliais escamosas diferenciadas traz como prejuízo para estas células o bloqueio para crescimento e com isso a incompetência para apoiar a síntese do genoma. Adicionalmente a persistência viral é estabelecida por longos períodos neste epitélio, ocorrendo assim a constante diferenciação e derramamento destas no leito da lesão (MÜNGER et al., 2004).

A partir da invasão viral, os genes precoces, E1 ao E7, são expressos, usam a maquinaria celular o DNA viral e o vírus do HPV se replica a partir do DNA episossomal. Na zona superficial e média a replicação é ainda maior e os genes tardios L1, L2 e o precoce E4 são expressos. A progressão das lesões está relacionada com a integração do genoma do HPV nos cromossomos do hospedeiro (Figura 4) (DOORBAR et al., 2012).

À medida que as células sofrem diferenciação, é mantido um baixo número de cópias de DNA de HPV nos núcleos das células infectadas, e à medida que ocorre a multiplicação celular, as células são movidas em direção à superfície do epitélio. O número de cópias aumenta quando as células infectadas estão altamente diferenciadas (MÜNGER et al., 2004).

A infecção do HPV no trato anogenital em jovens sexualmente ativos, geralmente, em 80 a 90% dessas infecções regridem (INCA, 2011).

Figura 4 - Tecido infectado por HPV e progressão para o câncer



Fonte: WOODMAN, C. B. J.; COLLINS, S. I. & YOUNG, L. S., 2007.

Estudos sugerem que na presença de microabrasões no tecido ou mucosa e durante a cicatrização celular de leitos de feridas infectadas por HPV, a atividade mitótica é um

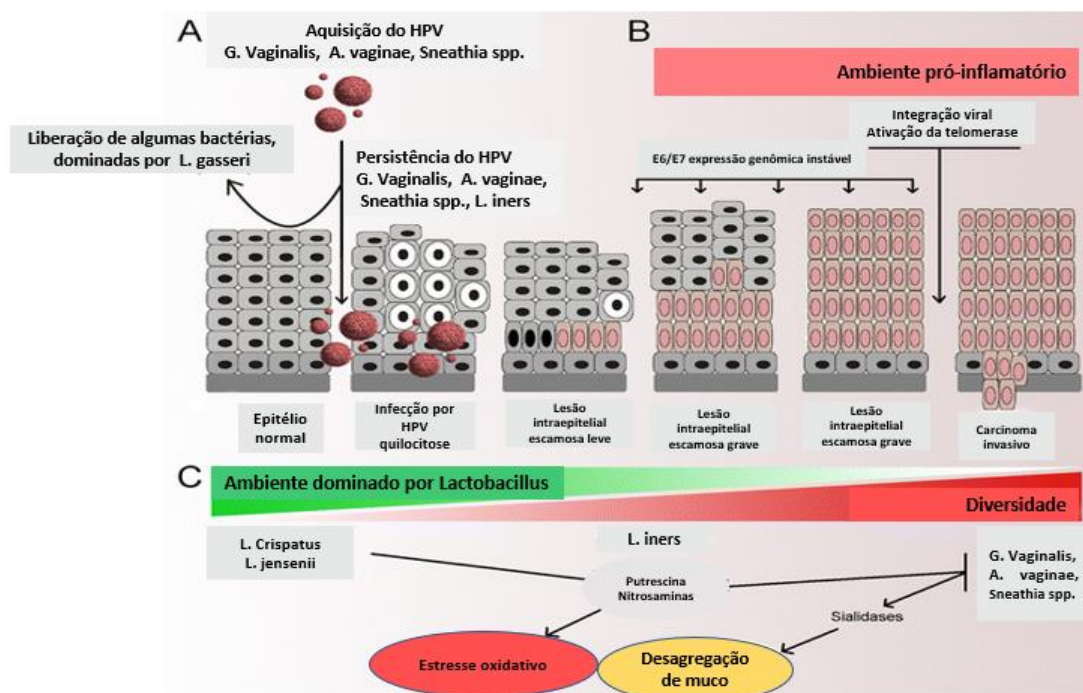
fator presente. Fato que possibilita a integração do vírus HPV ao DNA da célula hospedeira (SCHILLER et al., 2010; PYEON et al, 2009).

2.1.5 Microbiota vaginal e HPV

A microbiota vaginal é assim denominada quando a vagina está totalmente colonizadas por espécies de *Lactobacillus* produtores de ácido láctico, como o *Lactobacillus Crispatus*. A microbiota vaginal junto a fatores hormonais, imunológico e histofisiológicos proporcionam a manutenção da saúde vaginal. Assim alterações em algum destes fatores podem influenciar no desequilíbrio da microbiota com consequente colonização de patógenos, como bactérias, fungos ou protozoários (JESPERS et al., 2017) (Figura 5).

Segundo Gillet e colaboradores (2011) a redução de *Lactobacillus* predispõe as mulheres à infecção por papilomavírus humano (HPV).

Figura 5 - Resumo dos mecanismos potenciais que associam o microbiota vaginal à doença cervical



Legenda: (A) Estrutura da microbiota vaginal parece estar relacionada com a infecção e persistência do HPV; (B) Disbiose pode proporcionar um ambiente pró-inflamatório e facilitar várias etapas da transformação viral necessárias a carcinogênese; (C) Diversidade maior de micro-organismos e redução de *Lactobacillus* spp. e associada a espécies específicas pode produzir sialidases, que degradam o muco, predispondo o epitélio cervical a dano tecidual, com isso produção de aminas biológicas, que são responsáveis por estresse oxidativo, um mecanismo-chave no desenvolvimento do câncer. Afirmando assim a relação com o aumento da gravidade de lesões intraepiteliais.

Fonte: MITRA et al., 2016.

A disbiose vaginal, desordem quantitativa na composição da microflora normal da vagina, resulta em elevado estresse oxidativo, que pode gerar espécies reativas de oxigênio, chegando a causar rupturas de DNA no episoma do HPV e no genoma do hospedeira, contribuindo na integração do HPV e possível desenvolvimento do câncer, esse mecanismo é similar a ação da proteína E6 (WILLIAMS et al., 1992).

Lactobacillus spp. absorvem aminas, que são geradas no estresse oxidativo (HOLMES et al., 1985; MITRI et al., 2016), assim sua presença é uma forma de proteção para o epitélio vaginal. Sua redução por vaginose bacteriana, por meio da concorrência para crescimento excessivo de bactérias anaeróbicas, pode gerar à síndrome da descarga vaginal, doença inflamatória pélvica, infecções pós-operatórias da ferida, e endometrite após abortos eletivos (SOARES et al, 2017).

Dentre as bactérias que mais preocupam na contribuição para a infecção por HPV, pode-se destacar a *Chlamydia trachomatis* que parece aumentar a suscetibilidade à infecção por HPV, pois esta produz microabrasões na camada basal. A presença da *Chlamydia trachomatis* dificulta a resolução da infecção por HPV por indução de um padrão de resposta imune humoral. Assim como esta foi relacionada com a hiperplasia de células e metaplasia (DA SILVA BARROS et al., 2012).

Segundo Mitra e colaboradores (2016) a diversidade de micro-organismos no ambiente vaginal, associado a redução de *Lactobacillus spp* está envolvido com a suscetibilidade a infecção e persistências do HPV, conseqüentemente maior possibilidade para lesões de colo uterino (DI PAOLA et al., 2017).

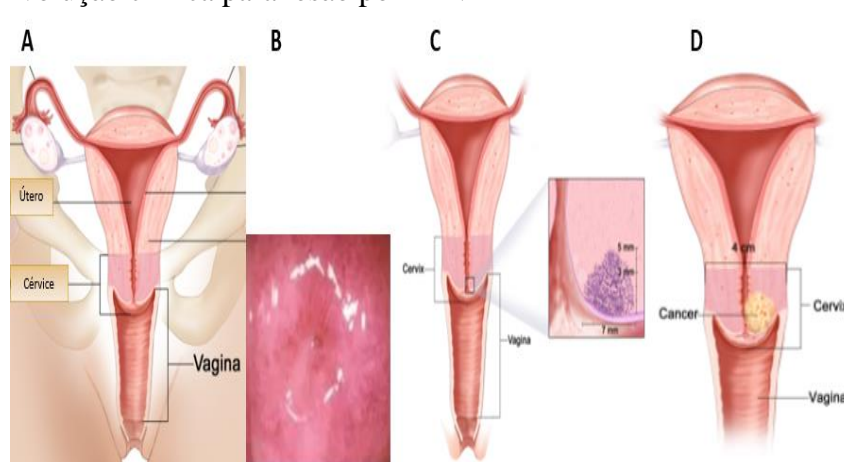
A vaginose bacteriana está associada ao aumento da diversidade e quantidade de bactérias, inversamente proporcional, a redução de lactobacilos (ABDELMAKSOU, et al., 2016). Sendo perceptível a necessidade de está sempre avaliando a microbiota e sua diversidade, prevenir infecções e tratar quando detectada alterações.

2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA INFECÇÃO POR HPV

A infecção por papilomavírus comumente não apresenta manifestações clínicas. Estas dependem de múltiplos fatores como o genótipo viral, resposta do sistema imunológico do hospedeiro, hábitos de vida, fatores ambientais entre outros (BRAVO & FÉLEZ-SÁNCHEZ, 2015).

O vírus pode ficar latente (sem crescimento ou evidencia microscópica) quando infecta a membrana basal, subclínico (manifestação clínica apenas perceptível por meio de equipamento) ou estado clínico (NAKAGAWAI et al., 2010) (Figura 6).

Figura 6 - Evolução clínica para lesão por HPV



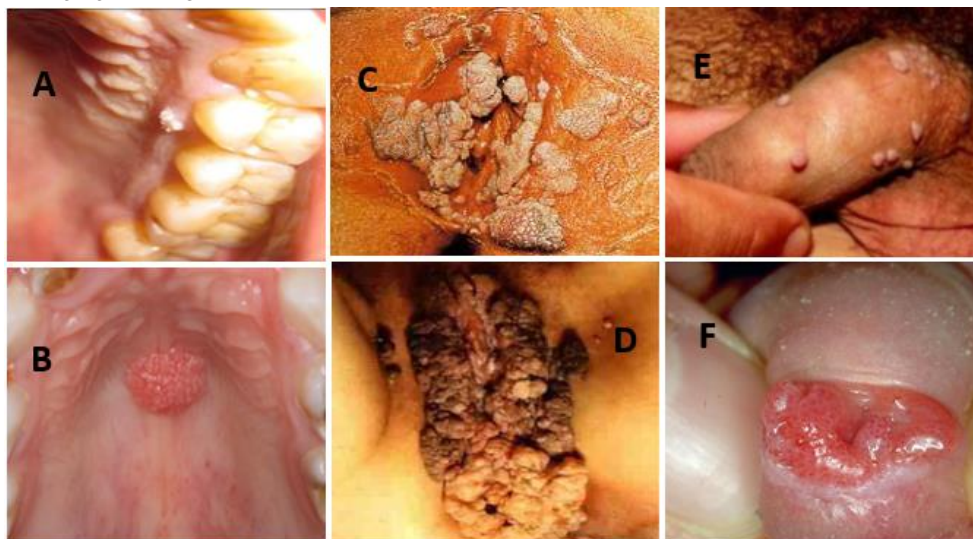
Legenda: (A) colo saudável; (B) Infecção do HPV subclínica; (C) câncer invasivo visto apenas por microscópio, em corte transversal; (D) lesões clínicas não maiores que 4 cm de tamanho.

Fonte: PUBMED, 2017 (imagens A, C, e D). MARCHETTA et al., 2016 (imagem A).

O HPV pode causar sintomas como coceira, crescimento de verrugas, lesões intraepiteliais escamosas e cânceres. Segundo o INCA o uso de camisinha pode servir como barreira entre 70 e 80% da transmissão do HPV, sendo esta ainda uma das melhores formas de prevenção, bem como exames e vacinação (BRASIL, 2013).

As verrugas podem surgir de dois a oito meses após o contágio, se manifestando por meio da união de duas ou mais verrugas formando uma estrutura plana ou de um grupo, grandes ou pequenas, altas ou planas, ou ainda na forma de couve-flor. Podem aparecer na vulva, vagina, pênis, ânus, na base da língua, amídalas e até garganta. As verrugas provocadas pelo HPV têm evolução clínica mais rápida e muito produtivas. No colo do útero não produz sintomas. Podendo surgir em meses ou até em anos após a infecção em pele e mucosas (BRAVO & FÉLEZ-SÁNCHEZ, 2015) (Figura 7).

Figura 7 - Condilomas em algumas regiões anatômicas em indivíduos do sexo masculino e feminino

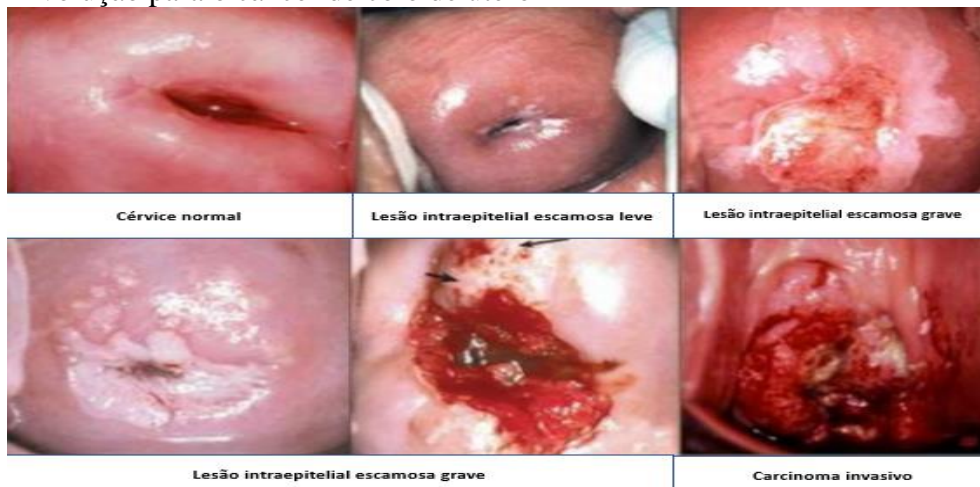


Legenda: (A) Verruga Vulgar em cavidade oral, incomum; (B) Papiloma escamoso de aspecto "embotado" em palato; (C) Condiloma em vulva; (D) Condiloma em couve-flor em vulva, região perianal e anal; (E) Condiloma culminado em região peniana; (F) Condiloma no orifício da uretra peniana.

Fonte: <http://estomatologiaonlinepb.blogspot.com.br/2015/06/papiloma-escamoso-verruga-vulgar-e.html> (imagens A e B); <http://www.colposcopia.com.br/condiloma.htm> (C); http://www.vagra.ru/2011_03_13_archive.html (D); <https://saudesublime.com/condiloma-acuminado-agente-causador-sintomas-e-tratamento/> (E); <http://www.dermis.net/dermisroot/pt/14344/image.htm> (F).

O desenvolvimento da câncer a partir da infecção do HPV é lento, podendo passar até vinte anos para manifestar, contudo na fase inicial pode evoluir com sintomas de sangramento vaginal (intermitente ou após a relação sexual), dores abdominais e/ou queixa urinária (INCA, 2011) (Figura 8).

Figura 8 - Evolução para o câncer de colo de útero



Fonte: <https://ckdnews.wordpress.com/2015/10/20/9-signs-of-cervical-cancer-to-look-out-for/>

Nos casos de infecções que evoluem para câncer possíveis sinais e sintomas são descritos na literatura. O pênis com cânceres pode apresentar mudança na cor da área alterada, espessura ou ferida dolorosa na pele ou na mucosa (PPFA, 2018).

Em neoplasias anais pode haver sangramento, dor, prurido, aumento da espessura do tecido ou alterações nos hábitos intestinais. Nas lesões de garganta pode ocorrer dor na garganta e/ou no ouvido, dificuldades de deglutir ou respirar, perda de peso ou nódulo ou massa palpável no pescoço (PPFA, 2018).

Em vulva as alterações podem ser de cor, espessura da pele ou mucosa, dor crônica, prurido, crescimento de tecido e/ou nódulos. Assim é um fator necessário inspecionar o corpo diariamente, para o conhecer e frequentar consulta com profissional de saúde periodicamente (PPFA, 2018).

2.3 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO

O câncer cervical é o quarto tipo de câncer que mais acomete mulheres e a segunda causa de câncer mais importante em todo o mundo (HPVCENTER, 2017; FERLAY et al., 2012; PILS & JOURA, 2015; GURGEL et al., 2015) com cerca de 530 mil novos casos no mundo, e um registro de 270 mil mortes em 2012 (FERLAY et al., 2012). O câncer cervical afeta principalmente os grupos socioeconômicos mais baixos, proporção de 85% em países em desenvolvimento. Segundo Ferlay e colaboradores (2012), a falta de acesso aos serviços de saúde, de programas de rastreio e de tratamento das lesões pré-cancerosas têm sido os motivos dos altos índices de câncer nestes países. Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO) (2017) aproximadamente 60% dos óbitos por câncer cervical ocorrem na África, Ásia e América do Sul.

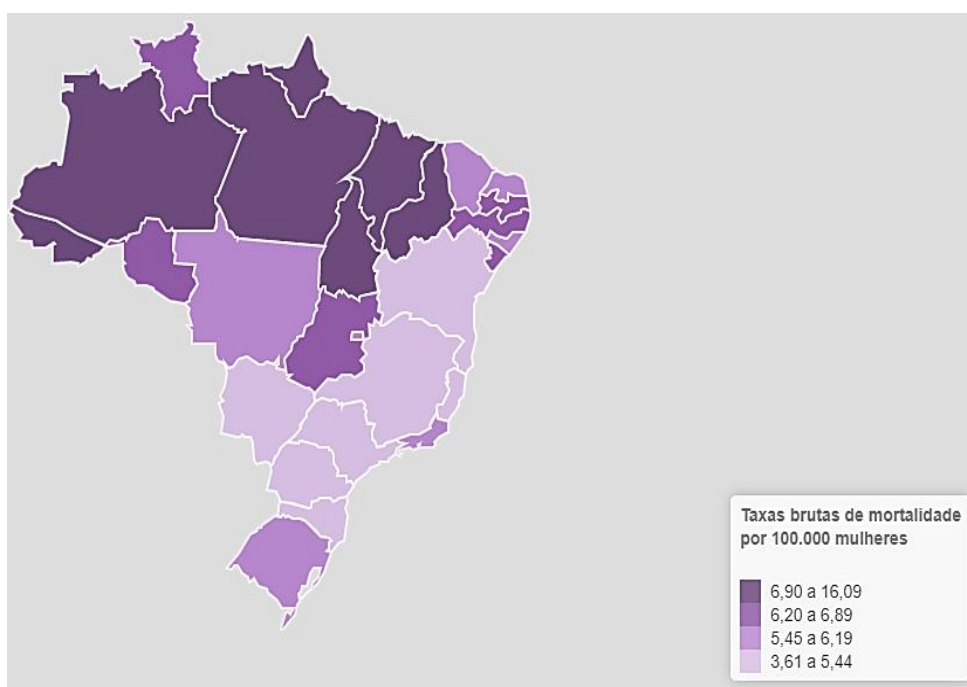
Desde 2013 as estimativas de mortalidade por câncer de colo de útero são altas, cerca de 5.430 mortes (INCA, 2015). A estimativa de incidência de câncer de colo uterino para o biênio 2016/2017 foi de 16.340 (7,9%) casos novos, para este câncer com localização primária, e com risco de 15,85 casos para cada 100 mil mulheres (INCA, 2015).

No Brasil, a mortalidade por esta patologia tem taxas de incidência intermediárias quando comparadas com países desenvolvidos que tem programas de detecção precoce estruturadas como os Estados Unidos, Japão e Austrália. As taxas no Brasil de mortalidade por câncer cervical nos estados variam em média de 3,6 (São Paulo) a 12,02 (Amazonas) para cada 100.000 mulheres, retratando as disparidades regionais. Sendo o

primeiro mais incidente na região Norte e menos incidente a região Sudeste e Sul (INCA, 2014).

Nas regiões Nordeste e Centro-Oeste, o câncer de colo de útero é a terceira causa de morte por câncer com taxas de 5,39 (Bahia) a 9,52 (Maranhão) para cada 100.000 mulheres, com incidência na faixa etária entre 45 e 50 anos, acometendo raramente as mulheres com até 30 anos, demonstrando que a mortalidade aumenta a partir da quarta década de vida (INCA, 2014) (Figura 9).

Figura 9 - Representação espacial das taxas brutas de mortalidade por câncer de colo do útero, por 100.000 mulheres, pelas unidades da federação do Brasil, no ano de 2014



Fonte: INCA (2017).

As modulações hormonais, imunológicas ao longo do ciclo menstrual e renovação celular da junção escamocolunar possibilitam maior frequência de lesões por HPV.

Assim, estratégias de rastreio no controle do câncer de colo de útero devem considerar as questões demográficas e socioculturais de cada região. O acesso aos serviços de saúde, a densidade populacional e o desenvolvimento financeiro regional ainda representa um desafio para o controle desta patologia (DE ALMEIDA et al., 2017).

2.4 DIAGNÓSTICO

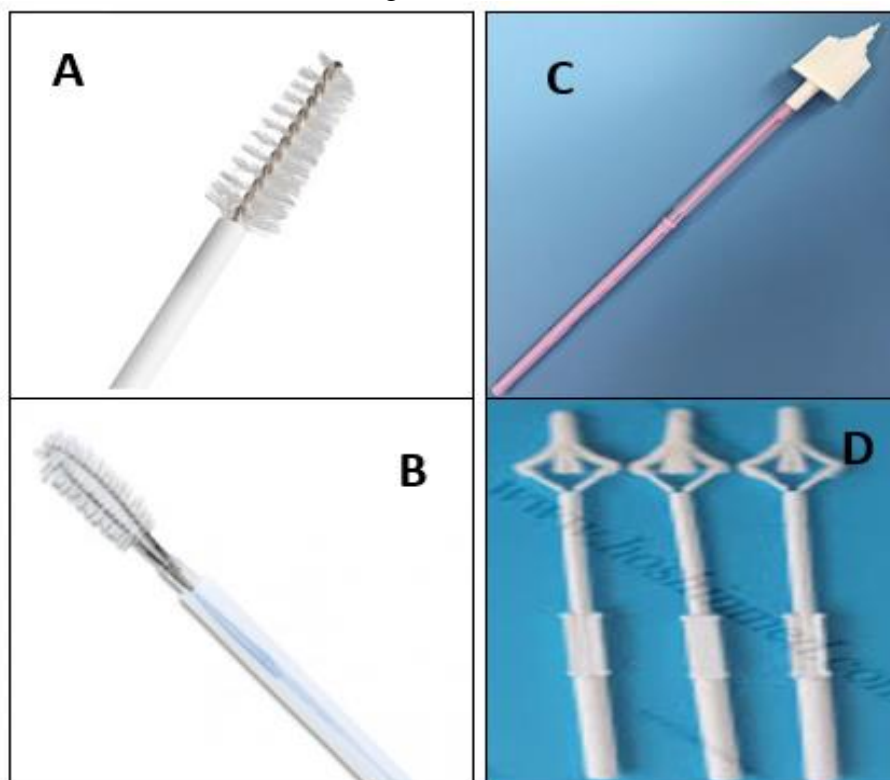
2.4.1 Métodos de detecção do HPV e câncer de colo do útero

As lesões induzidas pelo HPV seguem um fluxo diagnóstico com citologia cervicovaginal, colposcopia, exame anatomopatológico e diagnóstico molecular para rastreamento do câncer do colo do útero, em mulheres com mais de 24 anos e/ou acompanhamento pós-tratamento em casos de HPV de alto risco (DA SILVA et al., 2014; INCA, 2016). Esse fluxo é preconizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, sendo ainda realizado em algumas regiões do país a inspeção visual por ácido acético (IVA). Alterações celulares identificadas em qualquer um destes exames sugerem a presença do HPV, reportando assim que a detecção é realizada de forma indireta, ou seja técnicas não moleculares.

Várias são as técnicas de detecção da presença do HPV e de tipagem. Sendo estas captura híbrida, Southern blot, métodos comerciais de genotipagem do HPV (Cervista HPV®, Cobas® 4800 HPV, PapilloCheck®, Clinical Arrays®, MCHA®, Pre Tect® Proof, APTIMA® HPV Assay), métodos baseados em Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) como PCR convencional, Real-Time PCR (RT - PCR), PCR multiplex, Microarray, PCR-RFLP e sequenciamento (ABREU et al., 2012). Embora hajam tantos teste patenteados e disponíveis para a detecção do HPV, todos dependem conjuntamente de material biológico coletado de qualidade.

Os métodos de diagnóstico molecular e a citologia oncológica são distintos, mas têm em comum a coleta de material biológico por meio de escova cervical (Figura 10). Este instrumento é amplamente usado, contudo ainda tem algumas limitações quanto a coleta de células viáveis e a presença de sangue junto ao material biológico. Estes fatores interferem na qualidade e quantidade de DNA extraído e a leitura de lâminas citológicas.

Figura 10 - Modelos de escovas citológicas endocervicais



Fonte: <https://www.casalab.com.br/produtos/73/3538> (A); <https://portuguese.alibaba.com/product-detail/new-female-surgical-instruments-disposable-medical-cotton-nylon-examination-sampling-kit-cervical-spatula-cytobrush-applicator-60665142468.html> (B); http://danialex.com.br/index.php?route=product/product&product_id=67 (C) e (D).

Considerando que as análises de biologia molecular são em triplicata e requer boa quantidade e qualidade de DNA, se faz necessário excelentes coletas de material biológico. De forma a reduzir recoletas que geram mais custos e reanálises (GUIMARÃES et al., 2011; FARIAS et al., 2016).

2.4.1.1 Citologia oncótica

A citologia oncológica (exame Papanicolau) é uma técnica de coloração utilizada como padrão ouro no rastreamento de carcinomas cervical e seus precursores. Complementada, nos casos prescritos, pela detecção da presença do HPV por técnicas moleculares, atualmente de alto custo para países em desenvolvimento, contudo promissor para a prática ginecológica (BERNARD et al., 1994; JACOBS et al., 1995).

Estes exames podem resultar em diagnóstico preciso e eficaz na prevenção do câncer de colo do útero. O exame Papanicolau associado à detecção da presença do HPV e identificação dos seus tipos, seria a estratégia mais adequada, considerando que esta

ocorre nos países desenvolvidos, os quais gradativamente têm reduzido às taxas de morbimortalidade de câncer de colo de útero (INCA, 2015).

Vários são os tipos de lesões de colo uterino e muitas foram às classificações utilizadas para denominar cada uma delas, contudo houve a necessidade de uniformizar estas linguagens em um sistema único de classificação para interpretação citológica de esfregaço de células de colo uterino. Então em 1988 nos Estados Unidos da América foi realizada uma oficina de trabalho com várias instituições e criaram o “Sistema da Classificação Bethesda” para as lesões colo uterino com revisões em 1991 e 2001 (FILIPPIN, 2004; INCA, 2014) (Tabela 3). Sendo importante conhecer as classificações ainda utilizadas na prática clínica e suas correlações com o sistema Bethesda para atuar no diagnóstico e tratamento destas lesões e câncer.

Tabela 3 - Principais sistemas de classificação desenvolvida para lesão de colo uterino e a correlação entre estes sistemas utilizados nos laudos citopatológicos

Classificação para	Terminologia do	Classificação do sistema Bethesda
Displasia	NIC	(SIL) (2001)
Reagan, 1953	Richart, 1967	
Normal	Normal	Dentro dos limites de normalidade Alterações celulares benignas (infecção ou reparação) ASCUS/AGUS
Atipia	Atipia cilocítica, condiloma plano, sem alterações epiteliais	LSIL (compreende efeito citopático do HPV)
Displasia leve ou discariose leve	NIC 1 – baixo grau	LSIL (compreende efeito citopático do HPV)
Displasia moderada ou discariose moderada	NIC2 – alto grau	HSIL
Displasia grave ou discariose grave	NIC3 – alto grau	HSIL
Carcinoma in situ	NIC3 – alto grau	HSIL

Legenda: NIC: neoplasia intraepitelial cervical; LSIL: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau de malignidade; HSIL: lesão intraepitelial escamosa de alto grau de malignidade; ASCUS: atipia de células escamosas com significado indeterminado; AGUS AGC - célula glandular atípica: células glandulares atípicas de significado indeterminado, se dividem em e AGCS OE: célula glandular atípica sem outra especificação. Atipia: escamosa LSIL e HSIL, glandulares são presença de células endocervicais ou glandulares atípicas e presença de células endometriais.

Fonte: INCA, 2012, 2014; Filippin, 2004.

Segundo orientações das Diretrizes para o Rastreamento do câncer de colo do útero a realização da citologia preconizada é dos vinte e cinco anos aos sessenta anos de idade. Nos casos em que dois laudos seguidos forem negativos para lesões pré-cancerígenas e para o câncer cervical, a citologia só precisa ser repetida a cada 3 anos (INCA, 2016).

2.5 TRATAMENTO PARA A INFECÇÃO POR HPV

A infecção pelo HPV é um grave problema de saúde pública, considerando sua relação com o desenvolvimento do câncer de colo do útero e do envolvimento crescente no número de cânceres que estão sendo induzidos por ele. O tratamento para o HPV geralmente é prescrito quando está relacionado com algum sinal ou sintoma, como verrugas, lesões intraepiteliais escamosas graves e/ou cânceres.

O tratamento pode ser feito por meio de substâncias químicas como o ácido tricloroacético a 80%-90%, podofilina; por quimioterápicos como 5 fluorouracil e interleucina 2; imunoterápicos como o interferom gama ou alfa, imiquimod e retinóides; ou ainda cirúrgicos como curetagem, excisão com tesoura ou bisturi ou cirurgia de alta frequência (CAF) e ainda o LASER. Embora haja tantas opções para os efeitos induzidos pelo HPV, não existe tratamento definitivo para as lesões provocadas pelo vírus HPV, sendo orientado o uso de preservativo durante as relações sexuais (FIGUEIREDO et al., 2013).

2.6 VACINA CONTRA HPV

A prevenção com programas de vacinação são extremamente importantes e possibilitam a redução de doença em todo o mundo. Com o advento tecnológico, a produção de uma vacina para o HPV também foi possível. Por meio de engenharia genética, utilizou as regiões L1 conectadas com um fragmento de sequência terminal C, como base da vacina bivalente (HPV16 e 18) e da quadrivalente (HPV6, 11, 16 e 18), (KOUTSKY et al., 2002; JOURA et al., 2008). Sendo a bivalente eficaz na prevenção de

lesões pré-cancerígenas e a quadrivalente na prevenção de verrugas e lesões cervicais e genitais, ambas com um esquema vacinal de duas doses, segundo os ensaios clínicos realizados em 2002 (AULT et al., 2007).

Embora a quadrivalente não tenha sido produzida para tratamento, os estudos demonstraram que independente do sexo, a vacina apresentou como resultado menos recorrência de doenças relacionadas ao HPV (SWEDISH et al., 2014; JOURA et al., 2012).

A vacina foi licenciada pela U.S. (Unided States) Food and Drug Administration (FDA) em 2006 e comercializada como Gardasil e Silgard (JOURA. 2015), e o uso delas apresentou uma significativa queda de NIC3 na Austrália para mulheres que receberam três doses, comparadas com as que não receberam nenhuma dose de vacina (MESHER et al., 2014). As experiências em vários países demonstraram que a eficácia da vacina depende diretamente da cobertura de programa de vacinação e a idade para cobertura vacinal (PILS & JOURA, 2015).

Com o objetivo de ampliar os tipos oncogênicos preveníveis cobertos pela vacina, foi desenvolvida a nonavalente (HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58), que abarca 90% dos precursores do câncer de colo do útero de NIC3 e *in situ*, e os invasivos (TJALMA et al., 2013). Em 2014 a FDA licenciou a vacina nonavalente para meninas e mulheres, entre 9 e 26 anos, e meninos entre 9 e 15 anos (PILS & JOURA, 2015).

O desenvolvimento das vacinas do HPV nas últimas décadas foi mais uma das conquistas da saúde pública (WARD et al., 2017). A implementação de programas de vacinação, ampla cobertura e métodos de rastreio adequados, especialmente em países em desenvolvimento deixa grandes expectativas para as próximas décadas (PILS & JOURA, 2015; NICOLAS et al., 2015).

A vacina quadrivalente contra o HPV está disponível gratuitamente em campanhas de vacinação no Sistema Único de Saúde (SUS) e a venda em clínicas de vacina. No Brasil, foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA),

Nos Estados Unidos da America (EUA) foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e está sendo recomendada pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) para homens e mulheres.

O desenvolvimento da vacina foi um importante passo em favor de prevenção do câncer do colo do útero. Esta pode ser administrada desde os nove anos até 26 anos de idade, em duas doses separadas por 6-12 meses(MEITES et al., 2016).

2.7 HPV E APLICATIVOS:PREVENÇÃO E ACOMPANHAMENTO

A tecnologia tem estado presente em praticamente todos os domicílios no mundo. Disseminados ainda mais pelas conexões proporcionadas pela internet, barreiras e distâncias são reduzidas em milésimos de segundos. O armazenamento de informações sobre as pessoas, seu estado de saúde e os riscos aos quais estas estão susceptíveis ficaram ainda mais acessíveis e necessária. Em algumas áreas, bancos de dados gigantescos crescem ainda mais em favor da segurança e melhor qualidade de vida (ADIBI, 2015).

Por meio de bancos de dados acessíveis a prevenção e acompanhamento do HPV podem ser melhor realizados. Os aplicativos móveis tem contribuído na disseminação de informações sobre o HPV, cuidados e patologias advindas deste vírus. Ao explorar estes aplicativos, o trabalho de prevenção é potencializado e atende demandas populacionais (MILLER et al, 2015). Cada vez mais são necessários a produção de aplicativos úteis e que veiculem as informações de saúde, pois bem utilizados podem reduzir riscos e amenizar processos de adoecimento (THOMÉ-FILHO et al., 2017).

3 JUSTIFICATIVA

O HPV é um importante componente no desenvolvimento de lesões cancerígenas em colo de útero e, este vírus está presente em 85% das infecções sexualmente transmissíveis com prevalência de 12% no mundo (BALOCH et al., 2015). Devido ao elevado número de casos de HPV e mortes causadas por este vírus, onde 88% ocorrem em países em desenvolvimento (FERLAY et al., 2015), se faz necessária a análise dos tipos de HPV em populações acometidas por essa patologia como a região do agreste alagoano.

Melhorar instrumentos utilizados na triagem e diagnóstico da infecção do HPV, como a escova citológica endocervical é importante para permitir uma coleta de células suficiente e de qualidade.

Embora existam diversos métodos de detecção da presença do HPV e seu genótipo, todos requerem material biológico de qualidade. Novos dispositivos de saúde, principalmente relacionados a essa coleta poderão reduzir e otimizar o tempo de análise, diminuindo atrasos no diagnóstico e evitando constrangimentos para a mulher relacionados a repetição do procedimento de coleta cervical.

Diante do impacto que a infecção pelo HPV têm causado na população mundial, torna-se necessário, especialmente, em países em desenvolvimento, como o Brasil, conhecer os tipos virais do HPV circulantes, os co-fatores relacionados e a partir destas informações traçar melhores estratégias de rastreamento de infecções por HPV e progressão para câncer cervical. Dispositivos de saúde eficazes na coleta do material biológico como parte da detecção da presença do HPV e tipagem viral e o desenvolvimento de App para serem utilizados no rastreamento a partir de bancos de dados na avaliação de riscos e alertas para a realização de exames de rastreio é essencial.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a infecção do HPV em amostras cervicais de usuárias atendidas no Sistema Único de Saúde do agreste alagoano.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Detectar a presença do HPV em amostras cervicais;
- Identificar a incidência dos tipos virais de HPV;
- Comparar a frequência de HPV positivo da população estudada com outras populações;
- Investigar os cofatores envolvidos com a presença do HPV;
- Propor o desenho de uma escova citológica mais eficiente para coleta;
- Desenvolver App relacionados às usuárias do SUS com ênfase em saúde da mulher.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo descritivo do tipo transversal, com abordagem quantitativa, realizado com usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) de uma população do nordeste brasileiro, que compareceram a consulta ginecológica de enfermagem, durante o período 2014 a 2015.

5.2 PARTICIPANTES DA PESQUISA

5.2.1 Critérios de inclusão

Mulheres atendidas na atenção básica e nos centros de referência do SUS do agreste alagoano foram incluídas no estudo.

5.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas pacientes menores de 18 anos ou em gestação, puerpério e mulheres histerectomizadas.

5.3 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pela plataforma Brasil (Comitê de ética em Pesquisa com humanos da Universidade Federal de Alagoas – CEP-UFAL), segundo a Resolução 466/12, sob CAAE: 31450014.9.0000.5013 e o parecer N° 739.340.

5.4 COLETA DO MATERIAL BIOLÓGICO

As amostras foram coletadas por enfermeiros e graduandos de enfermagem treinados, pertencentes ao projeto. As amostras foram encaminhadas para o Laboratório de biologia molecular expressão gênica (LABMEG) no Campus Arapiraca – UFAL, onde foram realizados os procedimentos detecção da presença do HPV nas pacientes atendidas no SUS e tipos virais.

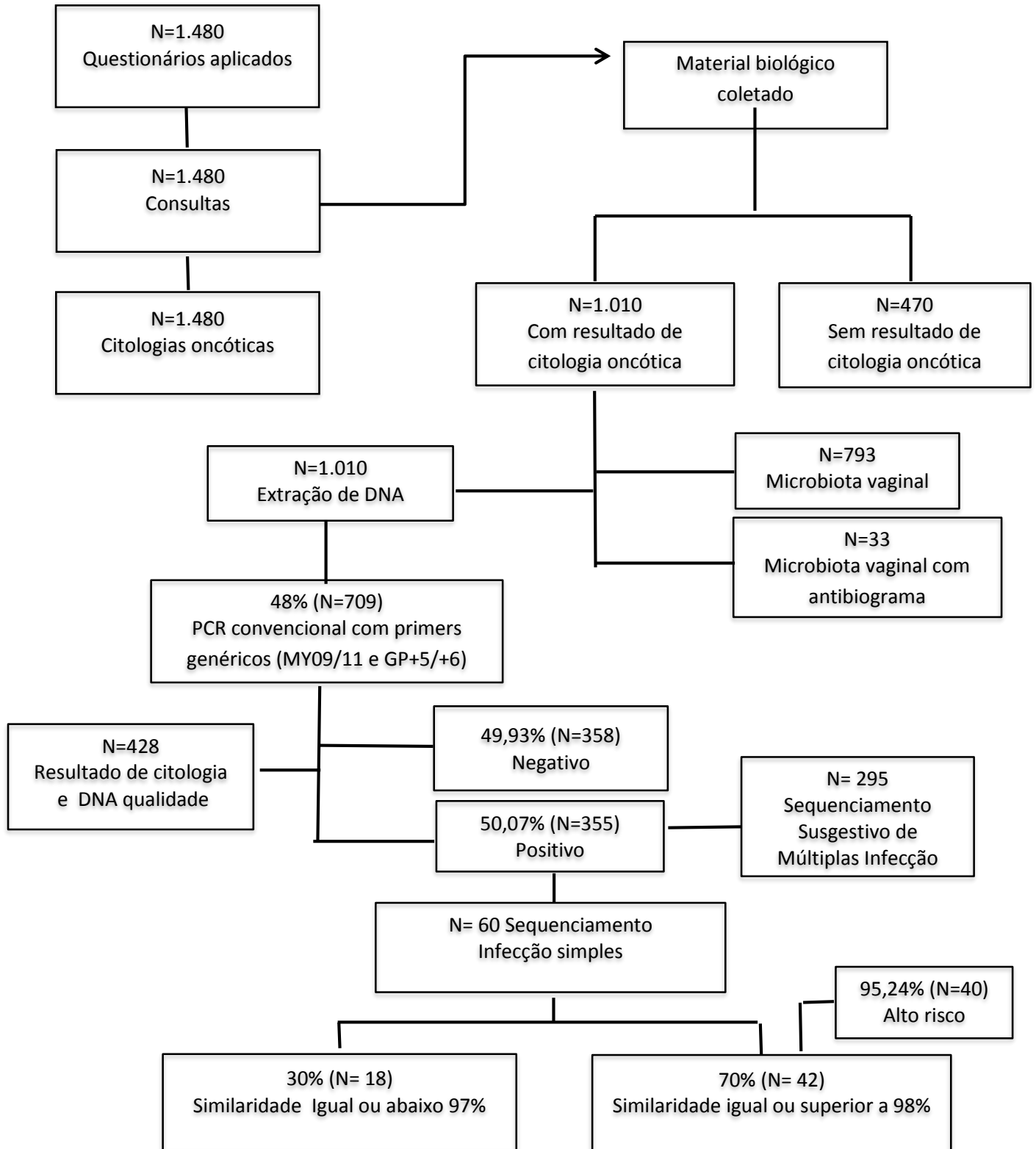
5.5 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada através de formulário semiestruturado e registros obtidos dos pacientes nos serviços de atendimento. O formulário era composto de 301 questões.

As variáveis contempladas foram condições socioeconômicas, idade, sexo, profissão, precedência, hábitos gerais e sexuais, história prévia de infecções sexualmente

transmissíveis, doenças cônicas, histórico ginecológico e diagnóstico citopatológicos com o objetivo de avaliar os co-fatores da infecção.

5.6 FLUXOGRAMA REPRESENTATIVO DA METODOLOGIA DO ESTUDO E ANÁLISES



5.7 EXTRAÇÃO DO DNA

A extração do DNA genômico foi realizada a partir de raspados cervicais, seguindo instruções do fabricante do kit de extração comercial “*Wizard® Genomic DNA Purification kit*”(PROMEGA), e foram armazenadas em -20°C, em tubos de 1,5ml etiquetados em forma de códigos para preservar a identidade dos pacientes no Laboratório de biologia molecular e expressão gênica de biologia molecular. Os DNAs foram visualizados e analisados por meio da eletroforese em gel de agarose a 2% em Cuba de eletroforese horizontal – LCH 20×25(*Loccus Biotecnologia*), corada com brometo de etídio e posteriormente registradas pelo fotodocumentador (*L-PIX Transilluminator Loccus Biotecnologia*).

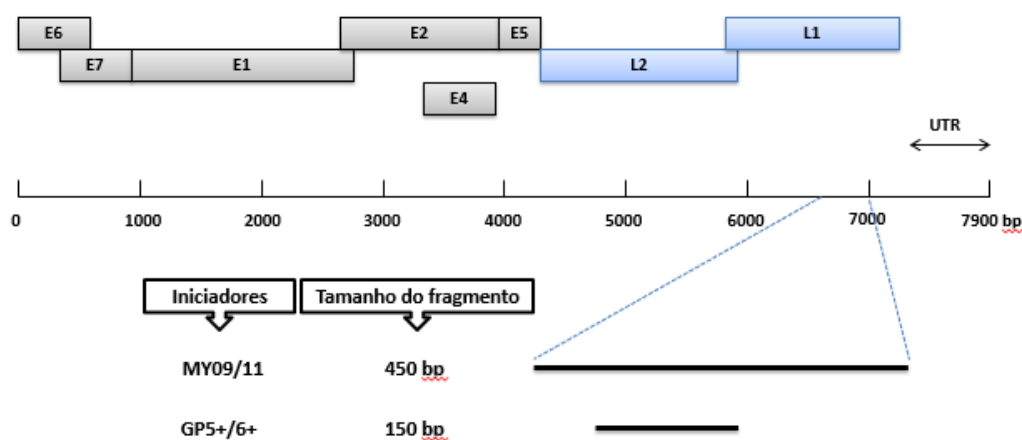
5.8 IDENTIFICAÇÃO DO HPV POR PCR GENÉRICO

O DNA foi extraído de amostras cervicais e avaliadas quanto a concentração satisfatória (>20 ng/μL) e degradação. As amostras que apresentaram qualidade de DNA seguiram para a análise do PCR controle, fragmento de 134 pb do gene da β-actina humana (Tabela 4) no termociclador Swift® de ESCO®.

A reação de amplificação foi preparada para o volume final de 12,5μL e as condições da PCR foram: desnaturação inicial por 2 min a 95°C, seguido de 40 ciclos de desnaturação a 95°C por 1 min, anelamento a 60°C por 1 min e extensão a 72°C por 1 min. A etapa de extensão final foi realizada a 72°C por 5 min, 1 ciclo (SIMOANTO et al., 2007).

A partir desta análise, foram selecionadas as amostras que passaram para etapa da detecção viral (Figura 11). Todas as reações foram realizadas em triplicata e tiveram controles positivos e negativos. Este último foi formado por todos os reagentes, exceto as amostras de DNA. A identificação da presença do HPV nas amostras cervicais foi realizada por PCR convencional e *nested* PCR(nPCR) (Figura 11) , respectivamente.

Figura 11 - Representação da forma linear do genoma do HPV composto pelos genes E, L e da região não traduzida (UTR)



Legenda: Indicação dos dois conjuntos de iniciadores mais utilizados MY09/11 (HILDESHEIM et al., 1994), GP5+/6+ (JACOBS et al., 1997)

Fonte: Modificado de MOLIJN et al., 2005.

A presença de DNA viral foi avaliada por PCR, utilizando os primers degenerados MY09/11 (Tabela 1), que amplificam uma região conservada do gene L1 do HPV 450 pb (DE RODA HUSMAN et al., 1995; GRODY et al., 2009). O volume final da reação foi de 12,5 µL contendo 6,25 µL de GoTaq® Green Master Mix (Promega®), 1 µL de cada primer (FW, RV) e 3,25 µL de H₂O livre de nucleasse, cujo equipamento utilizado foi um termociclador Swift® de ESCO®.

As condições de amplificação foram as seguintes: (i) 95°C por 2 minutos (desnaturação) em 1 ciclo; (ii) 34 ciclos de desnaturação a 95°C por 30 segundos, anelamento dos primers 55°C por 1 minuto e extensão do seguimento amplificado a 72°C por 1 minuto; (iii) extensão final a 72°C por 5 min por 1 ciclo.

Os produtos do PCR convencional, foram submetidas à reação de amplificação Nested PCR com os primers consensus para a região do gene L1 GP5+/GP6+ amplificando 150pb (Figura 11). As condições de amplificação foram as seguintes: (i) 95°C por 2 minutos (desnaturação) em 1 ciclo; (ii) 34 ciclos de desnaturação a 95°C por 1 minuto, anelamento dos primers 45°C por 1 minuto e extensão do seguimento amplificado a 72°C por 1 minuto; (iii) extensão final a 72°C por 5 min por 1 ciclo, capaz de sintetizar fragmentos dos HPVs como os subtipos de alto risco (16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66 e 68, 69, 82) e subtipos de baixo risco (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 81) (JASTANIA, 2006).

Tabela 4 - Sequência de primers utilizados para detecção de presença do vírus HPV

Sequência	dos	Primers
Beta actina humana	Hs_βact_Fw	5'- AGC GGG AAA TCG TGC GTG -3'
	Hs_βact_Rv	5'-GGT GAT GAC CTG GCC GTC-3'
HPV	MY09	5'- CGT CCM ARR GGA WAC TGA TC-3'
	MY11	5'- GCM CAG GGW CAT AAY AAT GG -3'
	GP5+	5'-TTT GTT ACT GTG GTA GAT ACT AC-3'
	GP6+	5'-GAA AAA TAA ACT GTA AAT CAT ATT C-3'

Legenda: A=Adenina, T=Timina; G=Guanina; e C=Citosina. Os primers MY09/11 são degenerados e usam nucleotídeos modificados, em que M=A ou C, R=A ou G, W=A ou T e Y=C ou T.

Fonte: Modificado de SIMOANTO et al., 2007.

Os resultados das reações de amplificação foram submetidos à eletroforese e visualizados em gel de agarose a 5% corado com Brometo de etídio e, em seguida fotografados por meio do equipamento de captura de imagem L. Pix Transilluminator (Loccus Biotecnologia, São Paulo, Brasil). A visualização da banda de 450 pb ou de 150pb, indicou a presença de um ou mais tipos de HPV.

5.9 SEQUENCIAMENTO

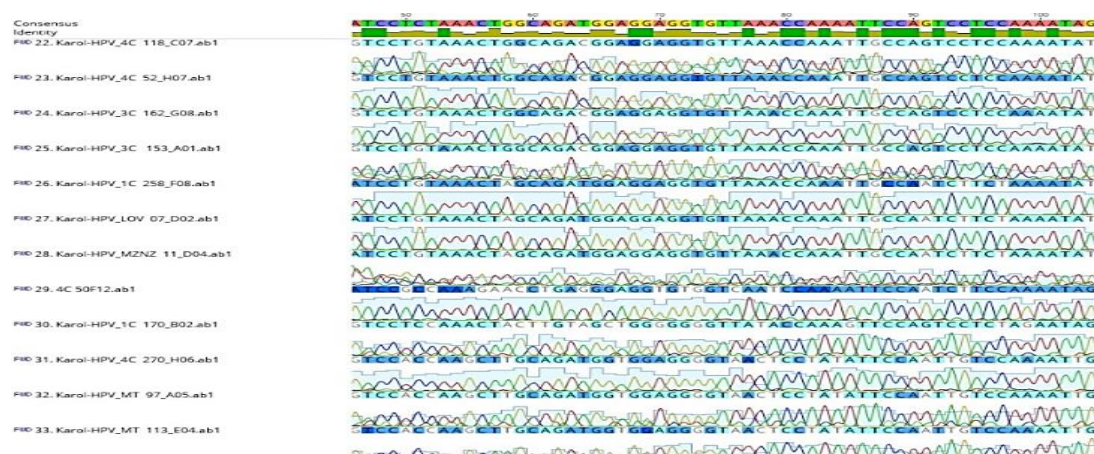
Ao sequenciamento de DNA foram submetidas todas as mulheres HPV positivas (N= 355), os produtos dos PCRs foram sequenciados usando o volume de 1μL do PCR positivo para MY09/11 ou GP5+/6+; 4μL do primer sense do MY09/11 ou GP5+/6+[0,8mM], dependendo da sequencia que amplificou; 0,5μL de Bigdye; 2,75μL de água ultrapura; e 1,75μL tampão do Bigdye, totalizando o volume de 10μL por amostra, em um termociclador (AppliedBiosystems®).

As etapas do ciclo foram desnaturação inicial de 96°C por um minuto, seguido de 25 ciclos a 96°C durante 10 segundos, anelamento a 50°C durante 5 segundos e extensão final a 60° C durante 4 minutos. Em placas de sequenciamento, o volume final da amplificação com BigDye® foi purificado com 2μL de EDTA 125mM, 2ml de acetato de sódio 3M e 50μL de etanol absoluto homogeneizado e incubado por 15 minutos em temperatura ambiente, e posteriormente centrifugado a 4°C em 4000 rpm por 45 minutos e a fase líquida descartada.

A placa foi invertida e centrifugado 800 rpm por 30 segundos, promovendo melhor secagem. Em seguida cada poço da placa foi acrescentado 70µL de etanol a 70%, depois centrifugada a 4°C em 4000 rpm por 45 minutos, descartada a fase líquida com inversão da placa, foi dado um spin de 800 rpm por 30 segundos e a placa ficou secando invertida por 10 minutos e estocada a – 20°C até o sequenciamento.

Em cada poço da placa foi adicionado 20µL de HI-Di formamida e o material foi incubado a 95°C por 2 minutos em termociclador (AppliedBiosystems®) para desnaturação. Após estas etapas, a placa foi analisada pelo equipamento 3500 GeneticAnalyzer (AppliedBiosystems Inc., Foster City, CA, USA). As sequências dos produtos de PCR amplificados foram alinhadas (Figura 12) e analisadas através BioEdit 7.2.5 (<http://www.mbio.ncsu.edu/BioEdit/bioedit.html>) e comparada às sequências depositadas no GenBank.

Figura 12 - Alinhamento das amostras analisadas



Fonte: Autor desta pesquisa, 2018.

A árvore de consenso foi construída com base no genoma parcial L1, por meio do método de *Maximum Likelihood* com um *bootstrap* de 1000 repetições e as distâncias evolutivas foi calculada usando o método de *Tamura 3-parameter* no *software* MEGA7.

5.10 DESENVOLVIMENTO DO DISPOSITIVO DE SAÚDE AUXILIAR NA DETECÇÃO DO HPV E RASTREAMENTO DO COLO DO ÚTERO

O dispositivo de saúde proposto foi desenvolvido baseado nas proporções da escova citológica utilizadas na rotina de coletas de células e nas proporções do canal vaginal, colo uterino (tamanho e formato da endocérvice e ectocérvice) e nas necessidades detectadas para um melhor manuseio nos possíveis procedimentos para tratamento de infecções, patologias e coleta de material biológico.

5.11 DESENVOLVIMENTO DE APLICATIVO MÓVEL

O desenvolvimento do aplicativo móvel “colosaudável” foi baseado nos fatores de risco para infecção por HPV (como múltiplos parceiros, idade inferior a 25 anos, início precoce da atividade sexual, ausência do uso de preservativo), desenvolvimento de lesão em colo de útero (como consumo de álcool, tabagismo, multiparidade, uso de contraceptivos orais), perfil ginecológico e dados relevantes para monitoramento de saúde das mulheres como realização de citologia oncológica. A versão 1.0 foi programada na linguagem *Java* para rodar em celular Android e proporcionar maior velocidade e reduzir interrupções durante a alimentação dos dados no sistema.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na população alagoana foi identificada a presença do vírus do HPV em 50,07% das amostras cervicais analisadas, mediante o exposto é de suma importância analisar a epidemiologia da infecção vaginal pelo HPV no agreste alagoano em seus aspectos moleculares possibilitando condutas mais efetivas para o desenvolvimento de estratégias com ações preventivas, assim colaborando para redução de casos de infecções e morte por câncer cervical.

Na população em estudo foram identificados nove tipos diferentes de HPV (alto risco: 16, 18, 33, 53, 58, 66 e 70; baixo risco: 6 e 61) por sequenciamento *sanger*, destes o mais incidente, com 35,7%, foi tipo 16, classificado como alto risco (carcinogênico). Dos tipos identificados 77,78% eram de alto risco.

Na sequência tivemos os tipos de HPV 58 (14,3%), 70 (11,9%), 33(11,9%) e 61(11,9%) como mais frequente no estudo, o que difere dos tipos de HPV contido na vacina tetravalente para o HPV disponibilizada no SUS. Colaborando com nosso estudo no mundo a frequência do tipo 58 é prevalente na Ásia e países latinos.

A genotipagem é um importante diagnóstico, pois leva a um rastreamento precoce e auxilia no desenvolvimento de novas terapias, talvez menos invasivas e mais efetivas, como o uso de vacinas, rastreando os tipos mais incidentes, comprovando ou não a eficácia da vacina.

Quanto aos co-fatores foi associado risco para infecção por HPV para as mulheres etilistas e as que faziam uso de anticoncepcionais orais, corroborando assim com outras pesquisas. A maior frequência de HPV positivo ocorreu em mulheres com mais de 25 anos, com até 5 parceiros sexuais, até 3 gestações e com resultado citopatológico dentro dos limites das normalidade.

É de suma importância compreender a dinâmica do vírus nas diferentes regiões, verificando existência de alguma diferença na incidência ou mudança de comportamento, sabe-se que cada conjunto de população tem suas características específicas, possibilitando diferenciação na exposição.

Na perspectiva de promover melhores coletas de células cervicais, foi desenvolvido o desenho de um dispositivo de saúde com o objetivo de posteriormente auxiliar em coletas citológicas. Realizar coletas de qualidade e com maior número de células poderá proporcionar melhor análise da colpocitologia oncótica e assim melhor detecção de lesões no colo de útero.

Com o crescente número de métodos de detecção de HPV, se fez necessário desenvolver um instrumento de coleta de células que além de coletas por raspagem, também possibilite biopsia aspirativa. Este também poderá ser utilizado para aplicar medicação e coletar secreção vaginal. O Instrumento de rastreio desenvolvido no futuro poderá reduzir sangramento durante as coletas e possibilitará maior sensibilidade colaborando nos métodos de detecção, poupando re-coletas e trazendo mais confiabilidade ao método diagnóstico escolhido.

Concomitante ao desenvolvimento deste dispositivo de saúde foi desenvolvido um aplicativo móvel intitulado “colosaudável” para servir de plataforma ancora para o banco de dados de mulheres do agreste alagoano levantando os fatores ambientais, pessoais, sociais e econômicos, e por meio de estatística relacionar o risco que estas mulheres têm para infecção por HPV.

Desta forma, este aplicativo móvel permitirá ao município um monitoramento mais fidedigno da saúde das mulheres do agreste alagoano, reduzir distâncias entre os usuários e os profissionais de saúde, e assim permitirá planejamentos mais eficientes e eficazes.

Os mapeamentos tecnológicos realizados permitirão identificar a necessidade de novos dispositivos de saúde e direcionar o planejamento para o desenvolvimento de novas tecnologias em saúde da mulher relacionados a infecção por HPV.

REFERÊNCIAS

- ABDELMAKSOU, A.A.; KOPARDE, V.N.; SHETH, N.U.; SERRANO, M.G.; GLASCOCK, A.L.; FETTWEIS, J.M.; STRAUSS, J.F.; BUCK, G.A.; JEFFERSON, K.K. Comparison of *Lactobacillus crispatus* isolates from *Lactobacillus*-dominated vaginal microbiomes with isolates from microbiomes containing bacterial vaginosis-associated bacteria. **Microbiology**. 2016;162(3):466–75.
- ABREU, A.L.P.; SOUZA, R.P.; GIMENES, F.; CONSOLARO, M.E.L. A review of methods for detect human Papillomavirus infection. **Virolog J**. 2012 Jan;9:262–71.
- ADIBI, S. Mobile Health: A Technology Road Map. **Springer**, Switzerland, 2015.
- ALVES, R. R. F. Infecção cervical por múltiplos tipos do papilomavírus humano em adolescentes sexualmente ativas: prevalência, fatores associados e anormalidades citológicas. Tese de doutorado. **Universidade Federal de Goiás**. Goiânia, 2006.
- AULT, K. A.; GROUP, F. I. I. S. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. **The Lancet**, v. 369, n. 9576, p. 1861–1868, 2007.
- BAKALAR, C. **First Mention - Human Papillomavirus, 1985 - The New York Times**.2011. Disponível em: <<http://www.nytimes.com/2011/09/06/health/06first.html>>. Acesso em: 4 ago. 2017.
- BALOGH, Z.; LI, Y.; YUAN, T.; FENG, Y.; LIU, Y.; TAI, W.; LIU, L.; WANG, B.; ZHANG, A-M.; WU, X.; XIA, X. Epidemiologic characterization of human papillomavirus (HPV) infection in various regions of Yunnan Province of China. **BMC infectious diseases**, v. 16, n. 1, p. 228, 2016.
- BERNARD, H.-U. Coevolution of papillomaviruses with human populations. **Trends in Microbiology**, v. 2, n. 4, p. 140–143, 1994.
- BERNARD, H.U.; BURK, R.D.; CHEN, Z.; VAN DOORSLAER, K.; HAUSEN, H.; DE VILLIERS, E.M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. **Virology** 2010; 401(1): 70-79.
- BERNARD, H.U. Taxonomy and phylogeny of papillomaviruses: an overview and recent developments. **Infect Genet Evol** 2013;18: 357-361.
- BOCCARDO, E.; LEPIQUE, A. P.; VILLA, L. L. The role of inflammation in HPV carcinogenesis. **Carcinogenesis**, v. 31, n. 11, p. 1905–1912, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia prático sobre HPV: guia de perguntas e respostas para profissionais de saúde. Brasília, DF: **Ministério da Saúde**, 2013.

BRAVO, I. G.; FÉLEZ-SÁNCHEZ, M. Papillomaviruses: viral evolution, cancer and evolutionary medicine. **Evolution, Medicine, and Public Health** [2015] pp. 32–51
doi:10.1093/emph/eov003.

BRENTJENS, M. H.; YEUNG-YUE, K. A.; LEE, P. C.; TYRING, S. K. Human papillomavirus: a review. **Dermatologic clinics**, v. 20, n. 2, p. 315–331, 2002.

BRUNI, L.; DIAZ, M.; CASTELLSAGUE, X.; FERRER, E.; BOSCH, F. X.; DE SANJOSE, S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. **Journal of Infectious Diseases**, v. 202, n. 12, p. 1789–1799, 2010. Disponível em:
<https://academic.oup.com/jid/article/202/12/1789/2192082/Cervical-Human-Papillomavirus-Prevalence-in-5>

CARTER, J. R.; DING, Z.; ROSE, B. R. HPV infection and cervical disease: a review. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 51, n. 2, p. 103–108, 2011.

CHAUDHARY, A. K.; SINGH, M.; SUNDARAM, S.; MEHROTRA, R. Role of human papillomavirus and its detection in potentially malignant and malignant head and neck lesions: updated review. **Head & neck oncology**, v. 1, n. 1, p. 22, 2009.
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2706235/>

CHOW, L.T.; BROKER, T.R. Human papillomavirus infections: warts or cancer?. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 5, n. 7, 2013;5 pii: a012997. Acesso em: agosto/2017. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3685896/pdf/cshperspect-REP-a012997.pdf>

CLIFFORD, G. M.; GALLUS, S.; HERRERO, R.; MUÑOZ, N.; SNIJDERS, P.J.; VACCARELLA, S.; ANH, P. T.; FERRECCIO, C.; HIEU, N. T.; MATOS, E.; MOLANO, M.; RAJKUMAR, R.; RONCO, G.; DE SANJOSE, S.; SHIN, H. R.; SUKVIRACH, S.; THOMAS, J. O.; TUNSAKUL, S.; MEIJER, C. J.; FRANCESCHI, S. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. **The Lancet**, v. 366, n. 9490, p. 991–998, 2005.

CONWAY, M. J.; MEYERS, C. Replication and Assembly of Human Papillomaviruses. **J Dent Res**. 2009 Apr; 88(4): 307–317.
doi: 10.1177/0022034509333446. Acesso em: agosto/2017. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3317948/>

DA ROSA, M. I.; MEDEIROS, L. R.; ROSA, D. D.; BOZZETI, M. C.; SILVA, F. R.; SILVA, B. R. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Cadernos de saúde pública**. Rio de Janeiro. Vol. 25, n. 5 (maio 2009), p. 2009. ISSN 1678-4464. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009000500002>. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2009000500002
Acessado em: 13/04/2017.

DA SILVA BARROS, N.K. ; COSTA, M.C.; ALVES, R.R.; VILLA, L.L.; DERCHAIN, S.F.; ZEFERINO, L.C.; DOS SANTOS CARNEIRO, M. A.; RABELO-SANTOS, S.H. Association of HPV infection and Chlamydia trachomatis seropositivity in cases of cervical neoplasia in Midwest Brazil. **J Med Virol.** 2012 Jul;84(7):1143-50. doi: 10.1002/jmv.23312. Acesso em: dezembro/2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22585734>

DA SILVA, ISMAEL DALE COTRIM; BORTOLINI, MARIA AUGUSTA TEZELLI; CHUERY, ANA CAROLINA SILVA. Métodos moleculares em ginecologia. Cap. 105. Atualização terapêutica de Prado, Ramos e Valle [recurso eletrônico]: diagnóstico e tratamento – 2014 / 15 / Presidente da comissão editorial, Durval Rosa Borges – 25. Ed. Reformulada e atual – Dados eletrônicos – São Paulo: **Artes Médicas**, 2014. Impresso – ISBN 978-85-367-0242.

DE ALMEIDA, L. M.; MARTINS, L. F.; PONTES, V.; CORREA, F. M.; MONTENEGRO, R. C.; PINTO, L. C.; SOARES, B. M.; VIDAL, J. P. C. B.; FELIX, S. P.; BERTONI, N.; SZKLO, M.; MOREIRA, M. A. Human Papillomavirus Genotype Distribution among Cervical Cancer Patients prior to Brazilian National HPV Immunization Program. **Journal of environmental and public health**, v. 2017. Article ID 1645074, 9 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/1645074>.

DE OLIVEIRA, C. M.; FREGNANI, J. H. T. G.; CARVALHO, J. P.; LONGATTO-FILHO, A.; LEVI, J. E. Human papillomavirus genotypes distribution in 175 invasive cervical cancer cases from Brazil. **BMC cancer**, v. 13, n. 1, p. 357, 2013.

DEPUYDT, C. E., THYS, S., BEERT, J., JONCKHEERE, J., SALEMBIER, G., AND BOGERS, J. J. Linear viral load increase of a single HPV-type in women with multiple HPV infections predicts progression to cervical cancer. **Int. J. Cancer** 139, 2021–2032. (2016). doi: 10.1002/ijc.30238. Acesso em: dezembro/ 2017. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.30238/full>

DE 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**, v. 7, n. 7, p. 453–459, 2007.

DE VILLIERS, E. M.; FAUQUET, C.; BROKER, T. R.; BERNARD, H. U.; ZUR HAUSEN, H. Classification of papillomaviruses. **Virology**, v. 324, n. 1, p. 17–27, 2004.

DE VILLIERS, E. M. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. **Virology**, v. 445, n. 1, p. 2–10, 2013.

DICKSON, E. L.; VOGEL, R. I.; BLISS, R.; DOWNS, L. S. Multiple-type HPV infections: a cross-sectional analysis of the prevalence of specific types in 309,000 women referred for HPV testing at the time of cervical cytology. **Int J Gynecol Cancer**. 2013 September ; 23(7): . doi:10.1097/IGC.0b013e31829e9fb4. Acesso em:

janeiro/2018. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3882063/pdf/nihms502402.pdf>

DI PAOLA, M.; SANI, C.; CLEMENTE, A.M.; LOSSA, A.; PERISSI, E.; CASTRONOVO, G.; TANTURLI, M.; RIVERO, D.; COZZOLINO, F.; CAVALIERI, D.; CAROZZI, F.; DE FILIPPO, C.; TORCIA, M. G. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. **Scientific Reports** 7, Article number: 10200 (2017). doi:10.1038/s41598-017-09842-6. Acesso em: janeiro/2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-09842-6>

DOORBAR, J. The papillomavirus life cycle. **Journal of clinical virology**, v. 32, p. 7–15, 2005.

DOORBAR, J.; QUINT, W.; BANKS, L.; BRAVO, I. G.; STOLER, M.; BROKER, T. R.; STANLEY, M. A. The Biology and Life-cycle of Human Papillomaviruses. *Vaccine* 305 .2012. F55-F70.

DOORBAR, J.; EGAWA, N.; GRIFFIN, H.; KRANJEC, C.; MURAKAMI, I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. **Rev. Med. Virol.** 2016; 25: 2–23. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). Acesso em agosto/2017. Disponível em: file:///C:/Users/karol/Downloads/Doorbar_et_al-2016-Reviews_in_Medical_Virology.pdf

FARIAS, K. F.; BALLIANO, T. L.; UCHÔA, S. B. B.; SILVA, D. M.; SOUZA, E. M.; SANTOS, A. C. M.; SILVA, A. F.; FIGUEIREDO, E. V. M. S.; LIMA-FILHO, J. L. Escova citológica no rastreamento de lesões pré-cancerígenas e cancerígenas: prospecção científica e tecnológica. **Cad. Prospec.**, Salvador, v. 9, n. 4, p.493-502, out./dez.2016 D.O.I.: dx.doi.org/10.9771/S.CPROSP.2016.009.048. Acesso em: janeiro/2018. Disponível em: https://portalseer.ufba.br/index.php/nit/article/view/18031/pdf_201

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; ERVIK, M.; DIKSHIT, R.; ESER, S.; MATHERS, C.; REBELO, M.; PARKIN, D. M.; FORMAN, D.; BRAY, F. Cancer incidence and mortality worldwide in 2008 IARC Cancer Base No. 11. **GLOBOCAN** 2012 v1.0. ISBN: 978-92-832-2447-1.

FERLAY, J. SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, ESER S.; MATHERS, C.; REBELO, M.; PARKIN, D. M.; FORMAN, D.; BRAY, F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International journal of cancer**, Genève, 2015.

FERNANDES, J. V.; MEISSNER, R. V.; CARVALHO, M. G. F.; FERNANDES, T. A. A. M. A.; AZEVEDO, P. R. M.; SOBRINHO, J. S.; PRADO, J. C. M.; VILLA, L. Prevalence of human papillomavirus in archival samples obtained from patients with cervical pre-malignant and malignant lesions from Northeast Brazil. **BMC research**

notes, v. 3, n. 1, p. 96, 2010. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2857859/>

FIGO. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique. Comité FIGO de Oncologia Ginecológica: estágio FIGO para carcinoma da vulva, colo do útero e corpus uteri. **Int J Gynaecol Obstet** 125 (2): 97-8, 2014. maio; 125 (2): 97-8. doi: 10.1016 / j.ijgo.2014.02.003. Epub 2014 22 de fevereiro. PMID:24630859.

DOI:10.1016 / j.ijgo.2014.02.003. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0032580/>

FIGUEIREDO, C. B. M.; ALVES, L. D. S.; SILVA, C. C. A. R.; SOARES, M. F. L. R.; LUZ, C. C. M.; FIGUEIREDO, T. G.; FERREIRA, P. A.; NETO, P. J. R. Abordagem terapêutica para o Papilomavírus humano (HPV). **Rev. Bras. Farm.** 94(1): 4-17, 2013. Acesso em: janeiro/2018. Disponível em: <http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2013-94-1-1.pdf>

FILIPPIN, C. Estudo citomorfológico de lesões do colo uterino - análise comparativa de diversas metodologias. UFSC. **Centro De Ciências da Saúde Dissertação. Programa de Pós-Graduação em Farmácia**. Florianópolis- SC. 2004. Pg 29.

Disponível em: <file:///C:/Users/karol/Downloads/211971.pdf>

GILLET, E.; MEYS, J.F.; VERSTRAELEN, H.; BOSIRE, C.; DE SUTTER, P.; TEMMERMAN, M.; BROECK, D.V. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. **BMC Infect Dis.** 2011; 11: 10.

GRAVITT, P. E. The known unknowns of HPV natural history. **The Journal of clinical investigation**, v. 121, n. 12, p. 4593, 2011.

GUAN, J. et al. Cryoelectron microscopy maps of human papillomavirus 16 reveal L2 densities and heparin binding site. **Structure**, v. 25, n. 2, p. 253–263, 2017.

GUIMARÃES, A. C.; WOLFART, M.; BRISOLARA, M. L. L.; DANI, C. O laboratório clínico e os erros pré-analíticos. **Rev HCPA**, 2011;31(1). Acesso em: janeiro/2018. Disponível em:
<http://www.seer.ufrgs.br/hcpa/article/viewFile/13899/11507>

GURGEL, A. P. A. D.; CHAGAS, B. S.; DO AMARAL, C. M.; NASCIMENTO, K. C. G.; LEAL, L. R. V.; SILVA-NETO, J. C.; MUNIZ, M. T. C.; FREITAS, A. C. Prevalence of Human Papillomavirus Variants and Genetic Diversity in the L1 Gene and Long Control Region of HPV16, HPV31, and HPV58 Found in North-East Brazil. **Biomed Res Int.** 2015; 2015: 130828.

Published online 2015 Feb 22. doi: [10.1155/2015/130828](https://doi.org/10.1155/2015/130828). Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4352477/>

HOWLEY, P. M. Role of the human papillomaviruses in human cancer. **Cancer Research**, v. 51, n. 18 Supplement, p. 5019s–5022s, 1991.

HPVCENTER. Human Papillomavirus and related Diseases Report. 2017. Version posted at www.hpvcentre.net on 27 July 2017. Acesso em: janeiro/2018. Disponível em: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>

HPVCENTER - International Human Papillomavirus Reference Center. 2016. Disponível em ><http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>> Acesso em: dezembro/ 2017.

HPV INFORMATION CENTRE. Human Papillomavirus and Related Diseases Report WORLD Copyright and Permissions. v. 1, p. 334, 2017.

IARC. **GLOBOCAN 2012**. Disponível em: <[http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=24076&Text-p=Brazil&selection_cancer=4162&Text-c=Cervix+uteri&pYear=8&type=0&>window=1&submit= Execute](http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=24076&Text-p=Brazil&selection_cancer=4162&Text-c=Cervix+uteri&pYear=8&type=0&>window=1&submit=Execute)>. Acesso em: 6 ago. 2017.

HPVCENTER. Human Papillomavirus and related diseases report. ICO Information Centre on HPV and Cancer (**HPV Information Centre**), 2017. Disponível em: <http://www.hpvcentre.net/statistics>.

HOLMES, K.K.; CHEN, K.C.; LIPINSKI, C.M.; ESCHENBA, C.H. D.A. Vaginal redox potential in bacterial vaginosis (nonspecific vaginitis). **J Infect Dis**. 1985; 152 (2): 379-82. Acesso em: dezembro/2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4031548?dopt>

INCA.INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativa 2016. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: **INCA**, 2015.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativas 2014. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: **INCA**, 2013. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2013/inea_ministerio_saude_apresentam_estimativas_cancer_2014.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Atlas On-line de Mortalidade**. Disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>>. Acesso em: 4 ago. 2017.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. – Rio de Janeiro: **INCA**, 2011. ISBN 978-85-7318-184-5. Acesso em: agosto/2017. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: **INCA**, 2016. 114p. : il. ISBN 978-85-7318-296-5 (versão eletrônica). Acesso em: agosto/2017. Disponível em: <http://colposcopia.org.br/files/consensos/diretrizesparaorastreamentodocancerdocolodoutero2016corrigido-1448538996.pdf>

JACOBS, M. V.; DE RODA -HUSMAN, A. M.; VAN DEN BRULE, A. J.; SNIJDERS, P. J.; MEIJER, C. J.; WALBOOMERS, J. M. Group-specific differentiation between high-and low-risk human papillomavirus genotypes by general primer-mediated PCR and two cocktails of oligonucleotide probes. **Journal of clinical microbiology**, v. 33, n. 4, p. 901–905, 1995. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC228064/>

JESPER, V.; KYONGO, J.; JOSEPH, S.; HARDY, L.; COOLS, P.; CRUCITTE, T.; MWAURA, M.; DELANY-MORETLWE, S.; BUYZE, J.; VANHAM, G.; WIJGERT, J. H.H. M. VAN. Uma análise longitudinal da microbiota vaginal e mediadores imunes vaginais em mulheres da África subsaariana. **Scientific Reports** 7, número do artigo: 11974 (2017). doi: 10.1038 / s41598-017-12198-6. <https://www.nature.com/articles/s41598-017-12198-6>.

JOURA, E. A.; KJAER, S. K.; WHEELER, C. M.; SIGURDSSON, K.; IVERSEN, O. E.; HERMANDEZ-AVILA, M.; PEREZ, G.; BROWN, D. R.; KOUTSKY, L. A.; TAY, E. H.; GARCIA, P.; AULT, K. A.; GARLAND, S. M.; LEODOLTER, S.; OLSSON, S. E.; TANG, G. W.; FERRIS, D. G.; PAAVONEN, J.; LEHTINEN, M.; STEBEN, M.; BOSCH, X.; DILLNER, J.; KURMAN, R. J.; MAJEWSKI, S.; MUÑOZ, N.; MYERS, E. R.; VILLA, L. L.; TADDEO, F. J.; ROBERTS, C.; TADESSE, A.; BRYAN, J.; LUPINACCI, L. C.; GIACOLETTI, K. E.; VUOCOLO, S.; HESLEY, T. M.; HAUPT, R. M.; BARR, E. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. **Vaccine**, v. 26, n. 52, p. 6844–6851, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930097>

MARCHETTA, J.; DESCAMPS, P. Colposcopia: técnica, indicações, diagnóstico e tratamento. **Revinter**, 3ª ed. 2016.

PILS, S.; JOURA, E. A. From the monovalent to the nine-valent HPV vaccine. **Clin Microbiol Infect** 2015; 21: 827–833. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.05.001>

Disponível em: [http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(15\)00438-3/pdf](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(15)00438-3/pdf)

KOUTSKY, L. A.; AULT, K. A.; WHEELER, C. M.; BROWN, D. R.; BARR, E.; ALVAREZ, F. B.; CHIACCHIERINI, L. M.; JANSEN, K. U. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. **New England Journal of Medicine**, v. 347, n.

21, p. 1645–1651, 2002. Disponível em:

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa020586#t=article>

MEITES, E.; KEMPE, A.; MARKOWITZ, L.E. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination — Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep** 2016;65: 1405–1408.

<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6549a5>. Acesso em: dezembro/ 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6549a5.htm>

MESHER, D.; DOVE-EDWIN, I.; SASIENI, P.; VASEN, H.; BERNSTEIN, I.; ROYER-POKORA, B.; HOLINSKI-FEDER, E.; LALLOO, F.; EVANS, D. G.; FORSBERG, A.; LINDBLOM, A.; THOMAS, H. A pooled analysis of the outcome of prospective colonoscopic surveillance for familial colorectal cancer. **International journal of cancer**, v. 134, n. 4, p. 939–947, 2014. Disponível em:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.28397/full>

MICHAEL, K.M.; WATERBOER, T.; SEHR, P.; ROTHER, A.; REIDEL, U.; BOEING, H.; BRAVO, I. G.; SCHLEHOFER, J.; GÄRTNER, B. C.; PAWLITA, M. Seroprevalência de 34 tipos de papilomavírus humano na população geral alemã. **PLoS Pathog.** 2008; 4 : e1000091. Acesso em dezembro /2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2408730/>

MILLER, V. M.; ROCCA, W. A.; FAUBION, S. S. Sex Differences Research, Precision Medicine, and the Future of Women’s Health. **Journal of Women’s Health**, Volume 24, Number 12, 2015.

MITRA, A.; MACLNTYRE, D. A.; MARCHESI, J. R.; LEE, Y. S.; BENNETT, P. R.; KYRGIU, M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next?. **Microbiome** (2016) 4:58. DOI 10.1186/s40168-016-0203-0. Disponível em:

<https://microbiomejournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40168-016-0203-0?site=microbiomejournal.biomedcentral.com>

MÜNGER, K.; BALDWIN, A.; EDWARDS, K. M.; HAYAKAWA, H.; NGUYEN, C. L.; OWENS, M.; GRACE, M.; HUH, K. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. **Journal of virology**, v. 78, n. 21, p. 11451–11460, 2004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15479788>

NAKAGAWAI, J. T. T.; SCHLRMER, J.; BARBLERL, M. Vírus HPV e Câncer de colo de útero. Ver. **Bras. Enferm**, Brasília 2010 mar-abr. 63(2): 307-11. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672010000200021

NICOLAS, A. F.; DE ANDRADE, C. V.; RUSSOMANO, F. B.; RODRIGUES, L. S. L.; OLIVEIRA, N. S.; PROVANCE-JUNIOR, D. W.; NUOVO, G. J. HPV vaccines:

their pathology-based discovery, benefits, and adverse effects. **Annals of diagnostic pathology**, v. 19, n. 6, p. 418–422, 2015.

ORIEL, J. D.; ALMEIDA, J. D. Demonstration of virus particles in human genital warts. **British Journal of Venereal Diseases**. 46, 37(1970). Acesso em: dezembro/2018. disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1048021/pdf/brjvendis00085-0044.pdf>

PASSOS, M. R. L.; ALMEIDA, G.; GIRALDO, P. C.; CAVALCANTI, S. M.; CÔRTEZ-JUNIOR, J. C.; BRAVO, R. S. Papilomavírose humana em genital, parte I. **DST–J bras Doenças Sex Transm**, v. 20, n. 2, p. 108–124, 2008. Disponível em: <http://www.dst.uff.br//revista20-2-2008/7.pdf>

PILS, S.; JOURA, E. A. From the monovalent to the nine-valent HPV vaccine. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 21, n. 9, p. 827–833, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25980355>

PPFA. PLANNED PARENTHOOD FEDERATION OF AMERICA INC. 2018 <https://www.plannedparenthood.org/learn/stds-hiv-safer-sex/hpv/what-are-symptoms-hpv>. Acesso em: janeiro/2018.

PYEON, D.; PEARCE, S. M.; LANK, S. M.; AHLQUIST, P.; LAMBERT, P. F. Establishment of human papillomavirus infection requires cell cycle progression. **PLoS pathogens**, v. 5, n. 2, p. e1000318, 2009. Disponível em: <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1000318>

SCHILLER, J. T.; DAY, P. M.; KINES, R. C. Current understanding of the mechanism of HPV infection. **Gynecologic oncology**, v. 118, n. 1, p. S12–S17, 2010.

SKIADOPOULOS, M. H.; MCBRIDE, A. A. Bovine papillomavirus type 1 genomes and the E2 transactivator protein are closely associated with mitotic chromatin. **Journal of virology**, v. 72, n. 3, p. 2079–2088, 1998.

SMOLA, S.; TRIMBLE, C.; STERN, P.L. Human papillomavirus-driven immune deviation: challenge and novel opportunity for immunotherapy. **Therapeutic Advances in Vaccines**. 2017;5(3):69-82. doi:10.1177/2051013617717914. Acesso em: dezembro/2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5524244/>

SOARES, R.; VIEIRA-BAPTISTA, P.; TAVARES, S. Vaginose citolítica: uma entidade subdiagnosticada que mimetiza a candidíase vaginal. **Acta Obstet Ginecol Port** [online]. 2017, vol.11, n.2, pp.106-112. ISSN 1646-5830. Acesso em: dezembro/2017. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-58302017000200007

SWEDISH, K. A.; GOLDSTONE, S. E. Prevention of anal condyloma with quadrivalent human papillomavirus vaccination of older men who have sex with men. **PLoS one**, v. 9, n. 4, p. e93393, 2014.

THOMÉ-FILHO, D.; OLIVEIRA, J. R.; BILOTTI, C. C.; LUCENA, T. F. R.; BERNUCI, M. P. Desenho de um App assistente pessoal para prevenção primária do câncer de colo de útero. **Encontro Internacional de Produção Científica**. 2017. ISBN 978-85-459-0773-2. Acesso em: janeiro/2018. disponível em: <https://proceedings.galoa.com.br/epcc/trabalhos/desenho-de-um-app-assistente-pessoal-para-prevencao-primaria-do-cancer-de-colo-de-utero?lang=pt-br>

THOMSEN, L. T.; FREDERIKSEN, K.; MUNK, C.; JUNGE, J.; CASTLE, P. E. C.; IFTNER, T.; KJAER, S. High-Risk and Low-Risk Human Papillomavirus and the Absolute Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia or Cancer. **Obstetrics & Gynecology**. 123(1):57–64, JAN 2014. DOI: 10.1097/AOG.000000000000056. PMID: [24463664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24463664/). ISSN Print: 0029-7844

THORLAND, E. C.; MYERS, S. L.; GOSTOUT, B. S.; SMITH, D. I. Common fragile sites are preferential targets for HPV16 integrations in cervical tumors. **Oncogene**, v. 22, n. 8, p. 1225, 2003. disponível em: <http://www.nature.com/onc/journal/v22/n8/full/1206170a.html?foxtrotcallback=true>

TJALMA, W. A.; FIANDER, A.; REICH, O.; POWELL, N.; NOWAKOWSKI, A. M.; KIRSCHNER, B.; KOISS, R.; O'LEARY, J.; JOURA, E. A.; ROSENLUND, M.; COLAU, B.; SCHLEDERMANN, D.; KUKK, K.; DAMASKOU, V.; REPANTI, M.; VLADAREANU, R.; KOLOMIETS, L.; SAVICHEVA, A.; SHIPITSYNA, E.; ORDI, J.; MOLIJIN, A.; QUINT, W.; RAILLARD, A.; ROSILLON, D.; DE SOUZA, S. C.; JENKINS, D.; HOLL, K. Differences in human papillomavirus type distribution in high- grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. **International journal of cancer**, v. 132, n. 4, p. 854–867, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752992>

VINOKUROVA, S.; DOEBERITZ, M. V. K. Differential methylation of the HPV 16 upstream regulatory region during epithelial differentiation and neoplastic transformation. **PLoS One** 2011; 6(9): e24451. Acesso em: agosto/2017. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0024451>

WARD, E. M.; FLOWERS, C. R.; GANSLER, T.; OMER, S. B.; BEDNARCZYK, R. A. The importance of immunization in cancer prevention, treatment, and survivorship. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753241>

WILLIAMS, V.M.; FILIPPOVA, M.; FILIPPOV, V.; PAYNE, K.J.; DUERKSEN-HUGHES, P. O papilomavírus humano tipo 16 E6 * induz o estresse oxidativo e o dano do DNA. **J Virol**. 1992; 30 (3): 663-6.

WOODMAN, C. B. J.; COLLINS, S.I.; YOUNG, L.S. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. **Nat Rev Cancer**. Nature Publishing Group; 2007;7(1):11–22.

YUGAWA, T.; KIYONO, T. Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high- risk human papillomaviruses: novel functions of E6 and E7 oncoproteins. **Reviews in medical virology**, v. 19, n. 2, p. 97–113, 2009.

ZIEGERT, C.; WENTZENSEN, N.; VINOKUROVA, S.; KISSELJOV, F.; EINENKEL, J.; HOECKEL, M.; VON KNEBEL, D. M. A comprehensive analysis of HPV integration loci in anogenital lesions combining transcript and genome-based amplification techniques. **Oncogene**, v. 22, n. 25, p. 3977, 2003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12813471>

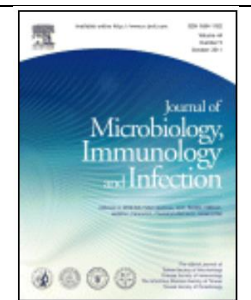
HAUSEN, H. Z. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. In: Current topics in microbiology and immunology. [s.l.] **Springer**, 1977. p. 1–30.

WHO, 2017. **Human papillomavirus vaccines: WHO position paper**, May 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255354/1/WER9219-241-268.pdf?ua=1>. Acesso em: julho de 2017.

APÊNDICE A - Artigo 1 - SUBMETIDO

Prevalence of human papillomavirus genotypes in women treated by the Unified Health System in a population from northeast Brazil

**JOURNAL OF MICROBIOLOGY, IMMUNOLOGY AND
INFECTION BIOTECNOLOGIA**
A2 – BIOTECNOLOGIA
ISSN: 1684-1182



Prevalence of human papillomavirus genotypes in women treated by the Unified Health System in a population from northeast Brazil

Karol Fireman de Farias^{a,e}, Edilson Leite de Moura^{a,d}, Adriely Ferreira da Silva^a, Ithallo Sathio Bessoni Tanabe^a, Eloiza Lopes de Lira Tanabe^{d,f}, Denise Macedo da Silva^a, Ana Caroline Melo dos Santos^{a,d}, Cristiane Araujo Nascimento^{a,e}, Thiago Gomes de Andrade^{a,b}, Danyelly Brunaska Gondim Martins^{c,e}, Elaine Virgínia Martins de Souza Figueiredo^{a,d}, José Luiz de Lima Filho^{c,e}.

^aLaboratory of Molecular Biology and Gene Expression (LABMEG), Federal University of Alagoas (UFAL), Arapiraca, Alagoas, Brazil.

^bFaculty of Medicine, Federal University of Alagoas (UFAL), Maceió, Alagoas, Brazil.

^cLaboratory Keizo Asami of Immunopathology (LIKA), Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

^dPost-graduation Program in Health Science, Institute of Biological Sciences and Health (ICBS), Federal University of Alagoas (UFAL), Maceió, Alagoas, Brazil.

^ePost-graduation Northeast network in biotechnology (RENORBIO), Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil.

^fLaboratory of Research in Virology and Immunology (LAPEVI), Institute of Biological Sciences and Health (ICBS), Federal University of Alagoas (UFAL), Maceió, Alagoas, Brazil.

Abstract

The aim of this study was to present the circulating HPV genotypes in a population from northeast Brazil. The HPV 16 was the most frequent (35.7%), followed by HPV 58 (14.3%). The prevalence of HPV 18 (4.8%) was low in our study and in other studies conducted in northeast Brazil.

Introduction

Infections caused by high risk genotypes of human papillomavirus (HPV) in women are associated with the development of carcinogenesis, including cervical cancer. HPV 16 and 18 are responsible by 70% of Squamous Intraepithelial Lesion (SIL) and cervical cancers(1). Other high risk HPV genotypes, excluding the combination HPV 16 and 18, have been shown to increase four fold more the risk of developing cervical cancer (2). Therefore, the identification high risk HPV genotypes in a population is an important

epidemiological approach to future vaccination and disease management. This study aimed to report the circulating HPV genotypes in a population from Northeast Brazil.

Materials and methods

Sample collection and extraction

The samples were collected from women attended through the Unified Health System (SUS) in Arapiraca city, Alagoas. DNA was extracted from cervical cells using Wizard® Genomic DNA Purification kit (PROMEGA). All procedures were approved by the ethical committee from Federal University of Alagoas (UFAL) of September 2014 and December 2016 (permit number: 739.340). Informed consent was obtained from all study participants.

HPV detection and genotyping

HPV was detected by nested-Polymerase Chain Reaction (nPCR) method using primers MY09(5'-CGTCCMARRGGAWACTGATC-3')/MY11(5'-GCMCAGGGWCATAAYAATGG-3') and GP5+ (5'-TTTGTTACTGTGGTAGATACTAC-3')/GP6+(5'-GAAAAATAAACTGTAAATCATATTC-3'). Amplification of the human β -globin gene was used as internal control of HPV detection. HPV positive samples were sequenced using the BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, USA) with electrophoresis on 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) by the method of Sanger. The sequences obtained were identified using National Center for Biotechnology Information (NCBI) Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) search (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). In this analysis only the samples that showed $\geq 97\%$ similarity with the HPVs genotypes found were included.

Consensus tree construction

For consensus tree construction based on L1 partial genome, the sequences were aligned and edited using BioEdit 7.2.5 (<http://www.mbio.ncsu.edu/BioEdit/bioedit.html>). The evolutionary history was inferred using the Maximum Likelihood method with a bootstrap of 1000 replicates and the evolutionary distances were computed using the Tamura 3-parameter method in MEGA7 software. all samples included in the analysis showed an identity rate higher than 97% when compared to the sequences deposited in GenBank.

Results

From a total of 709 samples collected in the period between September 2014 and December 2016. These samples 50,07% (n=355) were HPV positive. All HPV positive women were submitted to DNA sequencing; however, the Sanger sequencing method permits identify only simple infections.

Sixty samples (16.90%) presented sequencing data compatible to simple infections. The other samples presented multiple overlapping unreadable sequences and were inviable for sequencing alignment using BLAST algorithm. Among the 60 samples, 18 (30%) showed less than 97% of similarity to the HPV genotypes available in the NCBI database, and thus were excluded of the study. The identity of HPV genotype was possible for 42 (70%) samples with a high similarity to the NCBI database sequences.

In this study, nine HPV genotypes were identified among the 42 analyzed samples, which were grouped into a consensus tree for each HPV genotypes (Figure 1). Seven high-risk (16, 18, 33, 53, 58, 66 and 70) and two low-risk (6 and 61) HPV genotypes were detected (Table 1).

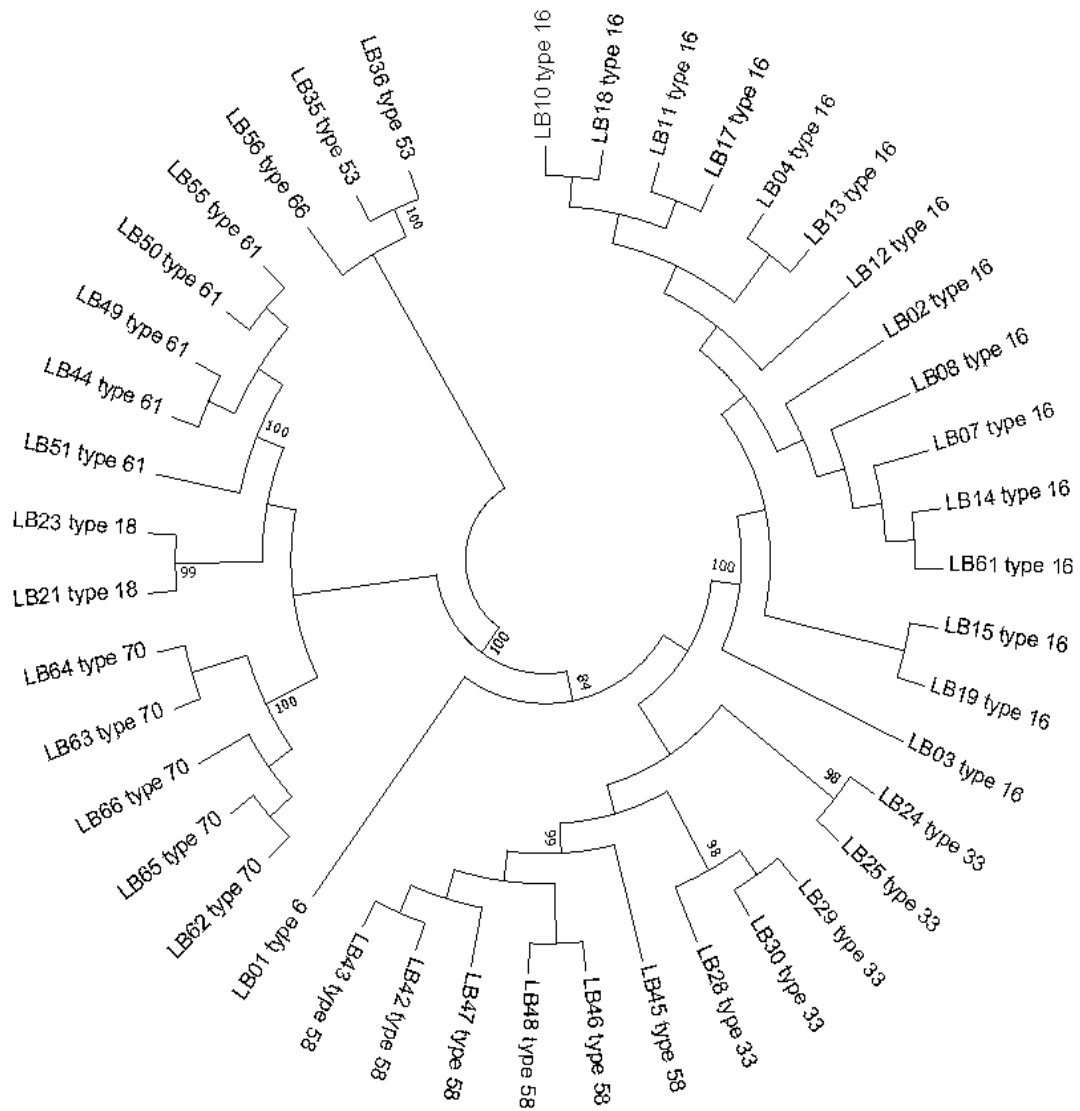


Figure 1. **Consensus Tree of HPV genotypes based on the partial L1 genome.** The evolutionary history was inferred by using the Maximum Likelihood method based on the Tamura 3-parameter model. The analysis involved 42 nucleotide sequences. All positions containing gaps and missing data were eliminated. Evolutionary analyses were conducted in MEGA7.

HPV 16 genotype was the most frequent (35.7%), followed by HPV 58 (14.3%), HPVs 33-61-70 (11.9%), HPVs 18-53 (4.8%) and HPVs 6-66 (2.4%) (Table 1).

Table 1. Distribution of HPV genotypes in 42 women from Alagoas state, Northeast Brazil.

HPV genotypes	N	%
High risk HPV		
HPV 16	15	35.7%
HPV 58	6	14.3%
HPV 33	5	11.9%
HPV 70	5	11.9%
HPV 18	2	4.8%
HPV 53	2	4.8%
HPV 66	1	2.4%
Low risk HPV		
HPV 6	1	2.4%
HPV 61	5	11.9%

Discussion

This study showed a high frequency of HPV positive samples (50.07%) among women attended in Unified Health System (SUS) from Alagoas state, Northeast Brazil. These women are with higher risk of developing cervical diseases, due to the permanent HPV infection. High prevalence HPV also has been identified in other study conducted in northeast Brazil, with about 65.2% of women infected for HPV (3).

Among the nine HPV genotype found in Alagoas population seven were of high-risk HPV, including 16, 18, 33, 53, 58, 66 and 70. The most prevalent HPV genotype in ours study was HPV 16, followed by HPV 58 and HPVs 33-61-70. Corroborating with our research, a study with women from Natal city, in northeast Brazilian, showed HPV 16 and 58 as the first and second most prevalent genotypes (3). Two studies in northeast Brazil performed in Bahia and Ceará found HPVs 16-56 and HPVs 16-31 as the two most prevalent genotypes respectively (4,5). The 4-valent HPV vaccine provided by SUS in Brazil contains two low risk HPV (HPVs 6-11), and two higher risk HPV (HPVs 16-18) (6). Interestingly, HPV 18 showed low prevalence in studies conducted in Northeast Brazil, and other high risk HPV genotypes that are not in the vaccine were identified in these regions, indicating that some women's vaccines may not be able to protect against cervical cancer in particular populations (4,5).

Recent findings revealed that HPV 16 and HPV 18 are the most prevalent genotypes of southeast Brazil, although other high risk HPV also presented significant prevalence(7,8). In the Amazon region (Brazil), HPV 16-58 was found to be the most prevalent (9), similarly to our findings. Vaccines containing HPVs 16-18, the inclusion of other higher risk HPV could increase the protection to approximately 90% against

infections responsible for these cervix diseases (10).

In our finding was not possible to determine which genotypes were presented in almost 83% of the positive samples using the strategy described herein, this turns out to be the main limiting factor of the study. In conclusion, we identified, in one population from Northeast Brazil, a low prevalence of HPV 18 present in the vaccine provided by SUS and a high prevalence of HPV 58 which is not present in this vaccine. Accordingly, in other studies conducted in Northeast Brazil, a low prevalence of HPV 18 and significant prevalence of other high-risk HPV genotypes not included in the vaccines distributed to the local population were observed. The identification and monitoring of high risk HPV genotypes in different populations may contribute to the improvement of current vaccines, leading to a better epidemiological control of the infections responsible for cervical cancer.

Conflicts of interest

All authors declare that there are no conflicts of interest.

Acknowledgments

This study had financial support of Foundation for Science and Technology of the State of Pernambuco (FACEPE). The authors thank Dr. Cícero Carlos Almeida of Laboratory of Plant Physiology of Federal University of Alagoas (UFAL), Arapiraca, Alagoas, Brazil, for contribution in sequencing. We Thank the Municipal Health Department of Arapiraca city, health professionals and women participating in the study for the support.

References

1. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer [Internet]. WHO. World Health Organization; 2016 [cited 2018 Jan 4]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>
2. Senapati R, Nayak B, Kar SK, Dwibedi B. HPV genotypes co-infections associated with cervical carcinoma: Special focus on phylogenetically related and non-vaccine targeted genotypes. Consolaro MEL, editor. PLoS One [Internet]. 2017 Nov 21 [cited 2018 Jan 4];12(11):e0187844. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0187844>
3. Fernandes J, Carvalho M, de Fernandes T, Araújo J, Azevedo P, Azevedo J, et al. Prevalence of human papillomavirus type 58 in women with or without cervical lesions in northeast Brazil. *Ann Med Health Sci Res* [Internet]. 2013 Oct [cited 2018 Jan 4];3(4):504–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24379999>
4. Bruno A, Serravalle K, Travassos AG, Lima BG de C, Bruno A, Serravalle K, et al. Distribuição dos genótipos de papilomavírus humano em mulheres do estado da Bahia, Brasil. *Rev Bras Ginecol e Obs* [Internet]. 2014 Sep [cited 2018 Jan 4];36(9):416–22. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-

- 72032014000900416&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
5. Oliveira FA, Ehrig V, Lang K, Heukelbach J, Stoffler-Meilicke M, Ignatius R, et al. Human papillomavirus genotype distribution and risk factors for infection in women from a small municipality in north east Brazil. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2012 Sep [cited 2018 Jan 4];23(9):e5-10. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1258/ijsa.2009.009199>
 6. Osis MJD, Duarte GA, Sousa MH de. SUS users' knowledge of and attitude to HPV virus and vaccines available in Brazil. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2014 Feb [cited 2018 Jan 4];48(1):123–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24789645>
 7. Nogueira Dias Genta ML, Martins TR, Mendoza Lopez R V, Sadalla JC, de Carvalho JPM, Baracat EC, et al. Multiple HPV genotype infection impact on invasive cervical cancer presentation and survival. Consolaro MEL, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Aug 22 [cited 2018 Jan 4];12(8):e0182854. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0182854>
 8. de Almeida LM, Martins LFL, Pontes VB, Corrêa FM, Montenegro RC, Pinto LC, et al. Human Papillomavirus Genotype Distribution among Cervical Cancer Patients prior to Brazilian National HPV Immunization Program. *J Environ Public Health* [Internet]. 2017 [cited 2018 Jan 4];2017:1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28512474>
 9. Rocha DAP, Barbosa Filho RAA, de Queiroz FA, Dos Santos CMB. High prevalence and genotypic diversity of the human papillomavirus in Amazonian women, Brazil. *Infect Dis Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 [cited 2018 Jan 4];2013:514859. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ido/2013/514859/>
 10. Serrano B, Alemany L, Ruiz PA de, Tous S, Lima MA, Bruni L, et al. Potential impact of a 9-valent HPV vaccine in HPV-related cervical disease in 4 emerging countries (Brazil, Mexico, India and China). *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2018 Jan 4];38(6):748–56. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877782114001532>

APÊNDICE B – Artigo 2 – NÃO SUBMETIDO
HPV E FATORES DE RISCO DO CÂNCER CERVICAL

HPV E FATORES DE RISCO DO CÂNCER CERVICAL

Karol Fireman de Farias¹, Adrielle Sonara Gomes Silva¹, Ana Caroline Melo dos Santos², Adriely Ferreira da Silva¹, Denise Macêdo da Silva¹, Edilson Leite de Moura¹, Alexandre Wendel de Moura Araújo¹, Cristiane Araújo Nascimento¹, Danyelly Brunaska Gondim Martins³, Elaine Virginia Martins de Souza Figueiredo¹, José Luiz de Lima Filho³

RESUMO

Introdução: A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é o principal fator de risco para o câncer cervical, contudo outros fatores também têm sido evidenciados, como condições sociodemográficas e comportamento sexual.

Método: Trata-se de um estudo descritivo e transversal de cunho quantitativo com 428 usuárias atendidas em Unidades Básicas de Saúde, no município de Arapiraca, Alagoas, Brasil. Variáveis sociodemográficas, comportamentais e os laudos citopatológicos foram coletados. A detecção molecular do vírus HPV foi realizado por Nested-PCR. A análise estatística foi através do *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 22.0.

Resultados: Foram estudadas 428 mulheres, o DNA de HPV detectado em 39,2% (N=168). Com idade média das mulheres de 41 anos. Ocorreu associação do HPV com: uso de anticoncepcional oral ($p<0,016$) e etilismo ($p<0,038$). Mostrou maior frequência de HPV positivo nas mulheres com mais de 25 anos (88,7%), até 5 parceiros sexuais (93,4%), até 3 gestações (71,4%) e com resultado citopatológico dentro dos limites da normalidade (61,9%), entretanto sem significância estatística. Nos laudos citopatológicos, o HPV foi identificado em 40,3% (104/258) das mulheres com resultados dentro dos limites da normalidade.

Conclusão: Nossos resultados sugerem que o uso de anticoncepcionais orais e etilismo podem ser considerados como possíveis fatores de risco relacionados à oncogênese cervical. Com isso é necessário propor intervenções que visem a educação em saúde dessa população, ações de prevenção e detecção precoce.

Palavras-chave: Papillomaviridae; Saúde da Mulher; Biologia Celular; Teste Papanicolau; Neoplasias do Colo do Útero

¹**Departamento de Enfermagem, Universidade Federal de Alagoas, Arapiraca, Alagoas**

²**Departamento de Enfermagem, Faculdade UNIRB - Arapiraca, Laboratorio de Biologia Molecular e Expressão Gênica (LABMEG), Alagoas**

³**Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco**

Introdução

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer do colo do útero. Estima-se que 80% das pessoas que

possuem vida sexual ativa serão infectadas em algum momento da vida, uma ou múltiplas vezes¹. Este vírus infecta o epitélio humano, muitas vezes de forma transitória, podendo regredir entre um a dois anos após a exposição^{1,2}.

Fatores de risco associados à infecção persistente por algum tipo de HPV oncogênico, pode levar ao desenvolvimento de lesões pré-cancerígenas que se identificadas e tratadas adequadamente possibilita a prevenção da progressão para o câncer do colo do útero.³ Existem mais de 210 tipos de HPV reconhecidos⁴, onde pelo menos 13 são considerados oncogênicos e associados a lesões precursoras do câncer do colo do útero, e 40 tipos estão relacionados a verrugas genitais e cutâneas⁵.

O câncer do colo do útero é um dos tipos de câncer mais incidentes no mundo. Em 2012 foram estimados 527 mil casos novos. No cenário mundial é o quarto câncer mais incidente entre as mulheres. Na América Latina representa o segundo mais incidente e a segunda causa de morte⁶.

No Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer para o biênio de 2016/2017, são esperados 16.340 casos novos de câncer do colo do útero, ocupando a terceira posição entre os tipos de câncer mais comuns na população feminina e a quarta causa de morte de mulheres por câncer⁷. O cenário desta patologia por região continua preocupante, onde a incidência, sem considerar os tumores de pele não melanoma, na Região Norte (23,97/100 mil) é a maior do país. As Regiões Centro-Oeste (20,72/100 mil) e Nordeste (19,49/100 mil), seguem ocupando a segunda posição; a Região Sudeste (11,30/100 mil) a terceira; e, a Região Sul (15,17 /100 mil), a quarta posição⁷.

Além da infecção pelo Papilomavírus Humano, outros fatores estão relacionados com o desenvolvimento do câncer de colo do útero, como condições imunológicas, genéticas, comportamento sexual², a idade, o tabagismo, a iniciação sexual

precoce, a multiplicidade de parceiros sexuais, multiparidade e o uso de contraceptivos orais⁸. Considerando este contexto, percebe-se que a infecção pelo HPV é um fator necessário, que associado a outros fatores pode desenvolver esta neoplasia⁹.

Desta maneira, detectar a presença da infecção HPV e os fatores de risco associados para a susceptibilidade ao câncer de colo de útero pode proporcionar às mulheres prática clínica direcionada e prevenção desses agravos. Assim o objetivo deste estudo foi identificar a presença da infecção pelo HPV e os fatores de risco relacionados com a susceptibilidade ao câncer cervical em mulheres assintomáticas em uma região do Nordeste Brasileiro.

Material e Métodos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas sob parecer 931.700 e Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) sob registro 31450014.9.0000.5013 .

Sujeitos

Trata-se de um estudo descritivo e transversal de cunho quantitativo realizado com 428 usuárias durante a consulta ginecológica de enfermagem em Unidades Básicas de Saúde da Família, no município de Arapiraca, Alagoas, Brasil, entre novembro de 2014 e dezembro de 2015. A população do estudo foi composta pelas mulheres selecionadas de acordo com os seguintes critérios: busca ao serviço para a realização da colpocitologia oncológica, que tenha iniciado a vida sexual, maiores de 18 anos de idade, que não estivessem em período gravídico ou menstrual e que aceitaram participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: a não continuidade da paciente durante a consulta

ginecológica, histerectomizadas, menores de 18 anos e que não aceitaram participar da pesquisa. O instrumento utilizado para a coleta de dados foi um questionário semiestruturado de características sociodemográficas, história sexual, reprodutiva, histórico clínico, hábitos de tabagismo e etilismo.

Os laudos citopatológicos foram obtidos no Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO) que auxilia o Programa Nacional de Controle do Câncer e o Programa Viva mulher. Foram classificados de acordo com a Nomenclatura de Bethesda em sua última revisão, que detalha a nomenclatura descritiva dos achados da citologia ginecológica (NAYAR, 2015). No estudo foram considerados resultados normais aqueles que tiveram em sua descrição: dentro dos limites da normalidade e como alterados aqueles com: alterações benignas ou anormalidades de células epiteliais.

Detecção molecular do HPV

O material biológico coletado consistiu em amostra de células epiteliais da ectocérvice e endocérvice para colpocitologia oncótica e para diagnóstico molecular células da endocérvice.

As amostras foram processadas para extração do DNA usando o kit comercial PROMEGA. Para controle interno da reação foi realizada à amplificação por PCR com primers específico para o gene da β -actina humana usando o iniciador direto 5'-AGCGGGAAATCGTGCGTG - 3' e o iniciador reverso '5 - GGTGATGACCTGGCCGTC - 3') que amplifica uma região com um fragmento de 134 pb. As condições para a PCR foram desnaturação a 95 °C por 2 minutos; desnaturação em 40 ciclos a 95 °C por 1 minuto, 60 °C por 1 minuto, anelamento a 72 °C por 1 minuto; extensão a 72 °C por 5 minutos. Nos controles negativos foi utilizado água ultrapura.

A detecção do HPV foi realizada em duas etapas. A primeira foi por PCR usando com os primers MY09/MY11 5'CGTCCMAARGGAWACTGATC3' e 5'GCMCAGGGWCATAAYAATGG3', o qual amplifica um fragmento de 450 pb. O produto desta reação foi usado para a segunda etapa usando técnica nested - PCR e GP5+/GP6+ 5'TTTGTTACTCTGGTAGATAC3' e 5'GAAAATAAACTGTAAATCA3', amplificando um fragmento de 150 pb, ambos da região L1. O produto da reação de PCR foi visualizado em gel de agarose a 2% corado com Brometo de etídio, e posteriormente fotografado pelo aparelho L.Pix Transilluminator (Loccus Biotecnologia).

Análise estatística

O banco de dados, incluindo fatores sociodemográficos e comportamentais, foi analisado utilizando o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 22.0. As variáveis analisadas foram: etnia, idade, situação conjugal, escolaridade, renda familiar, idade da primeira relação sexual, número de parceiros, número gestações, período de realização do último exame preventivo, método contraceptivo atual, histórico de Infecção Sexualmente Transmissível (IST), hábito tabagista e etilista. A análise descritiva apresentou as distribuições das frequências, cálculo das estatísticas média e desvio-padrão. Foram calculados os odds ratio (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e o teste exato de Fisher foi utilizado, considerando que as diferenças foram estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

Resultados

Um total de 428 usuárias do SUS aceitaram participar deste estudo de idade média de 41 anos (DP: 13,69; mínima:18; máxima, 79); destas 39,2% (N=168) foram HPV positiva com média de idade de 45 anos (DP:14,39; mínima: 27; máxima: 55), com

25,6%(N=43) da população com menos de 29 anos; 27,4% (N=46) com idade entre 30-39 anos; 17,3% (N=29) entre 40-49 anos. Havia 8,3% e 2,4% de mulheres entre 60-69 anos e 70-79 anos. Do total de mulheres do estudo 60,8% (N=260) foram negativas para o HPV com idade média de 45 anos (DP16,85; mínima: 18; máxima:79).

Quanto à etnia os dois grupos apresentaram maioria de mulheres pardas com 61,9% entre as com HPV positivo e 65,4% com HPV negativo. A maioria das mulheres com resultado positivo para o HPV eram casadas, 44,6%(N=75). Em relação à escolaridade, a maioria cursou o ensino fundamental, com 47%(N=79) entre as que foram detectadas para o HPV e 50%(N=130) as que tinham resultado negativo. Quanto a renda inferior a dois salários mínimo, essa condição foi observada em 81%(N=136) das mulheres com resultado positivo para a infecção pelo HPV e 76,9%(N=200) das mulheres com HPV negativo. Sobre a realização do último exame de colpocitologia, a frequência de mulheres que realizou o exame a mais de um ano foi maior nas mulheres detectadas com HPV 51,8%(N=87) do que aquelas negativas para a infecção 46,2%(N=120). As características demográficas, sexuais e reprodutivas da amostra do estudo são mostradas na Tabela 1.

Após relacionar os cofatores com a presença da infecção pelo HPV (Tabela 2) foi observado uma associação do HPV com as seguintes variáveis: uso de anticoncepcional oral ($p<0,016$) e etilismo ($p<0,038$). A prevalência do HPV foi maior no grupo que relatou usar o anticoncepcional oral como método contraceptivo e naquelas que não possuíam hábitos etilistas. A associação entre os resultados para HPV e a idade mostrou maior frequência de HPV positivo nas mulheres com mais de 25 anos (88,7%). Houve maior prevalência do vírus HPV em mulheres que admitiram ter tido até 5 parceiros sexuais durante a vida (93,4%), até 3 gestações (71,4%) e com resultado citopatológico dentro dos limites da normalidade (61,9%), entretanto não houve significância estatística.

Através da relação entre a infecção pelo papilomavírus humano com os fatores de risco para o câncer do colo do útero foi possível verificar que a maioria das mulheres não era tabagista independente do resultado para infecção pelo HPV.

No que concerne aos laudos citopatológicos (Tabela 3), o HPV foi identificado em 40,3% (104/258) das mulheres com resultados dentro dos limites da normalidade e 37, 6% (64/170) das mulheres com algum tipo de alteração identificada. Os tipos de alterações encontradas foram inflamação em 39,7% (158/428), células escamosas atípicas de significado indeterminado – ASC-US em 2,1% (9/428), células glandulares atípicas - AGC em 0,5% (2/428) e células escamosas atípicas não excluindo lesão intraepitelial – ASC-H em 0,23% (1/428).

Discussão

A detecção da infecção por HPV em usuárias do SUS com técnicas mais sensíveis e específicas para complementar a citologia, pode proporcionar melhor triagem¹⁰. Em nosso estudo foi identificado 39,2% (N=168) positivos, uma frequência maior do que no estudo de Souza (2016)¹¹, em que 16,3% das mulheres estudadas testadas foram HPV positivas pelo método de PCR. Embora as estimativas variem por população, esforços têm sido realizados para conhecer a incidência deste vírus, considerando que o HPV é o que mais induz a novos cânceres na atualidade. Associado ao conhecimento de outros fatores de risco para o câncer, pode possibilitar acompanhamento atento de forma a melhorar a precisão diagnóstica e prevenção mais eficaz.

A distribuição etária demonstrou que a foi mais prevalente mulheres acima dos 25 anos (Tabela 2), inclusive naquelas com infecção cervical pelo HPV, pertencendo ao grupo de risco de incidência do câncer do colo do útero que é evidenciada em mulheres jovens entre 20-29 anos e com maior risco entre os 45-49 anos.¹²

Neste estudo a positividade do HPV evidenciou que a faixa etária maior de 25 anos também tem maior frequência, visto que nas mulheres abaixo de 30 anos, a maioria das infecções por HPV regride espontaneamente; entretanto, em mulheres acima de 40 anos, essa infecção pode se tornar persistente¹². Foi observado um baixo nível socioeconômico e de escolaridade tanto nas mulheres com detecção positiva para o HPV, quanto para aquelas com resultado negativo. As mulheres com baixo status socioeconômico tem risco aumentado para infecção cervical por HPV, atribuído por falta de triagem, tratamento de lesões pré-cancerígenas e conhecimento sobre a prevalência desta infecção¹³.

Houve um expressivo número de mulheres casadas portadoras da infecção pelo HPV (44.6%). Esse fato pode ser devido a exposição a doenças infecciosas pela relação sexual por não utilizarem métodos de barreira¹⁴.

O início precoce da vida sexual, maior número de parceiros, multiparidade e hábito tabagista não apresentou relação significativa com a detecção positiva do HPV. Alguns estudos também não verificaram essa associação^{15,16}. Entretanto em outras populações demonstram que os fatores comportamentais como múltiplos parceiros e início precoce da atividade sexual influenciam o risco de infecção pelo HPV^{17,18}, visto que aumentam a probabilidade de encontrar um parceiro infectado. A multiparidade também está associada a infecção pelo HPV devido a mudanças hormonais induzidas pela gravidez facilitando a direta exposição do vírus e outros cofatores¹⁹. O tabagismo vem sendo considerado como um dos fatores de risco para o câncer cervical, pois interfere na prevalência da infecção pelo HPV²⁰.

Sobre o uso de anticoncepcionais orais, a frequência foi maior naquelas que afirmaram utilizá-lo como método contraceptivo. Estudos afirmam que os contraceptivos orais podem atuar como um importante co-fator no risco de câncer do colo do útero em mulheres com positividade para o HPV cervical²¹. Os hormônios presentes nos

contraceptivos orais podem alterar a susceptibilidade das células cervicais à infecção, afetando sua capacidade de combater a infecção ou facilitar a infecção pelo HPV causando alterações que progridem para o câncer cervical²².

A detecção do HPV em mulheres com resultados citopatológicos dentro dos limites da normalidade foi de 40,3% (104/258). Em nosso estudo a prevalência do HPV foi maior que a encontrada por Vieira et al.²³, com estudantes universitárias da região norte do Brasil, em que a prevalência do HPV em mulheres com citologia normal foi de 23,4% (53/227).

A prevalência geral de infecção do colo do útero pelo HPV em citologias normais em meta-análises, mostraram prevalências estimadas entre 8,4% e 29%^{24,25}. A presença do HPV em mulheres com citologia dentro dos limites da normalidade sugere latência clínica e pode evoluir para clearance espontâneo ou dependendo dos fatores de risco em que será exposta, desenvolver lesões neoplásicas no colo do útero²⁶.

Dentre as alterações celulares benignas, a inflamação foi o achado mais frequente dos exames citopatológicos, corroborando com outros estudos^{27,28}. Esse processo inflamatório prejudica a qualidade da amostra, por isso é necessário realizar o tratamento para diminuir o risco de insatisfatoriedade da lâmina²⁹. Processos inflamatórios no colo do útero atuam na zona de transformação, estimulando o desenvolvimento da metaplasia escamosa, favorecendo à oncogênese cervical, pois estas células são mais permissivas à infecção por HPV e a sua replicação^{30,31}.

O resultado de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) é uma expressão de incerteza diagnóstica entre o normal e Lesão intraepitelial de baixo grau³² e ASC-H são Atipias de significado indeterminado em células escamosas, sugestivas, mas não diagnósticas de Lesão intraepitelial de alto grau³³. Em nosso estudo também foram identificadas essas atipias, que em sua maioria são passageiras, contudo

algumas podem indicar uma condição pré-maligna ou mais raramente um câncer invasivo³⁴. A atipia celular de células glandulares foi frequente em 0,5% da população, o que corrobora com estudos, em que a incidência varia entre 0,1% a 0,8%³⁵. A constatação dessa atipia é importante, pois o número de casos associados a lesões pré-malignas e câncer cervical são maiores do que para ASC-US³⁶.

O rastreamento da infecção cervical por HPV é um importante achado diagnóstico, que associado a identificação de outros fatores de risco para uma determinada população, pode proporcionar medidas preventivas mais eficazes e consequente interromper desenvolvimento do câncer do colo do útero. Rastreamentos mais eficazes com técnicas de detecção mais sensíveis, menos susceptíveis a erros devido a subjetividade da análise, seriam ferramentas mais efetivas para reduzir a alta incidência potencializando tratamentos precoces, reduzindo o desenvolvimento de novos casos da neoplasia cervical.

Conclusão

Neste estudo, nós identificamos 39,2% das mulheres apresentaram infecção por HPV. Interessantemente, uma alta frequência de mulheres infectadas apresentou resultado do exame citopatológico dentro dos limites da normalidade, sugerindo latência clínica. Assim a realização de um estudo de coorte prospectivo com essa população contribuiria para uma melhor análise dos cofatores para o desenvolvimento da infecção pelo HPV. As variáveis que apresentaram relação para com o HPV positivo e consequente fator de risco para o desenvolvimento do câncer de colo do útero foram: etilismo e uso de anticoncepcionais orais.

Esta pesquisa favorece a uma assistência à mulher direcionada a prevenção desses agravos, a sensibilização da população quanto à necessidade de mudança de

comportamento e fortalecimento do conhecimento sobre prevenção e rastreamento do câncer do colo uterino.

É necessário observar que a inserção da identificação do HPV na rotina do SUS proporcionaria melhor rastreamento das mulheres que estão sob maior risco para o desenvolvimento do câncer do colo do útero. O estudo reforça o importante papel da detecção do HPV e dos fatores de risco relacionados a susceptibilidade a oncogênese cervical, sugerindo que esse tipo de câncer poderia ser potencialmente prevenível, visto que os fatores de risco são em sua maioria controláveis, sendo necessário assim propor intervenções que visem a educação em saúde dessa população, ações de prevenção e detecção precoce com o auxílio de detecção molecular.

O rastreamento do vírus HPV é importante para impedir o ciclo de evolução da infecção e consequente desenvolvimento do câncer do colo do útero e mesmo diante do sistema de rastreamento para a patologia, a incidência ainda é alta, por isso a detecção precoce potencializa a cura, evitando o desenvolvimento de novos casos da neoplasia cervical.

Agradecimentos

Agradecemos aos colaboradores do projeto “Ações Integradas em Saúde do Adulto: com foco em Vigilância em Saúde e Doenças Sexualmente Transmissíveis”, aos funcionários das Unidades Básicas de Saúde, a Secretaria Municipal de Saúde e a Prefeitura de Arapiraca.

Declaração de divulgação

Não existem interesses financeiros concorrentes

Referências

1. WHO: World Health Organization. WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. Washington, DC, 2013.
2. International Agency of Research on Cancer (IARC). Working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Human papillomaviruses. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 90, 2007.
3. WHO: World Health Organization. Human Papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Fact sheet. 2016.
4. Bzhalava, D. Human papillomavirus reference clones. Internacional Human Papillomavirus Reference Center, 2016.
5. Brasil. Informe técnico da vacina papilomavírus humano, 6, 11, 16, 18 (Recombinante) 2015. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação-geral do Programa Nacional de Imunizações. Brasília, 2015.
6. Ferlay, J. Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International journal of cancer**, Genève, 2015.
7. Inca. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2015.
8. Wong HYM, Loke AY, Chan NH. Risk factors for cervical abnormalities among Hong Kong Chinese women: a large-scale community-based cervical screening program. **Journal of Women's Health**. 2011
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Guia prático sobre o HPV: perguntas e respostas. Brasília; Ministério da Saúde; 2014. 42 p.
10. Kenne EL, Gassen M, Santos CE, Reis LN, Bullé DJ, Renner JDP. Diagnóstico molecular de HPV em amostras cérvicovaginais de mulheres que realizam o papanicolaou. **Cinergis** 2014.
11. Souza NCC. Identificação da prevalência de variantes de papilomavírus humano (HPV) no estado de Alagoas e desenvolvimento de “kit” de detecção e tipificação em amostra biológica (Tese). Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. RENORBIO. Maceió, 2016
12. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2011
13. Silva MAS, Teixeira EMB, Ferrari RAP, Cestari EWC, Cardelli AAM. Fatores relacionados a não adesão à realização do exame de Papanicolaou. *Rev Rene*. 2015 jul-ago; 16(4):532-9

14. Chiconela FV, Chidassicua JB. Conhecimentos e atitudes das mulheres em relação ao exame preventivo do câncer do colo uterino. **Rev. Eletr. Enf.** [Internet]. 2017.
15. Fedrizzi EN, Schlup CG, Menezes ME, Ocampos M. Infecção pelo papilomavírus humano (HPV) em mulheres de Florianópolis, Santa Catarina. **J Bras Doenças Sex Transm.** 2008;20(2):73-9.
16. Fedrizzi, EN. Epidemiologia da infecção genital pelo HPV. **Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior**; 1(1):3-8 Vol 1, 2011
17. Schiffman M, Wentzensen N. Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(4):553– 60.
18. [Liu ZC](#), [Liu WD](#), [Liu YH](#), [Ye XH](#), [Chen SD](#). Multiple Sexual Partners as a Potential Independent Risk Factor for Cervical Cancer: a Meta-analysis of Epidemiological Studies. **[Asian Pac J Cancer Prev.](#)** 2015
19. Jensen KE, Schmiedel S, Norrild B, et al. Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: a 13-year follow-up. **Br J Cancer** 2013
20. [Mzarico E](#), [Gómez-Roig MD](#), [Guirado L](#), [Lorente N](#), [Gonzalez-Bosquet E](#). Relationship between smoking, HPV infection, and risk of Cervical cancer. **[Eur J Gynaecol Oncol.](#)** 2015
21. Ghanem KG, Datta SD, Unger ER, et al. The association of current hormonal contraceptive use with type-specific HPV detection. *Sex Transm Infect.* 2011.
22. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans** 2007; 91:74–84
23. Vieira R.C; et al. Prevalence of type-specific HPV among female university students from northern Brazil. **Infect Agent Cancer.** 2015
24. Jalilvand S, Shoja Z, Nourijelyani K, Tohidi HR, Hamkar R. Meta-analysis of type-specific human papillomavirus prevalence in Iranian women with normal cytology, precancerous cervical lesions and invasive cervical cancer: Implications for screening and vaccination. **Journal of Medical Virology**, 2015.
25. Ogembo RK, Gona PN, Seymour AJ, et al. Prevalence of Human Papillomavirus Genotypes among African Women with Normal Cervical Cytology and Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLOS ONE**, 2015.
26. Noronha VL, Noronha B, Carmona B. et al. Papilomavírus Humano (HPV) em mulheres com citologia oncótica dentro dos limites da normalidade. **J bras Doenças Sex Transm** 17(1): 49-55, 2005

27. Rodrigues MP, Bringel APV, Vidal ECF. Alterações celulares em laudos de papanicolaou de uma estratégia de saúde da família. **Revista de Enfermagem UFPE**, 2013.
28. Silva DSM, Silva AMN, Brito LMO, Gomes SRL, Nascimento MDSB, Chein MBC. Rastreamento do câncer do colo do útero no Estado do Maranhão, Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, 2014.
29. Gusso G, Lopes JMC (org). Tratado de Medicina de Família e Comunidade: Princípios, Formação e Prática I e II. Artmed, 2012.
30. Oliveira MV, Almeida MC. Prevalência de citologia inflamatória cervical em mulheres atendidas pelo laboratório de citologia da Fundação de Saúde de Vitória da Conquista: achados citológicos e agentes causais. **C&D-Revista Eletrônica da Fainor**, Vitória da Conquista, 2014
31. Ferraz LC, Santos ABR, Discacciati, MG. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: Seleção de marcadores biológicos. **Journal Health Sci Inst.**, São Paulo, v.30, n.2, p.107-111, 2012.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica. Controle dos cânceres do colo do útero e da mama. 2ª. ed., n.13 Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013
33. Selvaggi, S. Clinical Significance of Atypical Squamous Cells Cannot Exclude High Grade Squamous Intraepithelial Lesion With Histologic Correlation: A 9-Year Experience. **Diagnostic Cytopathology**, v. 41, n. 11, 2013.
34. Lee H, Lee E. HPV Infection and p16 Promoter Methylation as Predictors of ASC-US/LSIL Progression. **Cancer Cytopathology**, 2016
35. Damascena AM. Mortalidade por câncer de útero e rastreamento das alterações citológicas cervicais no Piauí. Dissertação (Mestrado). Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2015.
36. Wang J, Andrae B, Sundstrom K, et al. Risk of invasive cervical cancer after atypical glandular cells in cervical screening: nationwide cohort study. **British Medical Journal BMJ**, 2016.

Autor correspondente

Karol Fireman de Farias

Departamento de Enfermagem - Universidade Federal de Alagoas, Arapiraca, Alagoas,
Brasil

Avenida Manoel Severino Barbosa - Bom Sucesso, Arapiraca - AL, 57309-005

Tabelas**TABELA 1** – Características Sociodemográficas de mulheres assintomáticas no nordeste brasileiro. Arapiraca/AL/Brasil, 2017

Categoria	HPV + N (%)	HPV – N (%)
Faixa Etária		
Até 29 anos	43 (25,6%)	52 (20%)
30 a 39 anos	46 (27,4%)	79 (30,4%)
40 a 49 anos	29 (17,3%)	56 (21,5%)
50 a 59 anos	32 (19%)	47 (18,1%)
60 a 69 anos	14 (8,3%)	18 (6,9%)
70 a 79 anos	4 (2,4%)	6 (2,3%)
Desvio Padrão		
Mínimo	18	18
Máximo	79	79
Etnia		
Branca	49 (29,1%)	72 (27,7%)
Parda	104 (61,9%)	170 (65,4%)
Preta	9 (5,4%)	13 (5%)

Amarela	6 (3,6%)	4 (1,5%)
Indígena	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Situação Conjugal		
Solteira	37 (22%)	37 (14,2%)
Casada	75 (44,6%)	151 (58,1%)
Viúva	15 (8,9%)	17 (6,5%)
Separada	15 (8,9%)	24 (9,2%)
União Consensual	26 (15,5%)	31 (11,9%)
Escolaridade		
Nenhuma	10 (6 %)	12 (4,6%)
NS/Recusa	1 (0,6%)	1 (0,4%)
Ensino Fundamental	79 (47%)	130 (50%)
Ensino Médio	65 (38,7)	78 (30%)
Ensino Superior	13 (7,7%)	39 (15%)
Renda		
Não tenho renda	17 (10,1%)	26 (10%)
Menor de 1 S.M	49 (29,2%)	58 (22,3%)
De 1 a menos de 2 S.M	70 (41,7%)	116 (44,6%)

De 2 a menos de 3 S. M	20 (11,9%)	35 (13,5%)
De 3 a menos de 5 S.M	10 (6%)	14 (5,4%)
De 5 a menos de 10 S.M	2 (1,2%)	5 (1,9%)
NS/Recusa	0 (0.0%)	6 (2,3%)

Realização do último exame preventivo

1 ano ou menos	64 (38,1%)	103 (39,6%)
Mais de 1 ano	87 (51, 8%)	120 (46,2%)
Nunca	12 (7,1%)	18 (6,9%)
Não sabe	5 (3%)	19 (7,3%)

Histórico de IST

Sim	11 (6,5%)	13 (5%)
Não	157(93,5%)	247(97%)
Total	168 (100%)	260 (100%)

*S.M: Salário Mínimo

Fonte: Autor da Pesquisa, 2017

TABELA 2 – Infecção pelo Papilomavírus Humano e os fatores de risco para o câncer de colo de útero em mulheres assintomáticas no nordeste brasileiro. Arapiraca/AL/Brasil, 2017.

Variável	HPV+	HPV-	OR (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
----------	------	------	-------------	-------------------

	N	N		
Idade				
Menos de 25	19	21	1.45 (0.75 – 2.78)	0.308
Mais de 25	149	239		
Primeira Relação Sexual				
(anos)				
Menor de 15	33	41	1,31 (0,79 – 2,17)	0,360
Maior de 15	135	219		
Número de Parceiros				
Até 5	157	243	1,00 (0,46 – 2,19)	1,000
Mais de 5	11	17		
Uso de Anticoncepcional				
Oral				
Sim	37	33	1,94 (1,15 – 3,26)	0,016
Não	131	227		
Tabagismo				
Sim	23	25	1,49 (0,82 – 2, 72)	0,211
Não	145	235		
Etilismo				

Sim	59	66	1,59 (1,04 – 2,43)	0,038
Não	109	194		

Resultado Citopatológico

Normal	164	253	1,13 (0,33 – 3,94)	1,000
Alterado	4	7		

Fonte: Dados da pesquisa, 2017

TABELA 3– Laudos Citopatológicos de mulheres assintomáticas de acordo com o tipo de alteração encontrada.

Tipo de Alteração	N (%)
Inflamação	158 (36,9%)
ASC-US	9 (2,1%)
AGC-US	2 (0,5%)
ASC-H	1 (0,2%)
Total	170 (39,7%)

Fonte: Dados da pesquisa, 2017

APÊNDICE C - Artigo 3 – NÃO SUBMETIDO
PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DE APLICATIVOS MÓVEIS PARA
MONITORAMENTO DE SAÚDE DA MULHER



**PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DE APLICATIVOS MÓVEIS PARA
MONITORAMENTO DE SAÚDE DA MULHER**

**TECHNOLOGICAL PROSPECTION OF MOBILE APPLICATIONS FOR WOMEN'S
HEALTH MONITORING**

Karol Fireman de Farias¹; Renan Macêdo da Silva²; Denise Macêdo da Silva³; Adriely Ferreira da Silva⁴; Elthon Alex da Silva Oliveira⁵; Tatiane Luciano Balliano⁶; Cristiane Araújo Nascimento⁷; Guilherme Benjamin Brandão Pitta⁸; Danyelly Bruneka Gondim Martins⁹; Elaine Virgínia Martins de Souza Figueiredo¹⁰; José Luiz de Lima Filho¹¹

¹Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – RENORBIO/UFPE

Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife/PE – Brasil

kfireman@gmail.com

²Universidade Federal de Alagoas – UFAL – Arapiraca/AL – Brasil

renan.macedo50@hotmail.com

³Universidade Federal de Alagoas – UFAL – Arapiraca/AL – Brasil

denise.macedo15@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Alagoas – UFAL – Arapiraca/AL – Brasil

adrielyferreirasilva@gmail.com

⁵Universidade Federal de Alagoas – UFAL – Arapiraca/AL – Brasil

el7hon@gmail.com

⁶Programa de Pós-graduação em Química e Biotecnologia – PPGQB/UFAL

Universidade Federal de Alagoas – UFAL – Maceió/AL – Brasil

tlb@qui.ufal.br

⁷Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – RENORBIO/UFAL

Universidade Federal de Alagoas – UFAL – Arapiraca/AL – Brasil

crisnasci@arapiraca.ufal.br

⁸Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – RENORBIO/UFAL

Universidade Federal de Alagoas – UFAL – Arapiraca/AL – Brasil

guilhermebbpitta@gmail.com

⁹Departamento de Bioquímica – UFPE

Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife/PE – Brasil

bruneska@prospecmol.org

¹⁰Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – PPGCS/UFAL

Universidade Federal de Alagoas – UFAL – Maceió/AL – Brasil

elainevms@yahoo.com.br

¹¹Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami – LIKA/UFPE

Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife/PE, Brasil

joseluz60@gmail.com

Resumo

As doenças ginecológicas causam impactos físicos, psicológicos, sexuais e reprodutivos na saúde da mulher. Estudos sugerem que a falta de acesso a informações e cuidados padrão são fatores de risco que podem contribuir para o desenvolvimento de desordens de cunho ginecológico na saúde das mulheres. Diante desse contexto, os sistemas m-Health propõem cuidados de saúde aos pacientes nos mais variados locais e horários. O presente estudo trata-se de uma prospecção tecnológica realizada utilizando metodologia sistemática. A busca eletrônica foi conduzida nos seguintes bancos de patentes: World Intellectual Property Organization (WIPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO), European Patent Office (EPO), Google Patents e Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). As pesquisas nas bases de dados por meio das palavras-chave resultaram em 402 patentes, destas, 95 eram duplicadas. Com a retirada das duplicatas restaram 307 patentes. Em seguida foram analisados os títulos e resumos das patentes, sendo excluídas 179, obedecendo aos critérios de exclusão, resultando assim em 128 patentes. Nesta prospecção tecnológica foram apresentados aplicativos móveis referentes à saúde em geral. Não foram encontradas patentes de aplicativos móveis relacionadas ao monitoramento da saúde da mulher. Portanto, identificou-se a necessidade de desenvolvimento de aplicativos móveis de monitoramento nesta área, para oferta de suporte ao paciente, assim como a necessidade de proteção dos produtos obtidos.

Palavras-chave: aplicativo móvel; saúde da mulher; monitoramento de saúde; inovação e tecnologia.

Abstract

Gynecological diseases cause physical, psychological, sexual and reproductive impacts on women's health. Studies suggest that lack of access to information and standard care are risk factors that may contribute to the development of gynecological disorders in women's health. Given this context, m-Health systems offer healthcare to patients in a variety of places and at different times. The present study deals with a technological prospection using a systematic methodology. The electronic search was conducted in the following patent banks: World Intellectual Property Organization (WIPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO), European Patent Office (EPO), Google Patents and National Institute of Industrial Property (INPI). Searches in databases using keywords resulted in 402 patents, of which 95 were duplicates. With the withdrawal of the duplicates there were 307 patents remaining. Next, the titles and abstracts of the patents were analyzed, being excluded 179, obeying the exclusion criteria, resulting in 128 patents. In this technology survey, mobile applications related to health in general were presented. No patents for mobile applications related to women's health monitoring were found. Therefore, it was identified the need to develop mobile monitoring applications in this area, to offer patient support, as well as the need to protect the products obtained.

Key-words: mobile app; women's health; health monitoring; innovation and technology.

1. Introdução

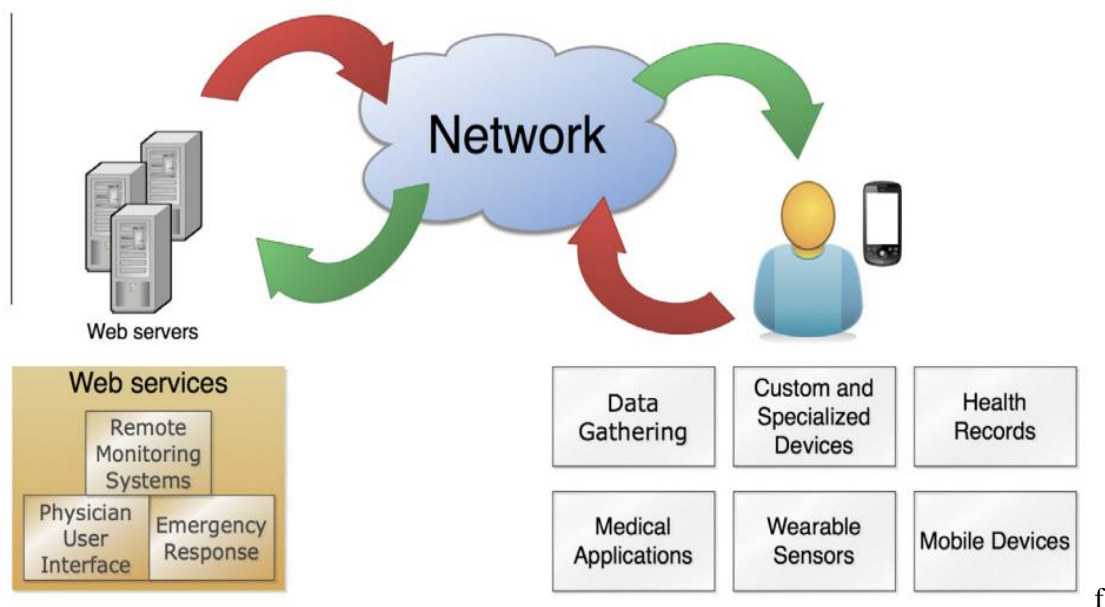
As doenças ginecológicas causam impactos físicos, psicológicos, sexuais e reprodutivos na saúde da mulher (MILLER, 2017). Algumas dessas doenças, como o câncer de ovário, colo do útero e mama apresentam altas taxas de mortalidade (SIEGEL, NAISHADHAM & JEMAL, 2013; COLLINS et al., 2014). Estudos sugerem que a falta de acesso a informações e cuidados padrão são fatores de risco que podem contribuir para o desenvolvimento de desordens de cunho ginecológico na saúde das mulheres (PARHAM et al., 1997). A redução na prevalência dos fatores de risco através de avanços na disseminação de informações sobre prevenção, incidência, tratamento e mortalidade são grandes aliados no combate às doenças ginecológicas (WARD et al, 2004; GEHLERT & COLDITZ, 2011; KROK-SCHOEN, 2016).

Para abordar o avanço na atenção a saúde da mulher na esfera tecnológica, é importante ressaltar que a informática no campo da saúde destaca-se pelo seu rápido avanço, potencial impacto e caráter multidisciplinar, promovendo melhorias progressivas na qualidade de vida e cuidados prestados aos pacientes, através da aquisição, disseminação, uso e armazenamento de informações sobre a saúde humana (HERLAND, KHOSHGOFTAAR & WALD, 2014;

FANG et al. 2016; ADIBI, 2015). Com base nesse contexto, e considerando-se que a prevenção é o instrumento mais acessível e econômico para reduzir as doenças relacionadas à saúde da mulher, é fundamental atentar-se para o uso de aplicativos móveis na promoção da saúde, prevenção de doenças e complicações em diversos contextos, por esta forma atendendo às demandas da população (OERTELT-PRIGIONE, 2017; STOYANOV et al. 2015; MILLER et al, 2015).

Os dispositivos móveis foram introduzidos na telemedicina na década de 90, possibilitando a troca de informações médicas conhecidas como *Electronic Health Records* (EHRs) com o intuito de melhorar o estado de saúde dos pacientes através de comunicações eletrônicas (EICHELBERG et al, 2006, apud SILVA et al, 2015). O transporte de dados através das redes móveis 3G e 4G despertou o interesse de pesquisadores e empresários, visto que esses sistemas aliados a dispositivos móveis inteligentes permitem a criação de eficientes e inovadoras soluções de saúde móvel (*m-Health*) (SILVA et al, 2015). Os sistemas *m-Health* propõem cuidados de saúde aos pacientes nos mais variados locais e horários, por meio de sua típica arquitetura faz uso da internet e serviços da *web* para promover a troca de informações entre profissionais de saúde e pacientes (Figura 1) (TACHAKRA et al, 2003, apud SILVA et al, 2015).

Figura 1- Ilustração de uma arquitetura típica dos serviços *m-Health*



Fonte: SILVA et al (2015).

Com base na premissa que, estudos de registros de patentes têm a influência de ponderar a existência de lacunas ou saturação em relação a produtos existentes no mercado (NUNES, 2013,

apud SILVA et al, 2014), identificou-se a necessidade de realização deste estudo, cujo objetivo foi realizar um estudo de prospecção tecnológica para avaliar as tendências de patenteamento de aplicativos móveis para monitoramento de saúde da mulher.

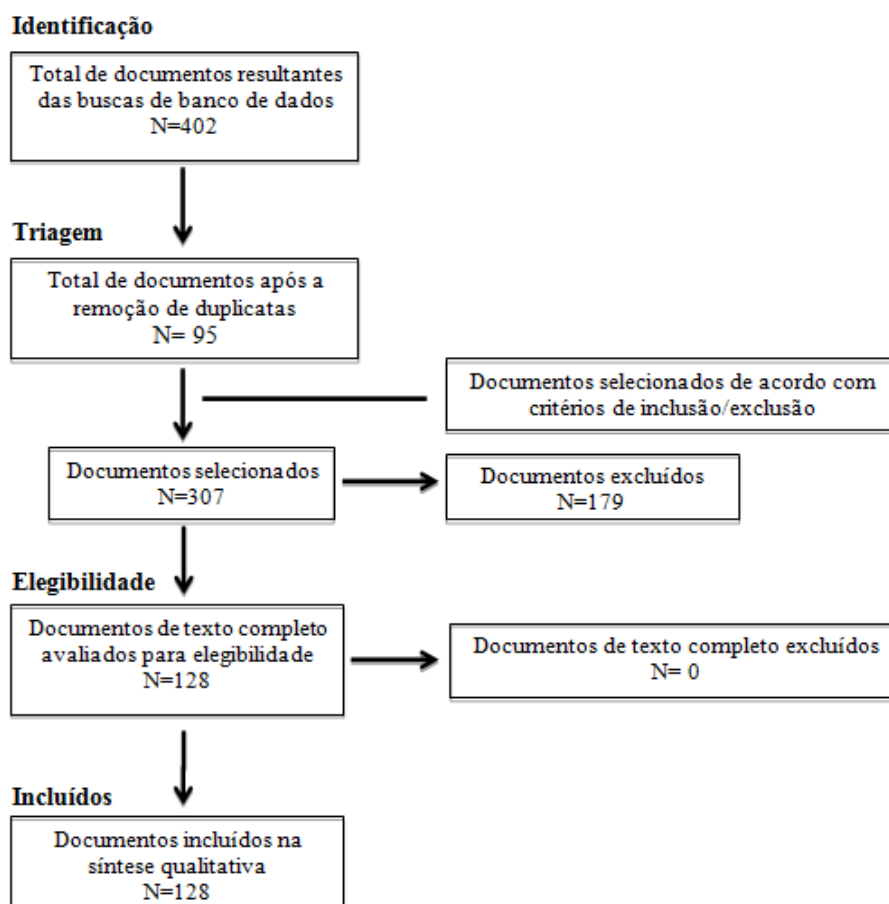
2. Metodologia

Trata-se de uma prospecção tecnológica realizada utilizando metodologia sistemática. A busca eletrônica foi conduzida nos seguintes bancos de patentes: *World Intellectual Property Organization* (WIPO), *United States Patent and Trademark Office* (USPTO), *European Patent Office* (EPO), *Google Patents* e Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). Os *strings* utilizados nos processos de busca, em inglês e sua correspondência em português foram: “*Mobile Application Health*”, “*Mobile App Health*”, “*App Health*”, “*Mobile Woman Health Application*”, “*Movable Application of the Single Health System*”, “*Mobile Cervical Cancer Prevention Application*”, “*Mobile Cancer Prevention Application*” e “*Mobile application for prevention of sexually transmitted diseases*”. Para captura da “literatura cinza” os respectivos termos em inglês e português foram utilizados em buscas na *PlayStore*. Não houve restrição em relação à linguagem ou data de publicação das patentes incluídas.

Inicialmente, foram contabilizadas todas as patentes que tratavam da temática de forma geral. Após análise quanto aos títulos e resumos foi realizada a pré-seleção e por fim, após avaliação, foram quantificadas e analisadas integralmente apenas aquelas pertinentes ao tema da pesquisa. A extração de dados foi composta por informações ano de depósito, país de depósito, tipo de publicação, área da saúde a que a patente pertence e Classificação Internacional de Patentes (CIP). Os critérios de exclusão foram: a) Patentes que não tratavam da temática, patentes duplicadas e b) patentes voltadas para a saúde de animais. A última estratégia de busca foi realizada em 04 de Fevereiro de 2017.

Os dados foram tabulados e organizados nos *softwares Microsoft Excel 2010* e *Microsoft Word 2010*. Para a construção de gráficos e figuras empregou-se o *GraphPad Prism version 7.00*, *CmapTools version 5.00* e *Microsoft Excel 2010*.

Figura 2 - Metodologia utilizada para seleção de patentes



Fonte: Autoria própria (2017).

3. Resultados e Discussão

As pesquisas nas bases de dados por meio das palavras-chave resultaram em 402 patentes, destas, 95 eram duplicadas. Com a retirada das duplicações restaram 307 patentes. Em seguida, foram analisados os títulos e resumos das patentes, sendo excluídas 179, obedecendo aos critérios de exclusão, resultando assim em 128 patentes (Figura 1). A tabela 1 apresenta as palavras-chave em inglês utilizadas nas buscas de patentes e os respectivos números de documentos encontrados. Os termos em português foram utilizados nas buscas na base de dados do Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), onde não foi encontrado nenhum resultado.

Tabela 1 - Número de patentes e documentos encontrados segundo as palavras-chave em inglês por base de dados

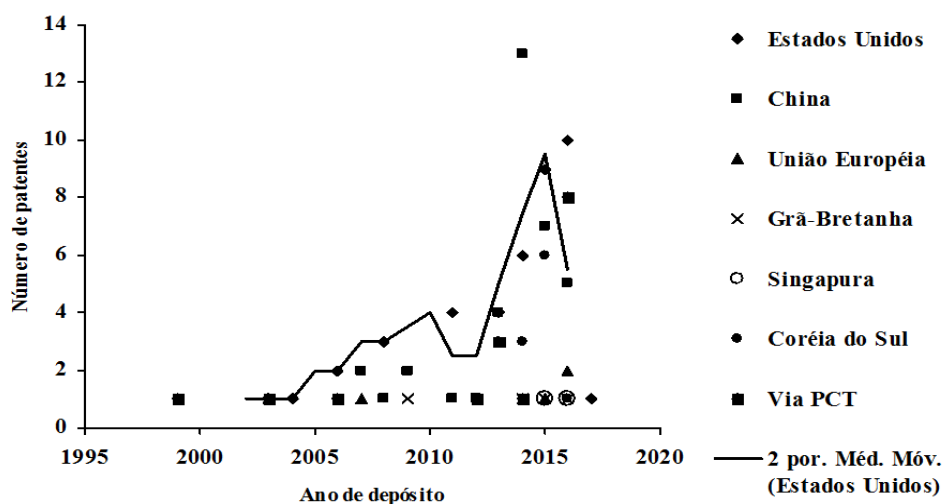
Palavras-chave	Bases de dados
----------------	----------------

	INPI	WIPO	EPO	USPTO	Google Patents	Derwent
“Mobile Application Health”	-	287	0	0	6	0
“Mobile App Health”	-	30	0	0	1	0
“App Health”	-	0	1	19	64	1
“Mobile Woman Health Application”	-	0	0	0	0	0
“Movable Application of the Single Health System”	-	0	0	0	0	0
“Mobile Cervical Cancer Prevention Application”	-	0	0	0	0	0
“Mobile Cancer Prevention Application”	-	0	0	0	0	0
“Mobile application for prevention of sexually transmitted diseases”	-	0	0	0	0	0

Fonte: Autoria própria (2017).

Os Estados Unidos e a China apresentaram o maior número de patentes publicadas entre os anos de 1999 a 2017, obtendo-se resultado de 51 e 36 patentes, respectivamente. Posteriormente, apresentaram-se Coreia do Sul (N=14), União Europeia (N=5), Grã-Bretanha (N=4) e Singapura (N=2). Dentre o total de patentes encontradas, 16 foram depositadas através da Organização Mundial da Propriedade Intelectual (WO), por intermédio do *Patent Cooperation Treaty* (PCT) (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Distribuição geográfica segundo o ano publicação

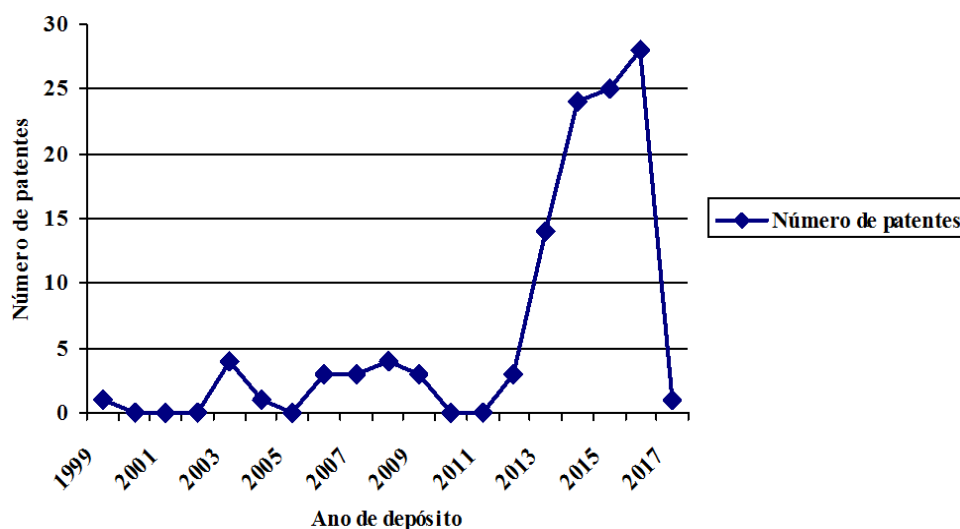


Fonte: Autoria própria (2017).

A primeira patente de aplicativo móvel identificada neste estudo foi depositada no ano de 1999, pertencente à categoria equipamentos ou métodos de computação digital ou de processamento de dados, especialmente adaptados para aplicações específicas (G06F 19/00), inventada por DEAN, Alan Hoyt, de titularidade do *Southern Research Institute*. O aumento expressivo no número de depósitos de patentes de aplicativos móveis pode-se justificar através do crescente número de vendas de *smartphones* nos últimos anos, quebrando-se a limitação da mobilidade.

A partir da análise dos dados identificou-se que o ano de 2016 apresentou o maior número de patentes publicadas, com 28 depósitos. Seguido pelos anos de 2015 (N=25), 2014 (N=24) e 2013 (N=14). Sendo possível, observar um decréscimo no número de publicações entre os anos de 2011 a 1999. O menor número de patentes foi registrado nos anos de 2017, 2004 e 1999, ambos respectivamente com registro de 01 depósito de patente (Gráfico 2). O baixo número de patentes identificadas no ano de 2017, pode ser justificado pelo período de sigilo de 18 meses.

Gráfico 2 - Evolução anual de depósitos de patentes entre 1999 e 2017

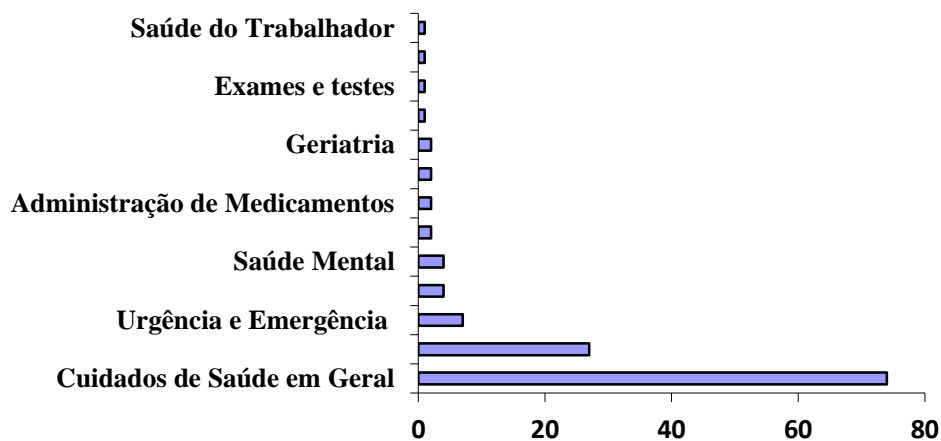


Fonte: Autoria própria (2017).

Durante a análise sistemática dos documentos de patentes encontrados por meio da estratégia de busca, foi possível identificar as áreas da saúde que as patentes são pertencentes. Destacando-se, patentes de aplicativos móveis nas áreas de Cuidados de saúde em geral (N=74), Gestão em Saúde (N=27) e Urgência e Emergência (N=7). Com menor número de patentes foram observadas as áreas da saúde com foco em Cardiologia (N=4), Saúde Mental (N=4), Saúde da Criança (N=2), Administração de medicamentos (N=2), Dermatologia (N=2), Geriatria (N=2),

Oftalmologia (N=1), Exames e testes (N=1), Neurologia (N=1) e Saúde do Trabalhador (N=1) (Gráfico 3).

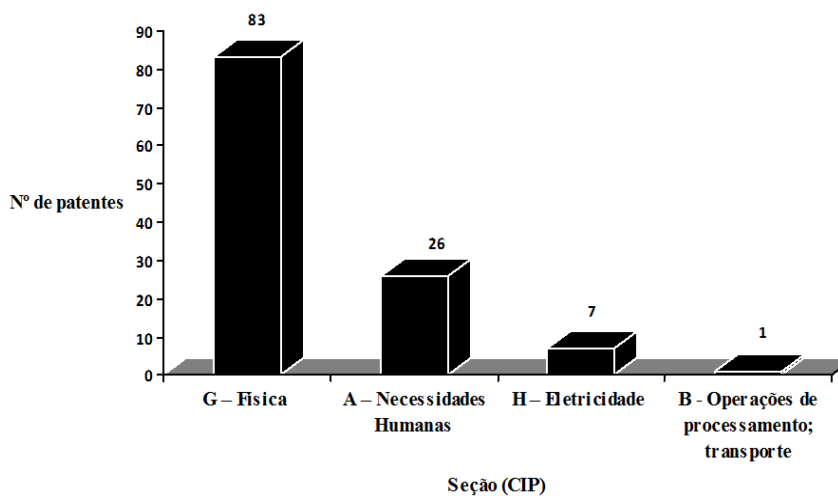
Gráfico 3 - Número de patentes de acordo com a área da saúde



Fonte: Autoria própria (2017).

Durante a avaliação das patentes conforme a Classificação Internacional de Patentes (CIP) constatou-se que a seção G – Física (N=83) apresentou-se mais frequente em relação as pertencentes as seções A – Necessidades Humanas (N=26) e H – Eletricidade (N=7), sendo a seção B - Operações de processamento; transporte (N=1) menos frequente (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Distribuição das patentes segundo seção da Classificação Internacional de Patentes (CIP)



Fonte: Autoria própria (2017)

Em relação às subseções, as patentes estavam divididas em 08 subseções: G06 - Cômputo; Cálculo; Contagem (N=74), A61 - Ciência médica ou veterinária; Higiene (N=24), H04 - Técnica de comunicação elétrica (N=7), G09 - Educação; Criptografia; Apresentação visual; Anúncios; Logotipos (N=3), G08 - Sinalização (N=3), G01 - Medição; Teste (N=2), A63 - Esportes; Jogos; Recreação (N=2) e B01 - Processos ou aparelhos físicos ou químicos em geral (N=1) (Tabela 2). Dentre os depósitos analisados, observou-se que grande maioria das patentes estavam alocadas em mais de uma seção e subseção.

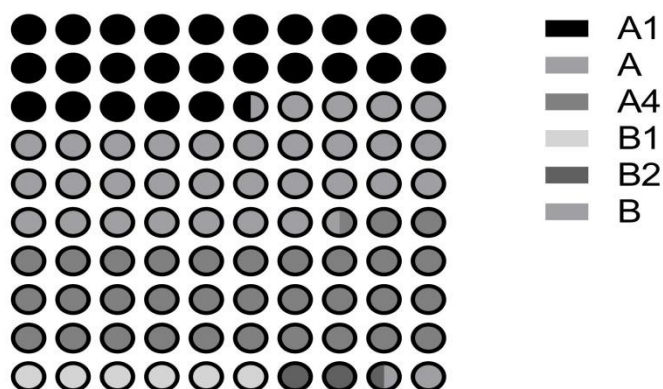
Tabela 2 – Distribuição das patentes segundo subseção da Classificação Internacional de Patentes (CIP)

CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE PATENTES (CIP)	
Subseção (CIP)	Nº de patentes
G06 - Cômputo; Cálculo; Contagem	74
A61 - Ciência médica ou veterinária; Higiene	24
H04 - Técnica de comunicação elétrica	07
G09 - Educação; Criptografia; Apresentação visual; Anúncios; Logotipos	03
G08 – Sinalização	08
G01 - Medição; Teste	02
A63 - Esportes; Jogos; Recreação	02
B01 - Processos ou aparelhos físicos ou químicos em geral	01

Fonte: Autoria própria (2017).

Ao analisar o *status* legal das patentes foram observados que até o presente momento apenas três patentes eram concedidas, com datas de concessão referentes aos anos de 1999, 2003 e 2011. As áreas da saúde abordadas foram Cuidados de Saúde em Geral (N=2) e Gestão em Saúde (N=1). Estavam envolvidos no processo de patenteamento o *Southern Research Institute* e *Health Hero Network, Inc.* Apenas uma patente apresentava o inventor como titular.

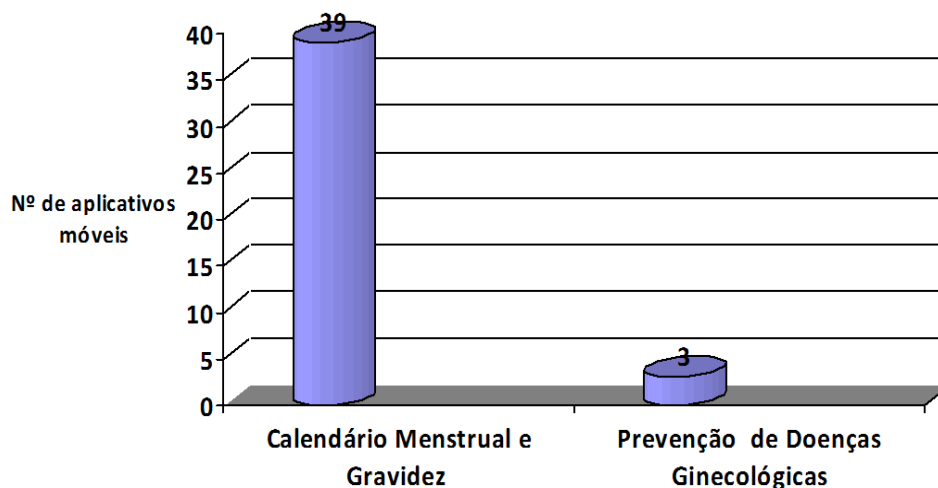
Ao avaliar os resultados da pesquisa, detectaram-se nos tipos de publicação das patentes encontradas, 33 patentes da área A1 e 42 publicados como A, 02 patentes publicadas como A4, 08 depósitos publicados como B1, 03 patentes referentes à B2 e 02 patentes referentes à publicação B (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Distribuição dos tipos de publicação referentes as patentes publicadas

Fonte: Autoria própria (2017).

Quanto à estrutura dos documentos de patentes, observou-se, ainda, que em maioria os inventores não são os titulares das patentes. Verificando-se que, do total de patentes publicadas, apenas 42 documentos apresentavam o mesmo autor como titular e inventor. Entre os trabalhos analisados nas bases de dados de patentes não foram identificados depósitos de patentes referentes a aplicativos móveis de monitoramento de saúde da mulher. A fim de identificar tais produções, foi realizada consulta à literatura cinza disponível. Com base em tal premissa, foram realizadas buscas na *PlayStore*, onde foram encontrados 42 aplicativos relacionados a saúde da mulher. Após análise dos mesmos, foi verificado que 39 aplicativos se encaixavam na categoria Calendário Menstrual e Gravidez, e 03 estavam relacionados à informes sobre prevenção de doenças ginecológicas (Gráfico 6). Não foi encontrado nenhum aplicativo de suporte ao paciente voltado para a saúde da mulher.

Gráfico 6 - Distribuição dos aplicativos móveis encontrados na *PlayStore* segundo a categoria dentro da área de saúde da mulher



Fonte: Autoria própria (2017).

4. Considerações finais

Nesta prospecção tecnológica foram apresentadas patentes de aplicativos móveis referentes à saúde em geral. Não foram encontrados documentos referentes a aplicativos móveis relacionados ao monitoramento da saúde da mulher. Estes resultados demonstram a necessidade de desenvolvimento de aplicativos móveis com esse objetivo, assim como a necessidade de proteção dos produtos criados. Visto que, os aplicativos disponíveis na *PlayStore* que tinham relação com a temática, não foram rastreados durante as buscas nas bases de patentes, tornando-se visível a lacuna relacionada ao patenteamento de aplicativos disponíveis nesta loja virtual. Considerando-se que, o desenvolvimento de tecnologias relacionadas a aparelhos móveis está em ascensão, espera-se que esse estudo possa despertar o interesse de criação e também de proteção dos aplicativos para monitoramento de saúde da mulher.

Fonte de financiamento

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas – FAPEAL.

Agradecimentos

Ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde da Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO, pontos focais: Universidade Federal de Pernambuco/UFPE e Universidade Federal de Alagoas/UFAL.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas – FAPEAL.

Referências

- ADIBI, S. Mobile Health: A Technology Road Map. **Springer**, Switzerland, 2015.
- COLLINS, Y. et al. Gynecologic cancer disparities: A report from the Health Disparities Taskforce of the Society of Gynecologic Oncology. **Gynecologic Oncology**, 133 (2014) 353–361. Acesso em: Agosto/ 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4079541/>
- CIP. Classificação Internacional de Patentes. INPI 2017. (Disponível em: <http://ipc.inpi.gov.br/ipcpub/>). Acessado: 21/05/2017.
- EPO. European Patent Office. 2017. (Disponível em: <http://www.epo.org/>). Acessado: 20/03/2017.
- FANG R.; POUYANFAR, S.; YANG, Y.; CHEN, S.; IYENGAR, S. S. Computational Health Informatics in the Big Data Age: A Survey. **ACM Computing Surveys**, Vol. 49, No. 1, Article 12, 2016. Acesso em: julho/2016. Disponível em: <https://dl.acm.org/citation.cfm?id=2932707>
- HERLAND, M.; KHOSHGOFTAAR, T. M.; WALD, R. 2014. A review of data mining using big data in health informatics. *Journal of Big Data*, Springer 1, 1 (2014), 2.
- INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. 2017. Acesso em: janeiro/ 2017. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/>
- KROK-SCHOEN, J. L.; OLIVERI, J. M.; PASKETT, E. D. Cancer Care Delivery and Women’s Health: The Role of Patient Navigation. **Front. Oncol.**, 28 January 2016. Acesso em: janeiro/2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4729879/>
- MILLER, J. G. Gynecologic and Obstetric Care for Breast Cancer Survivors. **The American College of Obstetricians and Gynecologists**.VOL. 130, NO. 1, July 2017.
- MILLER, V. M.; ROCCA, W. A.; FAUBION, S. S. Sex Differences Research, Precision Medicine, and the Future of Women’s Health. **Journal of Women’s Health**, Volume 24, Number 12, 2015.
- NUNES, M.A.S.N. Produção Tecnológica na IE: Prospecção de Propriedade Intelectual em Informática na Educação. In: Amanda Meincke Melo, Marcos Augusto Francisco Borges, Celmar Guimarães da Silva. (Org.). Jornada de Atualização em Informática na Educação JAIE. 1ed. Campinas: UNICAMP (ISBN final a ser enviado pela Biblioteca Nacional), 2013 v.1, p.5-34.
- OERTELT-PRIGIONE, S.; RUECKE, M.; SEELAND, U.; REGITZ-ZAGROSEK, V. Gynecological Practice Represents the Ideal Setting for Early Opportunistic Cardiovascular Prevention: A Cross-Sectional Survey in an Urban Female Population. **JOURNAL OF WOMEN’S HEALTH**, Volume 26, Number 1, 2017.
- PARHAM, G. PHILLIPS, J. L.; HICKS, M. L.; ANDREWS, N.; JONES, W. B.; SHINGLETON, H. M.; MENCK, H. R. The National Cancer Data Base report on malignant epithelial ovarian carcinoma in African-American women. *Cancer*. 1997 Aug 15;80(4):816–26. Acesso em: agosto/2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9264366>

GEHLERT, S.; COLDITZ, G. A. Cancer disparities: unmet challenges in the elimination of disparities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2011) 20:1809–14.10.1158/1055-9965.EPI-11-0628. Acesso em: agosto/2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3321217/>

SIEGEL, R; NAISHADHAM, D; JEMAL, A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013 Jan;63(1):11–30. Acesso em: agosto/2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335087>

SILVA, I. D.; NUNES, M. A. S. N. Prospecção de Software para Auxílio em Tratamento de Câncer. **Revista GEINTEC**, 2014, Vol. 4, n.5, p.1402-1413. D.O.I.: 10.7198/S2237-0722201400050009. Acesso em: julho/2016. Disponível em: <http://docplayer.com.br/17793776-Prospeccao-de-software-para-auxilio-em-tratamento-de-cancer-exploration-of-software-to-aid-cancer-treatment.html>

STOYANOV, S. R. et al. Mobile App Rating Scale: A New Tool for Assessing the Quality of Health Mobile Apps. **JMIR Mhealth Uhealth**. 2015 Jan-Mar; 3(1): e27.

USPTO. United States Patent and Trademark Office. 2017. (Disponível em: <https://www.uspto.gov/>).

WIPO. World Intellectual Property Organization. 2017. (Disponível em: <http://www.wipo.int/portal/en/index.html>). Acessado: 21/03/2017.

APÊNDICE D Artigo 4 - SUBMETIDO

Título: PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA: INSTRUMENTO PARA DETECÇÃO RÁPIDA DE MICROORGANISMOS PATOGÊNICAS VAGINAIS



MAPEAMENTO TECNOLÓGICO DE INSTRUMENTOS PARA DETECÇÃO RÁPIDA DE MICRORGANISMOS PATOGÊNICOS VAGINAIS

TECHNOLOGICAL MAPPING OF INSTRUMENTS FOR QUICK DETECTION OF VAGINAL PATHOGENIC MICRORGANISMS

Karol Fireman de Farias¹; Adriely Ferreira da Silva²; Maria Quitéria Larisse Silva³; Luan Fernandes Soares dos Santos⁴; Denise Macêdo da Silva⁵; Cristiane Araújo Nascimento⁶; Tatiane Luciano Balliano⁷; Danyelly Brunaska Gondim Martins⁸; Alysson Wagner Fernandes Duarte⁹; Elaine Virgínia Martins de Souza Figueiredo¹⁰; José Luiz Lima Filho¹¹

¹Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO/UFPE

Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife/PE – Brasil

karolfireman@hotmail.com

²Universidade Federal de Alagoas – UFAL – Arapiraca/AL – Brasil

adrielyferreirasilva@gmail.com

³Universidade Federal de Alagoas – UFAL – Arapiraca/AL – Brasil

larissesilva281998@gmail.com

⁴Universidade Federal de Alagoas – UFAL – Arapiraca/AL – Brasil

luanfss20@gmail.com

⁵Universidade Federal de Alagoas – UFAL – Arapiraca/AL – Brasil

denise.macedo15@hotmail.com

⁶Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO/UFAL

Universidade Federal de Alagoas – UFAL – Maceió/AL – Brasil

crisnasci@arapiraca.ufal.br

⁷Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia – PPGQB – UFAL

Universidade Federal de Alagoas – UFAL – Maceió/AL – Brasil

tlb@qui.ufal.br

⁸Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife/PE – Brasil

bruneska@prospecmol.org

⁹Universidade Federal de Alagoas – UFAL – Arapiraca/AL – Brasil

alysson.duarte@arapiraca.ufal.br

¹⁰Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – PPGCS/UFAL

Universidade Federal de Alagoas – UFAL – Maceió/AL – Brasil

elainevms@yahoo.com.br

¹¹Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – RENORBIO/UFPE

Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife/PE, Brasil

joseluiz60@gmail.com

Resumo

A secreção vaginal, resposta fisiológica do organismo feminino, é uma das preocupações mais frequentes entre as mulheres em idade reprodutiva. A depender de suas características, pode indicar normalidade ou início de processos inflamatórios ou infecciosos. O presente trabalho teve por objetivo investigar as invenções que proporcionam um método simples, rápido para a identificação de microrganismos patogênicos vaginais, que possam ser utilizados no ambiente clínico, para facilitar o diagnóstico e um tratamento rápido às pacientes. A prospecção foi realizada entre fevereiro a julho de 2017 e utilizou o Banco European Patent Office, Google patents, World Intellectual Property Organization, United States Patent and Trademark Office, Derwent Innovations Index e o Instituto Nacional de Propriedade Industrial. Após a seleção sistemática foram incluídas apenas 8 patentes, destas, todos os instrumentos utilizados para o diagnóstico rápido objetivam a identificação de bactérias devido alto

potencial patogênico. No entanto, ainda existe um pequeno número de patentes, tornando-se necessário maior desenvolvimento de pesquisas sobre diagnóstico rápido de microrganismos relacionados à infecção vaginal durante atendimento clínico.

Palavras-chave: microrganismos; secreção vaginal; infecção vaginal; diagnóstico rápido.

Abstract

Vaginal secretion, the physiological response of the female organism, is one of the most frequent concerns among women of reproductive age. Depending on its characteristics, it may indicate normal or early inflammatory or infectious processes. The objective of the present study was to investigate the inventions that provide a simple, fast method for the identification of pathogenic vaginal microorganisms that can be used in the clinical environment to facilitate diagnosis and rapid treatment of patients. The survey was conducted between February and July 2017 and used the European Patent Office, Google patents, World Intellectual Property Organization, United States Patent and Trademark Office, Derwent Innovations Index and the National Institute of Industrial Property. After the systematic selection, only 8 patents were included, all of the instruments used for the rapid diagnosis aim at the identification of bacteria due to high pathogenic potential. However, there is still a small number of patents, making it necessary to further develop research on the rapid diagnosis of microorganisms related to vaginal infection during clinical care.

Key-words: microorganisms; vaginal secretion; vaginal infection; rapid diagnostic.

1. Introdução

A microbiota vaginal associada a fatores hormonais, histofisiológicos e imunológicos exercem influência positiva na manutenção da saúde vaginal (SOUZA et al., 2009). Diversos são os fatores que podem alterar o equilíbrio da microbiota vaginal, causando a secreção vaginal, na qual pode ser uma resposta fisiológica do organismo feminino ou o início de uma possível inflamação ou infecção (BATES, 2003). As infecções vaginais ou vulvovaginites caracterizadas por corrimento, odor, ou prurido, correspondem a cerca de 70% das queixas entre mulheres nas consultas ginecológicas (GOMES et al., 2010). Fungos, bactérias e protozoários são agentes infecciosos causadores da vaginite bacteriana, sabe-se que a vaginose bacteriana (VB), candidíase vulvovaginal (CVV) e a tricomoníase são os mais prevalentes microrganismos diagnosticados em mulheres que possuem relações sexuais e não utilizam métodos contraceptivos de barreira. (FERNÁNDEZ et al., 2007)

Quando a microbiota vaginal apresenta desequilíbrio diversas infecções podem ser detectadas. A vaginose bacteriana (VB) tem sido a principal causa do corrimento vaginal, transmitida por contato íntimo ou relações sexuais. Essa infecção desequilibra a microbiota, alterando as espécies e a concentração de bactérias, influenciando também na quantificação de *Lactobacilos* presentes (MARTIUS et al., 1988; HAWES et al., 1996).

A presença de corrimento vaginal tornou-se um dos motivos pelo qual as usuárias buscam realizar o Exame Papanicolau, que embora tenha a finalidade de detecção precoce do câncer de colo do útero, também emite diagnóstico de infecções e alterações da microbiota vaginal. Além deste, tem-se também outros métodos para detecção, avaliação das características clínicas, exame a fresco da secreção vaginal, avaliação do pH, teste de odor e o método de coloração de Gram podem confirmar a presença de microrganismos patogênicos no ambiente vaginal (CAMARGO et al., 2015).

O diagnóstico por meio de exames é eficiente e através da avaliação clínica é possível obter detecção confiável, seja de inflamação ou infecção na microbiota vaginal. Importante ressaltar que a visita regular ao ginecologista poderá garantir detecção precoce de infecção ou inflamação, podendo ser tratada e evitando maiores complicações como os riscos de contaminação/transmissão de doenças sexualmente transmissíveis, maior risco de doenças inflamatórias pélvicas, parto prematuro em grávidas, aborto, esterilidade ou infertilidade (PAULO et al., 2007).

As prospecções tecnológicas são definidas como um mapeamento das inovações existentes no mercado, e como estas estão estabelecidas no meio social, de forma a detectar lacunas a serem exploradas (QUINTELLA et al., 2011). Deste modo, o objetivo deste estudo foi desenvolver um mapeamento tecnológico com a finalidade de identificar instrumentos para detecção rápida de microrganismos patogênicos da região vaginal, de forma a melhorar a prática clínica dos profissionais que trabalham com saúde da mulher e ampliar os métodos diagnósticos no ambiente clínico.

2. Metodologia

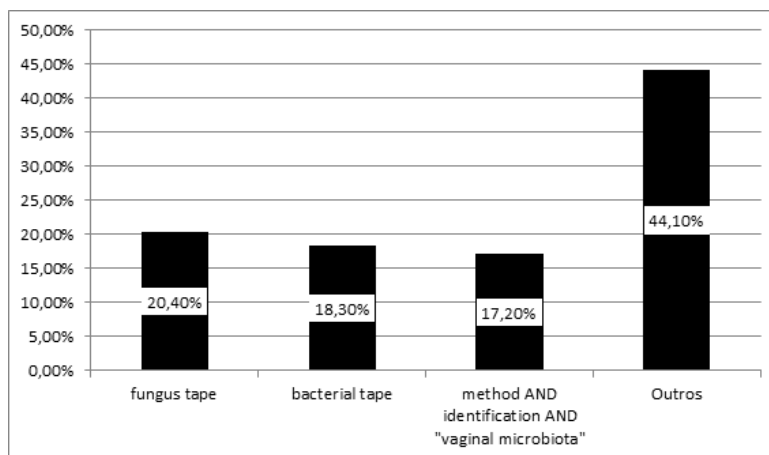
A prospecção foi realizada com base na estratégia de monitoramento tecnológico nas bases de patentes do *European Patent Office* (Espacenet/EPO), *United States Patent and Trademark Office* (USPTO), *Google Patents*, *Derwent World Patents Index*, *World Intellectual Property Organization* (WIPO) e Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(INPI). A estratégia de busca foi elaborada de acordo com as combinações das seguintes palavras-chave: “*vaginal microbiota*”, “*identification instrument*”, “*vaginal discharge*”, “*identification method*”, “*bacterial tape*”, “*fungus tape*”, *microbiological, diagnosis e detection*. O operador booleano AND e as aspas foram utilizados a fim de aperfeiçoar a pesquisa, evitando patentes desvinculadas a temática. Como o interesse na presente pesquisa é a investigação de testes rápidos e instrumento ginecológico voltados ao ambiente clínico, foram excluídos procedimentos moleculares e diagnósticos rápidos cujo uso não era a identificação da microbiota vaginal. Não houve limitação quanto à data de publicação e idioma das patentes. As patentes consideradas como relevantes para esse estudo foram analisadas na íntegra. A pesquisa foi realizada entre Fevereiro de 2017 a Julho de 2017.

3. Resultados e Discussões

A coleta de patentes foi realizada em 6 bases de dados, através de diferentes termos descritos na metodologia (Figura 1). O número de patentes encontradas variou muito de base para base, porém o maior número de patentes encontrado foi quando se utilizou o *string* “*fungus tape*” totalizando cerca de 20,4% (91 patentes), em seguida, o *string* “*bacterial tape*” com cerca de 18,3% (83 patentes), em terceiro lugar o *string method AND identification AND "vaginal microbiota"*, alcançando o total de 17,2% (77 patentes) dados observados no Gráfico 1.

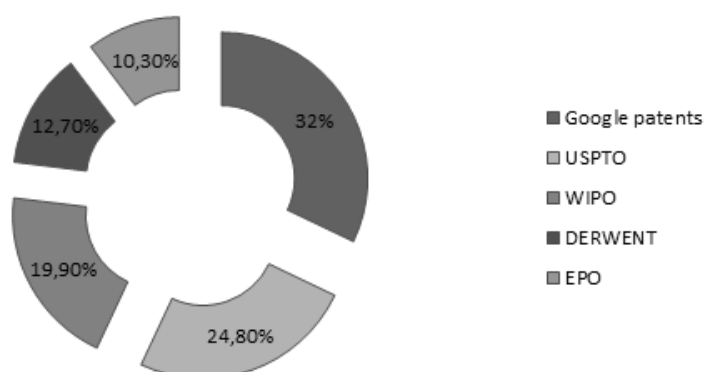
Figura 1 - Resultados das buscas segundo combinações utilizadas



Fonte: Autoria própria (2017).

Quando nos referimos às bases de dados podemos verificar uma grande diferença de resultados encontrados, para essa análise cada base foi submetida a todos as combinações descritas na metodologia, dessa forma evitou-se que existam dúvidas quanto à ocorrência dessa diferença, devido aos termos de busca utilizados. As bases utilizadas foram: INPI, USPTO, EPO, WIPO, DERWENT, *Google patents*. Sendo a INPI a única que não obtivemos nenhum resultado aos *strings* utilizados, e a *Google patents* a base com mais dados encontrados, 32% (143 patentes), seguida por USPTO com, 24,8% (111 patentes), WIPO com 19,9% (89 patentes), DERWENT com 12,7% (57 patentes) e EPO com 10,3% (46 patentes), de acordo com a Figura 2.

Figura 2 - Resultados das buscas de patentes por banco de dados



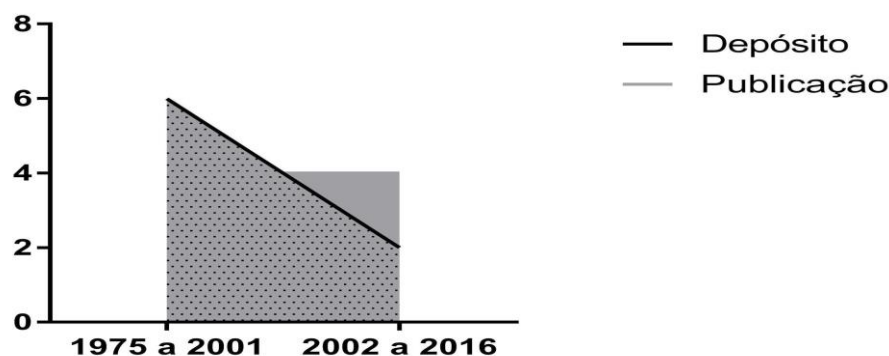
Fonte: Autoria própria (2017).

Após a busca no banco de dados, foi necessária uma análise cuidadosa das patentes encontradas para que fossem aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Nesse sentido, restaram 8 patentes selecionadas para a prospecção, por serem patentes de teste rápido e não diagnóstico molecular. As patentes foram classificadas e analisadas a partir das seguintes categorias: base de dados, ano de publicação, status legal da patente, e jurisdição de patentes.

3.1 Ano de Depósito e Publicação

A maioria das patentes eram relativamente antigas, segundo a Figura 3, cerca de 6 patentes foram depositadas há mais de uma década (entre os anos de 1975 e 2001) e apenas duas patentes foram depositadas nesta década (anos 2008 e 2013). Em relação a publicação os números mudaram um pouco, pois algumas patentes levam anos para serem concedidas. Os números de patentes publicadas na última década foi 4, distribuídos entre 2006 e 2014, já as patentes publicadas há mais de uma década caiu para 4 (entre 1977 e 2000).

Figura 3 - Número de patentes por ano de depósito e publicação



Fonte: Autoria própria (2017).

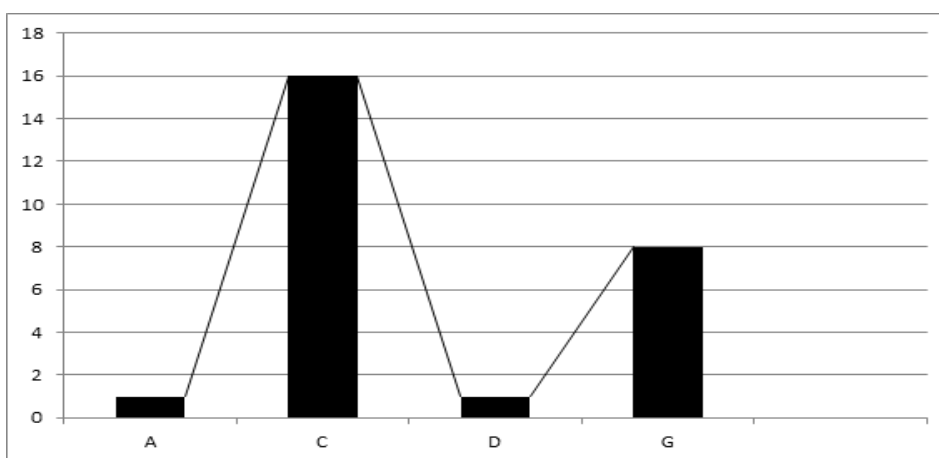
3.2 Classificação Internacional de Patentes

A classificação internacional de patentes é um mecanismo que tem como objetivo facilitar a busca e promover a organização de patentes a partir de seções, subseções, classes, subclasses e grupos, no qual estarão distribuídas as patentes utilizando critérios como física, química, biologia e como outras áreas, por exemplo.

Em acordo com essa classificação, observou-se que as patentes selecionadas para este estudo estão contidas nas seções: A; C; D e G. Conforme a Figura 4, a seção que mais se destacou foi a seção C (Química e Metalurgia) correspondendo a 62,5% (5 patentes), seguido pela seção G (Física) com 37,5% (3 patentes), A (Necessidades Humanas) corresponde a apenas 1 patente, assim como D (Têxteis e Papel), totalizando 12,5% cada.

Vale salientar que uma mesma patente pode estar presente em várias seções, portanto, em 8 patentes foram encontradas 26 IPCs, sendo 16 da seção C; 8 da seção G, 1 da seção A e 1 da seção D.

Figura 4 – Número de seções encontradas nas patentes



Fonte: Autoria própria (2010).

3.3 Inventores e Requerentes

Na Tabela 2, no que se refere à propriedade intelectual, observou-se uma grande variedade de inventores, dentre as 8 patentes incluídas na pesquisa, nenhuma delas apresentou um mesmo inventor. Quando tratamos de requerentes o cenário tem uma leve mudança, pois a empresa chamada “*Nalco Chemical Company*” aparece como requerente em duas patentes, sendo o restante requerido por empresas diferentes. Um fato interessante e que é bastante comum, que empresas requeiram patentes em outros países além do país de origem da invenção, com objetivo de beneficiar-se com legislações mais acessíveis. Dentre as patentes incluídas neste estudo tem-se a presença de uma empresa francesa a “*Bio Merieux*”, requerente de uma patente com jurisdição nos EUA, e também pelo “Centro Nacional de Investigações Científicas” instituição Cubana, que apareceu como requerente na região Europeia.

Tabela 2 - Descrição de inventores e requerentes de cada patente

Inventores	Requerentes
Lu mês; Shi Zenhua; Hu Yue; Wei Yan Yu.	<i>Wuxi Bo Huisi Sheng</i>
Yu Lianqin; Bo Jinsong; Lu Wenbo; Xu Weihon;, Rongqi Ji; Lin Zili; Piso ser claro; Wang Chunming; Xingjian Ming; Chen Jing; Chen Jianwei.	<i>Hangzhou Medical Devices Co., Ltd. Jumbo</i>
Alarcon Orestes Rolando Contreras; Ramirez Silvio Hernandez; Meseguer Francisco Novo; Frometa Nardo Ramirez; MOLINA Ivan Manuel RAMIREZ; Penabade Cheyla; Carmona Glória Roura; Ruiz Fernando Travieso; Tamayo Angela; Mariana Zayas.	<i>Centro Nacional de investigações Científicas</i>
Pierre R. Janin	<i>American Home Products Corporation</i>
Sandra Gilbert, Céline Roger-Dalbert, Sylvain Orega	<i>Bio Merieux</i>
James H. Godsey, Daniel M. Nothaft	<i>Nalco Chemical Company</i>
Maureen B. Nunn	<i>Nalco Chemical Company</i>
Chris Parkinson	<i>Chris Parkinson, Kph Diagnostics Inc.</i>

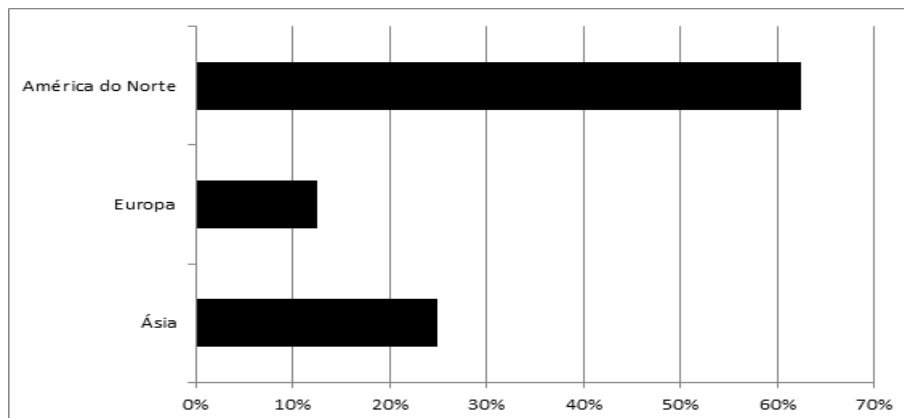
Fonte: Autoria própria (2017).

3.4 Jurisdição de Patente

A Jurisdição de patente é um ponto importante a ser observado, pois geralmente serve como termômetro para avaliar a situação tecnológica de determinada região, bem como de incentivo à pesquisa. A partir da Figura 5 pode-se verificar entre as patentes selecionadas a maior parte está alocada na região norte americana, 62,5% (5 patentes) dos depósitos, seguidos pela região asiática com 25% (2 patentes) e a região europeia com 12,5% (1 patente). Na região norte americana 80% (4 patentes) tem jurisdição nos Estados Unidos na América, e

apenas 20% (1 patente) está localizada no Canadá, já a China somou 100% da região asiática com as 2 patentes da região.

Figura 5 – Número de patente por Jurisdição patentária



Fonte: Autoria própria (2017).

3.5 Materiais Utilizados

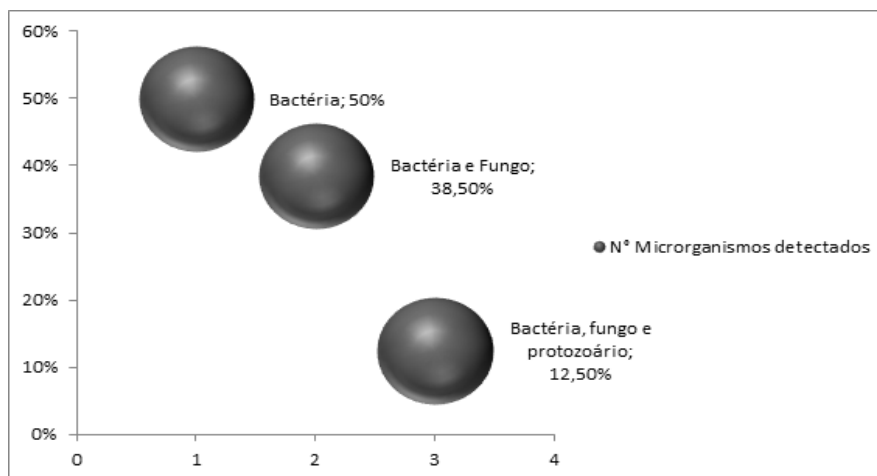
Os materiais utilizados apresentam-se nos mais diversos tipos e com eles inúmeras formas de diagnóstico. De todas as patentes que foram encontradas na busca em bases de dados, apenas 8 apresentam essa caracterização. Entre os materiais observou-se: fita de papel, sensor de microfluxo, câmaras de reação, meio líquida ou semilíquida (gel) e até mesmo feltros para afetar uma alteração de cor.

3.6 Microrganismos encontrados nas patentes

As patentes analisadas para serem incluídas tiveram como critério estar relacionadas ao tema e possuírem a propriedade de teste rápido, logo devem detectar bactérias e/ou fungos e/ou protozoários presentes na amostra. Observou-se (Figura 6) que todas as 8 patentes (100%) eram sensíveis a bactérias, 4 patentes (50%) apresentaram sensibilidade a fungos, e apenas 1 patente (12,5%) apresentou sensibilidade para protozoários. Entre essas patentes no mínimo 5 apresentaram sensibilidade a mais de um microrganismo, quando se tratou de: apenas bactéria, tem-se 4 patentes (50%); bactérias e fungo tem-se 3 patentes (38,5%); bactéria, fungo e protozoário tem-se apenas 1 patente (12,5%). Observa-

se assim a importância das bactérias como microrganismos indicadores de alteração da microbiota vaginal.

Figura 6 - Microrganismo detectado nos instrumentos de diagnóstico rápido



Fonte: Autoria própria (2017).

4. Considerações Finais

Através da prospecção tecnológica de patentes nas bases anexas foi possível identificar o panorama de invenções com teste diagnóstico rápido de microrganismos patogênicos vaginais. Estes instrumentos de detecção de microrganismos possuem grande relevância em áreas de pesquisas direcionadas a saúde pública, por ser um instrumento que proporciona um auxílio no diagnóstico por profissionais e assegura a mulher um tratamento direcionado, melhorando a integridade física e psicológica. Além disso, devido ao alto incômodo causado por tais patógenos, é crescente o uso dessa tecnologia pelas indústrias farmacêuticas, pois tais ferramentas podem auxiliar de forma mais eficaz, segura, rápida e econômica. Os Estados Unidos até o presente é o maior detentor de patentes publicadas para este método de detecção, realidade diferente do Brasil que neste tipo de inovação não possui nenhuma publicação. Em relação aos períodos dos depósitos ocorreram com maior frequência nos anos de 1975 a 2001, porém as publicações ocorreram em maior quantidade no período de 2002 a 2016.

Nesse contexto, faz-se necessário para o Brasil o avanço de pesquisas e publicação de inovações tecnológicas, visando à implantação de novos métodos de diagnóstico

rápido proporcionando o desenvolvimento do país através de ações públicas e/ou privadas.

Fonte de financiamento

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas – FAPEAL.

Agradecimentos

Ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde da Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO, ponto focais: Universidade Federal de Pernambuco/UFPE e Universidade Federal de Alagoas/UFAL.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas – FAPEAL.

Referências

BRASILEIRO FILHO, G. Bogliolo Patologia. Rio de Janeiro: **Ed Guanabara Koogan**, 2012.

BONFATI, G.; GONÇALVES, T.L. Prevalência de Gardnerella vaginalis, Candida spp e Trichomonas vaginalis em exames citopatológicos de gestantes atendidas no Hospital de Santa Maria, RS. **Revista de Saúde Santa Maria**, v. 36, n. 1, p. 37-46, 2010.

CAMARGO, K.C.; ALVES, R. R. F.; BAYLÃO, L. A.; RIBEIRO, A. A.; ARAUJO, N. L. A. S.; TAVARES, S. B. N.; SANTOS, S. H. R. Secreção vaginal anormal: Sensibilidade, especificidade e concordância entre o diagnóstico clínico e citológico. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v.37, n.5,p. 222-8, 2015.

CARVALHO, M. G. D. Presença de 20% ou mais de clue cells como um critério diagnóstico de vaginose bacteriana em esfregaços de Papanicolau. Campinas, SP, 2005. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/312532>. Acesso em: 15 jun. 2017.

LIMA, G. R.; GIRÃO, M. J. B. C.; Baracat, Edmund Chada. Doenças Sexualmente Transmissíveis. In: Ginecologia de Consultório. 2003.1ª Edição. P.193-210. **Editores de Projetos Médicos**. São Paulo, SP.

PAULO, S. P. Perfil epidemiológico de mulheres com vaginose bacteriana, atendidas em um ambulatório de doenças sexualmente transmissíveis, em São Paulo, SP Epidemiological profile of women with bacterial vaginosis treated at a clinic for sexually transmitted diseases in the city of Sao. **An Bras Dermatol**, v. 82, n. 1, p. 41-6, 2007.

QUINTELLA, Cristina Maria et al. Prospecção tecnológica como uma ferramenta aplicada em ciência e tecnologia para se chegar à inovação. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 5, p. 406-415, 2011.

RODRIGUES, M.L.; REYES, O.G.; MIRANDA, L.S.; LIMIA, O.C. Prevalência de *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* y *Gardnerella vaginalis* en mujeres sin sintomas de vaginitis. **Revista Ciência Médica La Habana**, v. 20, n. 2, p. 164-174, 2014.

SOUZA, C. M. R. O. Infecção vaginal: determinantes, microbiota, inflamação e sintomas: estudo descritivo com autocoleta diária ao longo do ciclo menstrual. 2009.

ZIMMERMANN J. B. et al. Aspectos clínicos e epidemiológicos das pacientes ginecológicas atendidas no serviço de ginecologia e obstetrícia da Faculdade de Medicina de Barbacena. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 18, n. 8, p. 160-166, 2008.

GOMES MARTINS, L. et al. Examen de papanicolaou: factores que influyen a las mujeres a no recibir el resultado. **Enfermería Global**, n. 20, p. 0-0, 2010.

BATES, S. Vaginal discharge. **Current Obstetrics and Gynaecology**, New York, v. 13, p. 218-223, 2003.

FERNÁNDEZ-LIMIA O, Villar C, Fariñas AT, Betancourt A, de Armas E, Faure R. Prevalence of trichomoniasis, bacterial vaginosis and candidiasis in women attending a sexual transmitted infections and gynaecologic clinic using an immunologic latex agglutination test. **The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics** [Internet]. 2007 [citado 20 Ene 2014];6(2). Disponible en: <http://ispub.com/IJGO/6/2/6310>

MARTIUS J, Krohn MA, Hillier SL, Stamm WE, Holmes KK, Eschenbach DA. Relationship of vaginal *Lactobacillus* species, cervical *Chlamydia trachomatis*, and bacterial vaginosis to preterm birth. **Obstet Gynecol** 1988; 71:89-95.

HAWES SE, Hillier SL, Benedetti J, et al. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infection. **J Infect Dis** 1996; 174: 1058-63.

APÊNDICE E – Artigo 5 – SUBMETIDO
PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA: UTILIZAÇÃO DE FITOTERÁPICOS NO
TRATAMENTO PARA O HPV



PROSPECÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA: UTILIZAÇÃO DE FITOTERÁPICOS NO TRATAMENTO PARA O HPV

Karol Fireman de Farias¹; Tatiane Luciano Balliano^{1,2}; Silvia Beatriz Beger Uchôa¹; Adriely Ferreira da Silva¹; Jean Moisés Ferreira¹; Luan Fernandes Soares dos Santos¹; Denise Macêdo da silva¹; Edilson Leite de Moura¹; Ana Caroline Melo dos Santos¹; Elaine Virgínia Martins de Souza Figueiredo^{1,3}; José Luiz Lima Filho⁴.

¹Universidade Federal de Alagoas, UFAL, Campus Arapiraca, Arapiraca, AL, Brasil.

²Instituto de Química e Biotecnologia (IQB), Universidade Federal de Alagoas, UFAL, Maceió, AL, Brasil. (tlb@qui.ufal.br)

³Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), Universidade Federal de Alagoas, UFAL, Maceió, AL, Brasil.

⁴Universidade Federal de Pernambuco, UFPE/LIKA, Recife, PE, Brasil.

RESUMO

Aproximadamente 500.000 casos de câncer do colo do útero ocorrem anualmente. Uma percentagem significativa dos casos de câncer do colo do útero é envolvido com HPV. A promoção do uso de plantas para o tratamento de lesões e infecções pelo *Papilomavírus Humano* é um caminho a ser seguido pelos ramos da investigação e indústria, com potencial inovador. Este artigo apresenta um mapeamento científico e tecnológico sobre o uso de HPV relacionados com o tratamento à base de plantas através de bancos de dados. Os artigos selecionados foram analisados com o foco central de descrever trabalhos sobre aplicações fitoterápicos utilizadas em tratamento contra o HPV. Na exploração científica, percebemos um aumento no número de publicações nos últimos cinco anos, principalmente na Ásia. Em conclusão, a aplicabilidade das plantas medicinais tem pouca investigação dirigida a este assunto.

Palavras-chave: Fitoterápico; HPV; Plantas medicinais.

ABSTRACT

Approximately 500,000 cases of cervical cancer occur annually . A significant percentage of cases of cervical cancer is involved with HPV. Promoting the use of plants for the treatment of lesions and infections by Human Papillomavirus is a path to be followed by research and industry branches, allowing the use of nanoparticles in this context, be innovative . This article presents a scientific and technological mapping of HPV use related treatment based on plants through databases. The articles were examined with the central focus describe work on applications of plant nanoparticles used in treatment against HPV. In scientific exploration , we noticed an increase in the number of publications in the last five years, especially in Asia. In conclusion, the applicability of medicinal plants have little research directed to this subject.

Keywords: Phytotherapy; HPV; Medicinal plants.

Área tecnológica: Propriedade intelectual; Prospecção tecnológica.

INTRODUÇÃO

O *Papilomavírus Humano* (HPV) é um agente infeccioso comum do trato urogenital. Uma porcentagem significativa dos casos de câncer do colo do útero está envolvida com a presença do vírus HPV, sob esta perspectiva, o papel etiológico do vírus tornou-se de grande importância na prevenção e entendimento do desenvolvimento da doença (WHO, 2015). Cerca de 500 mil casos de câncer cervical ocorrem por ano, com mais de 50% de mortalidade (WHO, 2015). No Brasil, o número de mortes por câncer do colo do útero aumentou 28,6% em 10 anos (PORTAL DA SAÚDE, 2014). Pertencente à família Papillomaviridae, o HPV apresenta mais de 100 tipos diferentes, subdivididos em baixo risco e alto risco (DE MELO et al, 2012). Esse panorama epidemiológico reflete a necessidade de realização de medidas intervencionistas, como por exemplo, a otimização dos tratamentos disponíveis para mulheres infectadas com o vírus, e conseqüentemente o desenvolvimento de novos recursos e métodos que ajudem nessa perspectiva.

As opções de tratamento de lesões precursoras do câncer do colo do útero estão relacionados ao grau de complexidade, e obedecem às recomendações do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011), começando pela realização do exame citopatológico para identificação de qualquer alteração celular, e em caso de indicação a paciente deverá ser encaminhada para exame de colposcopia, a fim de confirmar e avaliar o grau da possível lesão, e em seguida para a realização de biópsia, onde serão retirados fragmentos da área alterada do colo do útero, identificados na colposcopia, para exame histopatológico. A depender dos resultados da biópsia, um processo de conização pode ser indicado, pois neste, será feita a remoção da zona de transformação e parte do canal endocervical do colo do útero, podendo ser realizada com bisturi convencional ou por eletro cirurgia, recomendada para o diagnóstico e tratamento de lesões pré-invasivas, suspeitadas por

exame citopatológico prévio ou diagnosticadas por biópsia, quando não se pode afastar a doença endocervical (BRASIL, 2011; KOSS, 1989; JACYNTHO et al, 1994; VILLA, 1994; NETO et al, 2001; VERDIANI, 2003), porém o tratamento farmacológico ou com plantas medicinais ainda estão distantes de serem inseridas no Sistema Único de Saúde (SUS), considerando as limitações de disseminação de novas tecnologias associadas com fitoterápicos ou princípio ativo de extratos naturais.

Assim, uma alternativa de administração de fármacos, é o uso de plantas medicinais com atividade biológica comprovada e testes pré-clínicos já realizados, estando este já inserido na lista do RENISUS (TORRES, 2009, ANVISA, 2016). As plantas têm grande variedade de usos, desde biocombustível (ACHTEN et al, 2007; BARTA; 2007) até fontes significativas de novas substâncias químicas que apresentam algum potencial/efeito terapêutico (ALVARENGA et al, 2015). Algumas plantas já foram caracterizadas como fontes medicinais prevenindo até mesmo o desenvolvimento de cânceres (MPOB, 2007).

A promoção aberta do uso de plantas para o tratamento de lesões e da infecção pelo *Papilomavírus Humano* é um caminho a ser trilhado pelos ramos da pesquisa e da indústria, sendo que o uso de fitoterápicos nesse contexto pode ser inovador, porém, é necessário reconhecer os tipos de tratamentos e métodos já utilizados nesse meio como ponto de partida. As prospecções tecnológicas podem ser úteis no sentido de promover o conhecimento sobre como plantas estão sendo usadas no tratamento do HPV, além de maximizar a utilização de espécies/gêneros, e ser uma ferramenta que auxilia as empresas na busca de inovações necessárias para os processos de investigação de produção, pois contêm 71% de todas as informações publicadas disponíveis sobre tecnologia (PIRES et al., 2012). Assim, o objetivo deste estudo foi investigar qual o conhecimento científico e tecnológico do uso de fitoterápicos que promovam o tratamento do HPV através de uma prospecção em bases de dados.

METODOLOGIA

A busca nas bases de dados foi realizada em setembro de 2016. A prospecção científica foi realizada a partir de artigos das seguintes bases de dados: Scopus, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Periódicos CAPES, Web of Science, Pubmed e Science Direct, usando como ferramenta de busca as palavras-chaves que formaram o *string* “nanoparticles” AND “phytotherapy” OR “medical plants” AND “HPV” OR “*Human papillomavirus*” no campo de pesquisa “título”. Conforme a Tabela 1, os artigos foram analisados quanto à base indexada, ano de publicação e principais achados, tendo como foco central os trabalhos que descrevessem as aplicações de fitoterápicos no tratamento contra o HPV.

Tabela 1 - Resumo das combinações para a estratégia de busca

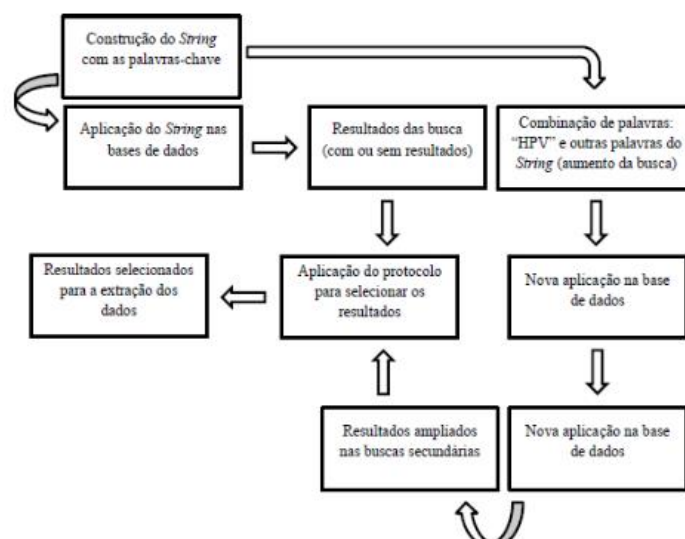
Ordem das buscas	Estratégia de busca.
#1	TS=phytotherapy AND medicines AND Extract AND medicinal plants AND HPV AND human papillomavirus

#2	TS= (nanoparticles AND phytotherapy AND HPV) OR ((human papillomavirus) AND (medicinal plants))
#3	TS=nanoparticles AND phytotherapy AND HPV
#4	TS=phytotherapy AND HPV
#5	TS=medicinal plants AND HPV
#6	TS=(HPV)

Fonte: A autoria própria, 2016.

Para a realização da prospecção tecnológica, primeiramente a mesma string da busca científica foi aplicado à todas as bases de dados tecnológicas de patentes (DERWENT, USPTO, WIPO, SPACENET, INPI, LENS) no campo de pesquisa “título” e/ou “resumo”. Independente do resultado da busca (com ou sem retorno), a string foi alterada formando todas as combinações possíveis entre “HPV” e qualquer um dos outros termos, ampliando a busca para alcançar os possíveis resultados que poderiam ter sido deixados de fora, já que o foco desta pesquisa é identificar o panorama tecnológico sobre o tratamento do HPV com a utilização de plantas medicinais. A figura 1 demonstra o passo a passo seguido para a realização da pesquisa.

Figura 1 - Fluxograma da metodologia aplicada para as buscas nas bases de dados



Fonte: Autoria própria, 2016.

A pesquisa nas bases de dados de artigos científicos e patentes foi realizada sem definição de prazo para busca, sendo consultados, portanto, todos os artigos científicos e documentos de patentes já disponíveis para consulta até a data de realização da referida pesquisa (meados de setembro de 2016), porém, para a revisão científica não foram aceitas revisões de literatura, textos cuja escrita não estava clara e resumos de congressos. Além disso, só foram admitidos artigos da língua inglesa. Após a aplicação e busca os resultados foram organizados segundo suas bases de dados em uma tabela usando o software Excel®, incluindo o título da mesma e seu código IPC. Um protocolo de inclusão e exclusão foi aplicado nos resultados, dois diferentes revisores analisaram a pertinência da patente quanto à inclusão e exclusão, quando em discordância, um terceiro revisor foi consultado para analisar e resolver o impasse. Os resultados incluídos foram aceitos independente do ano de publicação/prioridade ou depósito da patente, país de origem ou tipo de depositante.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através da análise das bases de dados, obteve-se como resultado o total de 7 patentes e 9 artigos publicados com a temática específica, que abordasse o tratamento utilizando algum aspecto vegetal contra o vírus HPV. Os sete registros de depósito de patentes encontradas nas seis bases pesquisadas foram realizados entre os anos de 2004 a 2015. O banco de dados LENS obteve maior número de registros, dentre o total de patentes depositadas duas nacionais e cinco internacionais. A tabela 2 mostra o número de documentos incluídos por bases de dados.

Tabela 2 - Número de patentes selecionadas após aplicação do protocolo e após exclusão das repetições

Base de dados	USPTO	WIPO	SPACENT	LENS	DERWENT	INPI	Total
Resultados selecionados	2	3	1	4	---	2	12
Após filtragem de repetições							7

Fonte: Aatoria própria, 2016.

A tabela 3 mostra de uma forma ampla as descrições sobre o ano de publicação, patente IPC, país detentor da patente e forma do produto principal utilizado produzido pelas produções tecnológicas. Os Estados Unidos é o país de origem de três documentos de patentes, dentre elas, se utilizou o extrato de material vegetal obtido a partir de *Trigonella foenum-graecum* direcionado ao tratamento de verrugas ocasionadas pelo HPV, outra inovação deste em uso terapêutico compreendendo uma combinação de carvona, geraniol e um componente de óleo essencial adicional. Outra inovação apresentada consiste em composições que compreendem misturas de proteínas papaína e bromelaína, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, para o tratamento de lesões cutâneas induzidas por vírus inclusive para o HPV. Há também a inovação tecnológica de cremes para utilização tópica, formulada através da combinação docosanol, e pelo menos um entre os extratos de curcuma, Amla e Aloe vera, tendo por finalidade proporcionar uma formulação útil para o tratamento e/ou prevenção.

A China é o país do primeiro depósito de um documento de patente que se refere a utilização de um composto constituído por linimento e essência pura extraída de planta (aplica-se por uma variedade de neoplasma benigno da pele causada pelo papilomavirus humano). No Brasil há invenções de composições farmacêuticas para no tratamento das infecções de HPV pelo extrato de *Schinus terebinthifolius Raddi* e outra patente com Barbatimão.

Tabela 3 - Resumos dos dados extraídos entre as patentes selecionadas na prospecção

País/ escritório da patente	Ano da publicação	Patente IPC	Principal produto
EUA	2015	A61K36/48	Extrato
	2013	A61K31/045	Composto
	2007	A61K38/46, A61K9/70, A61P17/12	Composto
Brasil	2012	A61P31/20, A61K36/48, A61P15/00, A61K135/00, A61K129/00	Composição farmacêutica
	2004	A61P31/20, A61K35/78	Composição farmacêutica
China	2014	A61P31/20, A61K36/902, A61P17/12, A61K35/62	Composto
WO	2013	A61K31/045, A61K36/28, A61K36/47, A61K36/81, A61K36/886, A61K36/9066, A61P31/20	Creme

Fonte: Autoria própria, 2016.

Na prospecção científica, percebe-se crescimento no número de publicações nos últimos cinco anos. Na Tabela 4 observa-se o número de artigos disponíveis nas bases de dados consultadas de acordo com o critério de seleção, foi identificado que a base de dados CAPES apresentou o maior número de artigos incluídos, a PUBMED em segundo.

Tabela 4 - Artigos encontrados na prospecção por base de dados analisadas

Banco de dados	Artigos Incluídos	Período de Publicação
WEB OF SCIENCE	4	2011- 2013
PUBMED	5	2012-2013
SCOPUS	3	2011-2012

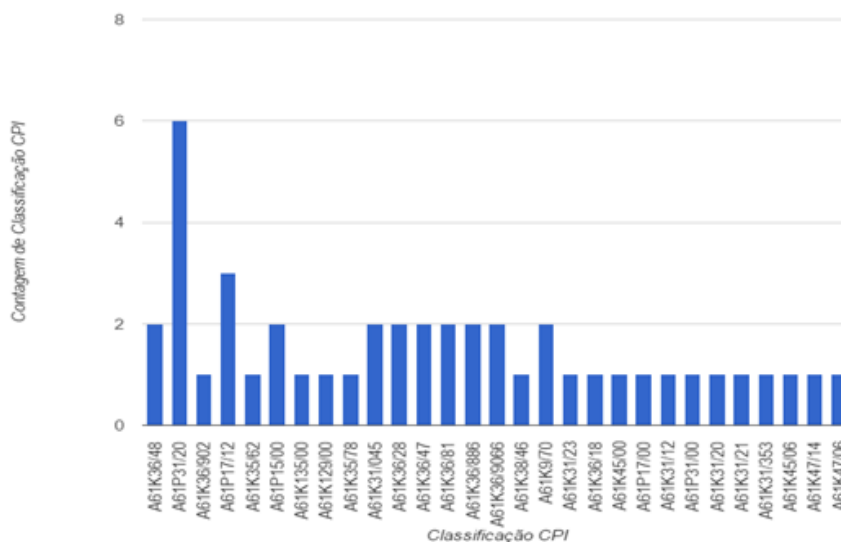
BVS	3	2011-2013
SCIENCE DIRECT	-----	-----
CAPES	8	2011-2014

Fonte: Autoria própria, 2016.

Em análise a prospecção científica dentre os artigos selecionados mostraram que os fitoterápicos encontrados foram *Bryophyllum pinnata*, *Phyllanthus emblica*, *Ficus religiosa*, Curcumin, *Withania somnifera*, *Pleurospermum kamtschaticum*, *Berberis vulgaris*, Youdujing, Lingzhi ou Reishi medicinal (mushroom), *Ganoderma lucidum*, com ação antiviral no combate ao HPV.

Nas patentes relacionadas, percebe-se que, segundo a Figura 2, as subseções com maior recorrência foram a A61P31/20, com 6 depósitos, seguida da A61P17/12, com apenas 3 depósitos. Os códigos de classificação internacional (IPC) por seção que mais apareceram nas patentes, objeto deste estudo, foram da subclasse A61K (preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas), com 27 depósitos, A61P (atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais), com 13 depósitos.

Figura 2 - Classificação internacional de patentes



Fonte: Autoria própria, 2016.

Na Tabela 5, observa-se as descrições das principais classificações identificadas nos documentos de patente da amostra. Nesta análise prospectiva direcionamos a classificação de forma internacional, visto a finalidade de uma abordagem de forma ampla nas áreas, a classificação A61K 31/00 tem por finalidade preparações medicinais

contendo ingredientes ativos orgânicos [2006.01] e a classificação A61K 36/00 Preparações medicinais contendo materiais de constituição indeterminadas derivados de algas, líquens, fungos ou plantas, ou derivados dos mesmos (p. ex. medicamentos tradicionais à base de ervas [2006.01]), esta possui ainda um esquema de indexação associado com o grupo A61K 36/00, relativo a partes de plantas com atividade medicinal [2006.01]

Tabela 5 - Descrição dos códigos de classificação internacional (IPC) recorrentes

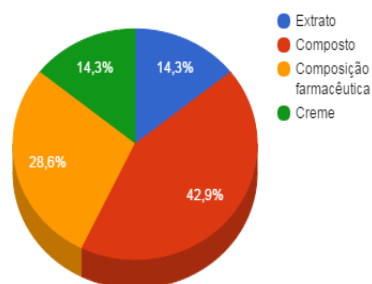
IPC	Descrição
A61K36/48	Fabaceae ou Leguminosae (família da ervilha e do legume); Caesalpiniaceae; Mimosaceae; Papilionaceae [2006.01]
A61P31/20	Grupo carboxila ligado a uma cadeia acíclica tendo pelo menos sete átomos de carbono, p. ex. ácido esteárico, palmítico ou aracdônico [2006.01]
A61K36/902	Sparganiaceae (família do "Sparganium") [2006.01]
A61P17/12	Queratolíticos, p. ex. preparações para verrugas ou anticalosidade [2006.01]
A61K35/62	Sanguessugas; Vermes, p. ex. cestódios, platelmintos, nematódios, minhocas, áscaris, filárias, ancilóstomos triquinelas ou tênias [2006.01]
A61K36/48	Fabaceae ou Leguminosae (família da ervilha e do legume); Caesalpiniaceae; Mimosaceae; Papilionaceae [2006.01]
A61P15/00	Fármacos para o tratamento de doenças genitais ou sexuais (para distúrbios de hormônios sexuais A61P 5/24); Anticoncepcionais [2006.01]
A61K135/00	Contendo ou obtido de caules, hastes, ramos, gravetos ou brotos [2006.01]
A61K129/00	Contendo ou obtido de cascas [2006.01]
A61K35/748	Cianobactérias, i.e. bactérias ou algas verde-azuladas, p. ex. spirulina (algas, microalgas ou micrófitas A61K 36/02) [2015.01]
A61K31/045	Compostos hidróxi, p. ex. álcoois; Seus sais, p. ex. alcoolatos (hidroperóxidos A61K 31/327) [2006.01]
A61K36/28	Asteraceae ou Compositae (família do àster ou do girassol), p. ex. camomila, tanaceto, aquileia ou equinácea [2006.01]
A61K36/47	Euphorbiaceae (família da eufórbia), p. ex. "Ricinus" (mamona) [2006.01]
A61K36/81	Solanaceae (família da batata), p. ex. tabaco, solanum, tomate, beladona, pimenta malagueta ou figueira do inferno [2006.01]

A61K36/886	Aloeaceae (família do Aloe), p. ex. babosa [2006.01]
A61K36/9066	Curcuma, p. ex. açafrão da índia, "Curcuma angustifolia" ou "Curcuma amada" [2006.01]
A61K38/46	Hidrolases (3) [2006.01]
A61K9/70	Bases para tiras sem-fim, folhas ou filamentos [2006.01]

Fonte: Autoria própria, 2016.

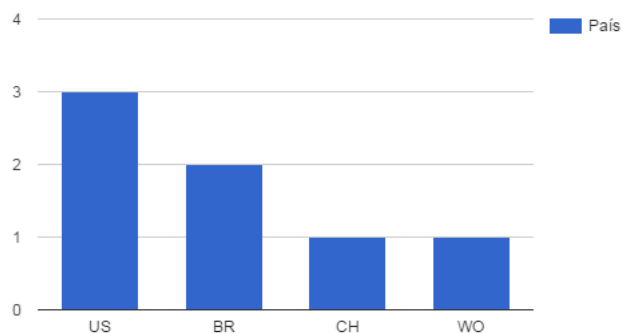
Como a utilização de inovações para o crescimento tecnológico depende do desenvolvimento técnicos através da ação sobre a natureza, os produtos manipulados podem ser extraídos das várias partes das plantas, e de acordo com o potencial ativo que ser obter. A Figura 3 mostra que os produtos combinados estão presentes em 42,9% dos artigos incluídos, esta combinação de fitoterápicos está sendo uma alternativa eficiente para futuros e possíveis tratamentos direcionado a esta patologia, em seguida a utilização de composições farmacêuticas com 26,6%, os cremes vaginais e extratos de plantas medicinais concentra-se em 14,3%.

Figura 3 - Percentual dos produtos segundo o tipo de material utilizados nas patentes



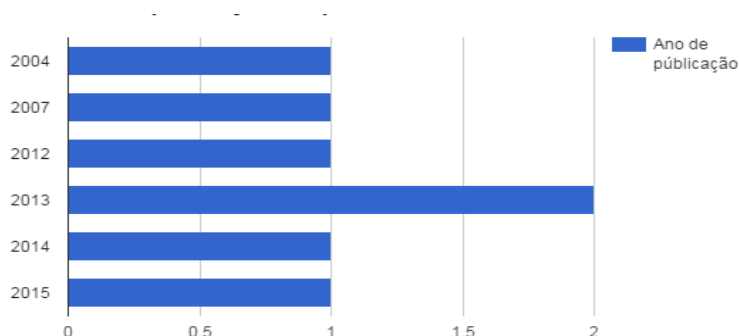
Fonte: Autoria própria, 2016.

Os Estados Unidos (US) foi o país com o maior número de registros de depósitos de todas as patentes registradas mundialmente (figura 4), correspondendo a 45,8% (3 depósitos), seguido do Brasil (BR) com 28,6% (2 depósitos).

Figura 4 - Países depositantes de patentes

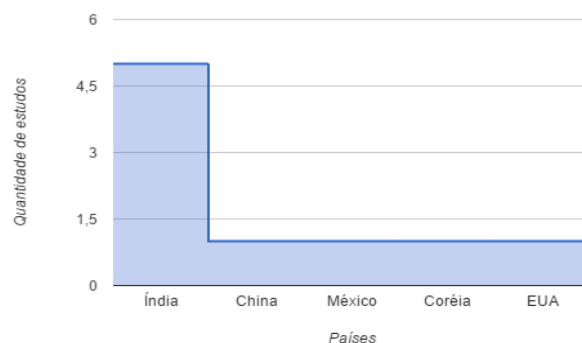
Fonte: Autoria própria, 2016.

Como mostra a Figura 5, o ano de 2013 foi o que registrou o maior depósito de patentes (2 patentes) referentes ao tema. Em um período de 11 anos foram registradas apenas 7 patentes sobre o tratamento da infecção por HPV, o que sugere um pouco investimento nas pesquisas de cunho tecnológico na área com enfoque sobre terapias alternativas no tratamento da infecção pelo HPV.

Figura 5 - Distribuição anual de depósitos de patentes

Fonte: Autoria própria, 2016.

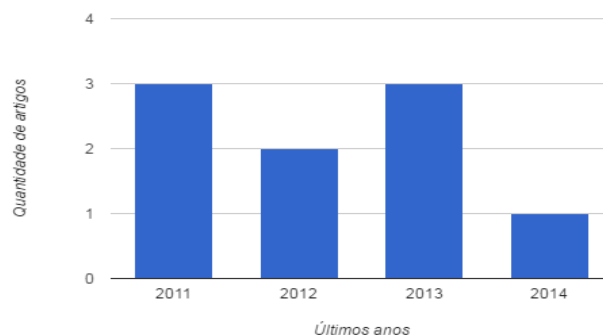
Os resultados da busca científica dos últimos cinco anos de acordo com seus respectivos países são apresentados na Figura 6. Os dados apontam que a Índia é o país que possui a maior quantidade de artigos científicos nesta temática. Essa tendência pode ser associada ao acesso e uso de recursos naturais, já que a Índia assim como a China e o Brasil, possui uma abundante biodiversidade, assim aproveitando os produtos naturais, o que lhes pode dar condições de impulsionar a inovação no setor farmacêutico e, em particular, de medicamentos fitoterápicos (COSTA et al., 2013).

Figura 6 - Países desenvolvedores dos estudos mais recentes

Fonte: Autoria própria, 2016.

Foi possível notar que nessa prospecção, tanto os Estados Unidos quanto a China se destacaram, tanto na busca de patentes quanto na busca científica, talvez isso seja reflexo do seu grau de investimento em pesquisa e avanços tecnológicos. Percebe-se que muitos países da Ásia parecem atuar na temática, já que sua presença foi verificada tanto na busca tecnológica quanto científica.

Entre os últimos cinco anos analisados, os anos de 2011 e 2013 tiveram maiores índices de publicações (Figura 7).

Figura 7 - Número de artigos publicados entre os anos de 2011 a 2014

Fonte: Autoria própria, 2016.

Na contagem de primeiro autor de acordo com a Figura 8, a autora Mahata S. foi a que mais teve produções contabilizando três, os outros primeiros autores possuíam apenas uma publicação cada, dentro dos nove artigos incluídos, dentro desse artigos houve a utilização de três produtos naturais diferentes para o tratamento do HPV, Berberina (um alcalóide natural derivado de uma espécie de plantas medicinais), extrato de fruta de *Phyllanthus emblica*, e outro extrato de clorofórmio derivada a partir de uma massa de folhas de *Pinnata* pulverizado.

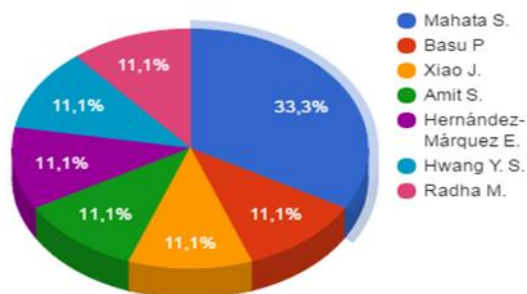


Figura 8

- Número de artigos distribuídos pelo

primeiro autor

Fonte: Autoria própria, 2016.

CONCLUSÃO

Percebeu-se que existem muitos artigos e patentes sobre antivirais, porém de forma ampla, não especificando a planta direcionada ao HPV, portanto a temática nesta área de pesquisa necessita de maior incidência de explorações que fortaleçam as ideias e criem alternativas eficazes, que possibilitem resultados na área científica, para novas descobertas terapêuticas na área tecnológica, principalmente no que se refere a patentes com o propósito específicas para o Papillomavírus humano. Com isto, vê-se a importância de um maior investimento científico na aplicação a pesquisas que gerem propriedade intelectual, considerando o grande potencial farmacológico dos fitoterápicos, principalmente no Brasil, visto que possui poucos pedidos de depósitos sobre associações de plantas para este tratamento.

O uso de fitoterápicos utilizados para o tratamento de infecções por HPV pode ser uma alternativa sustentável para o mercado farmacêutico de produtores naturais, podendo alcançar diversos pontos positivos como uma maior acessibilidade de todas as classes sociais, pelos profissionais de saúde em medidas preventivas de saúde, além de baixo custo em contrapartida os tratamentos dos estágios avançados das patologias que este vírus está associado. Dessa forma, após esta análise tecnológica e artigos científicos, percebeu-se a relevância de medidas alternativas com plantas medicinais.

PERSPECTIVAS

Como expectativa, estudos poderão ser avançados em interações de novos mecanismos preventivos e promoção de atividade antiviral associados plantas medicinais direcionados especificamente ao HPV, que possam contribuir para a implementação de políticas públicas que contribuam para avanços na saúde e da qualidade de vida da saúde da mulher.

REFERÊNCIAS

- ACHTEN, W. M. J.; MATHIJS, E.; VERCHOT, L.; SINGH, V. P.; AERTS, R.; MUYS, B. Jatropha biodiesel fueling sustainability, *Biofuels, Bioproducts and Biorefining*, v. 1, n. 4, p. 283-291, 2007.
- ALVARENGA, E. M.; FREITAS, R. M.; MEDEIROS, J. V. R. Prospecção tecnológica da atividade biológica, com ênfase em atividade antidiarreica, de carvacrol e acetato de carvacrolila. **Revista Gestão, Inovação e Tecnologias**, v. 5, n. 1, p. 1639-1651, 2015.
- ANVISA. Medicamentos Fitoterápicos. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/index.htm>>. Acesso em 07 de julho de 2016.
- BARTA, P. Jatropha Plant Gains Steam In Global Race for Biofuels - Hardy Shrub Is Tapped For Energy-Rich Seeds; Indian Farmers' Big Bet. **The Wall Street Journal** (Life and Culture Section), August 24, 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Diretrizes Brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do Útero. **INCA**, Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf
- COSTA, C. R.; PARANHOS, J.; VASCONCELLOS, A. G. Brasil, Índia e China: o marco legal da biodiversidade e a proteção patentária no âmbito do sistema farmacêutico de inovação. **XV Congresso Latino Iberoamericano de Gestão de Tecnologia**, v. 3, p. 1-15, 2013.
- DE MELO, A. U. C.; RIBEIRO, C. F.; DE SANTANA SANTOS, T.; DE ALBUQUERQUE JÚNIOR, R. L. C.; DE AQUINO XAVIER, F. C.; RAMALHO, L. M. P. Papilomavírus humano como fator de risco para o carcinoma bucal e de orofaringe. [s.d.]
- JACYNTHO, C.; ALMEIDA, F. G.; MALDONADO, P. HPV: infecção genital feminina e masculina. **Revinter**, Rio de Janeiro, p. 1-30, 1994.
- KOSS, LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection: a triumph and a tragedy. **JAMA**, v. 26, p. 737-43, 1989.
- MPOB. Malaysian Palm Oil Board. **Fact Sheets** – Malaysian Palm Oil. Selangor, Malásia, 2007.
- NETO, A. R.; FOCCHI, J. C. L. R.; BARACAT, E. C. Avaliação dos Métodos Empregados no Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo Uterino do Ministério da Saúde. **RBGO**, v. 23 p. 209-216, 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v23n4/11361.pdf>

PIRES, E. A.; CONCEIÇÃO, E. J.; JÚNIOR, E. O. R.; SILVA, C. F. G.; BARBOSA, C. A.; SANTOS, F. L. Mapeamento tecnológico da soja em documentos de patentes e artigos brasileiros entre 1975-2012. **Cadernos de Prospecção**, v. 8, p. 281–290, 2012.

PORTAL DA SAÚDE. Cresce número de mortes por câncer do colo do útero no Brasil, 2014. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/15817-cresce-numero-de-mortes-por-cancer-do-colo-do-utero-no-brasil>> Acessado em: 17/09/2015.

TORRES, K.R. Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. In: **Congresso Brasileiro de Farmácia Homeopática**, v. 7, 2009.

VILLA, L. O papel do papilomavírus humano na neoplasia genital feminina: in Tratado de Oncologia Genital e Mamária. **Editora Roca**, SP, 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer, 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>>. Acessado em: 20/09/2015.

APÊNDICE F – Artigo 6 – NÃO SUBMETIDO

**Título: PERFIL GINECOLÓGICO E OBSTÉTRICO DE USUÁRIAS QUE
REALIZAM O EXAME PAPANICOLAU NO AGRESTE ALAGOANO**

Perfil ginecológico e obstétrico de usuárias que realizam o exame

Papanicolau no Agreste Alagoano

Gynecological and obstetric profile of users who perform the Pap Smear in

Agreste Alagoano.

Perfil ginecológico e obstétrico de usuárias que realizam o exame

Papanicolau em uma população do Nordeste, Brasil

Gynecological and obstetric profile of users who perform the Pap Smear in

a population of the Northeast, Brazil.

Perfil ginecológico y obstétrico de usuarias que realizan el examen

Papanicolaou en una población del Nordeste, Brasil.

Karol Fireman de Farias¹, Marcela Laís Souza Ferreira Gomes¹, Denise Macêdo da Silva¹, Edilson Leite de Moura², Cristiane Araújo Nascimento¹, Aline Cristine Pereira e Silva², Danyelly Brunaska Gondim Martins², Elaine Virginia Martins de Souza Figueiredo², José Luiz de Lima Filho².

Autor 1: Departamento de Enfermagem, Universidade Federal de Alagoas, Arapiraca, Alagoas.

Autor 2: Laboratório de Imunopatologia Keiso Asami, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

Autor Responsável de Correspondência: Karol Fireman de Farias. Rua José Nunes da Silva, 424 - Senador Arnon de Melo - Arapiraca (AL), Brasil CEP: 57315-784, Residencial Alto Jardim, Quadra I, lote 10. Fone: (82) 981748192. E-mail: karolfireman@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: identificar o perfil ginecológico e obstétrico de mulheres que realizam o exame Papanicolau em uma população do Nordeste, Brasil. **Métodos:** estudo descritivo com abordagem quantitativa, composta por 724 mulheres que compareceram as unidades básicas de saúde, entre 2014 e 2018, para realizarem o exame Papanicolau. **Resultados:** Quanto a idade, a faixa etária predominante foi maior ou igual a 48 anos (33,7%), possuíam o ensino fundamental incompleto (42,3%) e eram casadas (50,7%). Tiveram sua menarca entre 16 e 18 anos (39,1%), um parceiro sexual (47,7%), negaram sentir dor ou outro problema durante a relação (59,9%) e negaram estar na menopausa (70%). O início da menarca da maioria foi de entre 13 e 18 anos (46,1%), tinham períodos menstruais parecidos (67%), não apresentavam nenhum corrimento vaginal (52,2%). 12,2% das mulheres relataram ter tido IST. 58,6% das mulheres tiveram de 1 a 5 gestações, a idade da primeira gestação foi entre 18 e 21 anos (32%), 20,2% tiveram pelo menos 1 aborto e amamentaram seus filhos (75,4%). 48,2% relataram não fazer uso de nenhum tipo de método contraceptivo. 43,5% relataram que fazia mais de um ano desde o último exame e 86,7% afirmaram saber qual a finalidade do exame. **Conclusão:** conhecer o perfil desta população é de suma importância para identificação das principais vulnerabilidades do grupo, de modo que as estratégias de promoção, proteção e recuperação da saúde sejam condizentes com a realidade vivenciada por essas mulheres. **Descritores:** Câncer de Colo Uterino. Saúde da Mulher. Enfermagem.

ABSTRACT

Objective: to identify the gynecological and obstetric profile of women who undergo the Papanicolau exam in a population of the Northeast, Brazil. **Methods:** a descriptive study with a quantitative approach, composed of 724 women who attended the basic health units between 2014 and 2018 to perform the Pap smear. **Results:** As for age, the predominant age group was 48 years or more (33.7%), had incomplete primary education (42.3%) and were married (50.7%). They had their first relationship between 16 and 18 years (39.1%), a sexual partner (47.7%), denied feeling pain or another problem during the relationship (59.9%) and denied being in menopause (70%). The onset of menstruation of the majority was between 13 and 18 years (46.1%), had similar menstrual periods (67%), had no vaginal discharge (52.2%). 12.2% of women reported having STI. 58.6% of the women had 1 to 5 pregnancies, the age of the first gestation was between 18 and 21 years (32%), 20.2% had at least 1 abortion and breastfed their children (75.4%). 48.2% reported not using any type of contraceptive method. 43.5% reported that it had been more than a year since the last exam and 86.7% said they knew the purpose of the exam. **Conclusion:** knowing the profile of this population is of paramount importance to identify the main vulnerabilities of the group, so that strategies for health promotion, protection and recovery are consistent with the reality experienced by these women. **Keywords:** Cervical cancer. Women's Health. Nursing.

RESUMEN

Objetivo: identificar el perfil ginecológico y obstétrico de mujeres que realizan el examen Papanicolau en una población del Nordeste, Brasil. **Métodos:** estudio descriptivo con abordaje cuantitativo, compuesto por 724 mujeres que asistieron a las unidades básicas de salud, entre 2014 y 2018, para realizar el examen Papanicolau. **Resultados:** En cuanto a la edad, el grupo de edad predominante fue mayor o igual a 48 años (33,7%), poseían la enseñanza fundamental incompleta (42,3%) y estaban casadas (50,7%). En el caso de la menopausia (70%), una pareja de sexo masculino (47,7%), negaron sentir dolor u otro problema durante la relación (59,9%) y negaron estar en la menopausia (70%). El inicio de la menstruación de la mayoría fue de entre 13 y 18 años (46,1%), tenían períodos menstruales parecidos (67%), no presentaban ningún flujo vaginal (52,2%). El 12,2% de las mujeres reportaron haber tenido IST. El 58,6% de las mujeres tuvieron de 1 a 5 gestaciones, la edad de la primera gestación fue entre 18 y 21 años (32%), el 20,2% tuvo al menos 1 aborto y amamantó a sus hijos (75,4%). 48,2% reportaron no hacer uso de ningún tipo de método anticonceptivo. El 43,5% relató que hacía más de un año desde el último examen y el 86,7% afirmaron saber cuál era la finalidad del examen. **Conclusión:** conocer el perfil de esta población es de suma importancia para identificar las principales vulnerabilidades del grupo, de modo que las estrategias de promoción, protección y recuperación de la salud sean concordantes con la realidad vivenciada por esas mujeres. **Descriptor:** Cáncer de Colo Uterino. Salud de la Mujer. Enfermería.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública em todo o mundo, principalmente em países em desenvolvimento. A amplitude e severidade demonstrada através dos registros e estimativas sobre o câncer em todo o mundo dão a noção de como as doenças neoplásicas se tornam um grande problema de saúde pública mundial, só em 2012, mais de 60% de casos novos de câncer ocorreram nesses países^{1,2}.

No Relatório Mundial de câncer de 2014 da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), da Organização Mundial da Saúde (WHO), aponta que é esperado para o ano de 2025 mais de 20 milhões de casos novos de câncer.

Todavia, mais de 60% de casos novos estimados para 2012 pelo Globocan/IARC e 70% da mortalidade ocorreram em países em desenvolvimento^{3,4,5}.

No Brasil, o Câncer de Colo do Útero (CCU) ocupa a quarta posição entre os tumores mais frequentes entre as mulheres². A estimativa somente para o biênio de 2016-2018 destaca a ocorrência de 596 mil novos casos de câncer, dos quais 16.340 mil referem-se ao CCU. Considerando essa neoplasia por região e sem contar os tumores de pele não melanoma, o CCU é mais incidente na Região Norte com 23,97 casos por 100 mil habitantes, seguido da Região Centro-Oeste (20,72/100 mil) e em terceiro lugar a Região Nordeste, onde essa neoplasia ocupa a segunda posição, com um risco estimado de 19,49 a cada 100 mil mulheres⁵.

A maior causa do CCU são as infecções antecedentes do Papiloma Vírus Humano (HPV). A infecção prévia por esse vírus como principal fator de risco para essa neoplasia vem sendo evidenciada em vários estudos epidemiológicos e pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS)⁶. Apenas alguns tipos desse vírus levam ao câncer de colo do útero, são os chamados oncogênicos. A infecção genital pelo HPV é muito frequente, porém, raramente causa alguma doença. Entretanto, em alguns casos, a depender do tipo de vírus infectado, podem ocorrer alterações celulares que evoluirão para o câncer⁷.

O exame Papanicolau, no Brasil e em muitos países, é a principal técnica mais adotada para rastreamento e detecção precoce do CCU. Também conhecido como exame preventivo, exame citopatológico, além de ser um exame de baixo custo para o Sistema de Saúde, é um exame simples que possibilita um rastreamento de até 80% dos casos de Câncer de Colo do Útero.

Estudos mostram que nos países onde a cobertura desse exame é superior a 50%, os índices de mortalidade a cada 100 mil mulheres ficam em torno de três mulheres por ano, quando essa cobertura aumenta em 70%, a taxa cai para dois ou menos a cada 100 mil mulheres por ano^{8,9}.

Já é sabido que a prevalência da infecção pelo HPV e a ocorrência das lesões precursoras do CCU tem conexão. Porém, vem se verificando associações positivas entre a infecção, as lesões e algumas peculiaridades da vida dessa mulher. Essas peculiaridades, também chamadas de fatores de risco, podem ser divididas sobre aquelas documentadas experimentalmente e as epidemiológicas ou clínicas. Dentre esses fatores de risco podem-se citar os fatores imunológicos, o comportamento de vida, idade, estado civil, nível educacional, uso de contraceptivos, saúde reprodutiva, história sexual, e as Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)^{10,11}.

Porém, tendo em vista a problemática do CCU para a saúde pública, torna-se necessário elaborar estratégias para a melhoria da promoção da saúde e para planejar essas estratégias, é indispensável conhecer as características e necessidades desse público.

Dessa forma, conhecer os aspectos relacionados à saúde sexual e reprodutiva de mulheres que realizam o exame Papanicolau é pertinente para colaborar com a elaboração de políticas públicas voltadas para a realidade local conhecendo as reais necessidades da população-alvo, bem como os principais problemas existentes.

Em face do contexto apresentado, chegou-se, então à questão norteadora e principal objetivo dessa pesquisa, que foi saber qual o perfil

ginecológico e obstétrico das usuárias que realizaram o exame Papanicolau em uma população do Nordeste, Brasil.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Descrever o perfil ginecológico e obstétrico de usuárias que realizam o Papanicolau em uma população do Nordeste, Brasil.

2.2 Objetivos específicos:

- Conhecer a frequência da realização do exame papanicolau entre as mulheres.
- Identificar o nível de conhecimento acerca do exame preventivo.

4. MÉTODO

Tratou-se de um Estudo descritivo do tipo transversal, com abordagem quantitativa, realizado com usuárias da Atenção Básica, em uma população do Nordeste do Brasil, que compareceram a consulta ginecológica de enfermagem para realização do exame Papanicolau, entre 2014 e 2017.

A amostra final foi composta por 724 mulheres que buscaram o serviço para realização do exame Papanicolau, essas mulheres foram convidadas a participar da pesquisa, onde foram apresentadas as informações acerca da pesquisa: objetivo, importância, riscos e benefícios e entregues para cada participante do estudo o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE, que foram lidos e assinados para início da coleta de dados.

O estudo foi composto por mulheres selecionadas de acordo com os seguintes critérios: estar na UBS e centros de saúde para a realização do exame Papanicolau, que tenha iniciado a vida sexual e aceitarem participar voluntariamente do estudo, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Quanto aos critérios de exclusão: mulheres com idade inferior a 18 anos e mulheres que estivessem no período gravídico ou menstrual.

A coleta de dados foi realizada através de um questionário semiestruturado, contendo 301 questões onde, 22 destas contemplaram este estudo. As variáveis contempladas foram questões acerca das características sociodemográficas, história ginecológica e obstétrica, frequência da realização do exame papanicolau entre as mulheres e o nível de conhecimento acerca do exame.

Na presente pesquisa, os dados foram digitados em planilhas na tabela do Microsoft Excel 2010, analisados no SPSS versão 22.0.

Conforme resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CONEP) este estudo foi realizado considerando o respeito pela dignidade humana e pela especial proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos.

O estudo foi previamente aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas-UFAL sob parecer Nº 739.340 e C.A.A.E 31450014.9.0000.5013.

5. RESULTADOS

De acordo com os resultados encontrados, evidenciou-se que das 724 mulheres que participaram da pesquisa, 33,7% (n=244) encontrava-se na faixa etária de ≥ 48 anos, 97,7% moravam na zona urbana e mais da metade da amostra (64,2%) se autodeclararam de etnia parda. Vale acrescentar que uma parcela destes participantes era casadas (50,6%), não concluíram o ensino fundamental (42,3%) e o grau máximo de escolaridade foi de 45 mulheres que concluíram o ensino superior correspondendo a 6,2%. Na tabela 1 estão descritos os dados supramencionados.

Tabela 1: Distribuição das amostras segundo as variáveis sócio-demográficas das mulheres participantes do estudo. Nordeste, Brasil, 2018. (n=724)

Características Sociodemográficas	%	Frequência
Idade		
18-23	11,6%	84
24-29	12,4%	90
30-35	15,7%	114
36-41	14,1%	102
42-47	12,4%	90
≥ 48	33,7%	244
Zona		
Urbana	97,7%	707
Rural	2,3%	17
Etnia		
Branca	26,9%	195
Parda	64,2%	465
Preta	6,8%	49
Amarela	1,9%	14
Indígena	0,1%	1
Escolaridade		
Analfabetos	8,5%	62
Fundamental Incompleto	42,3%	306
Fundamental Completo	7,2%	52
Médio Incompleto	9,9%	72
Médio Completo	22%	159
Superior Incompleto	3,9%	28
Superior Completo	6,2%	45
Situação conjugal		
Solteira	20,4%	148
Casada	50,7%	367
Viúva	7,3%	53
Separada/divorciada	10,2%	74
União consensual/estável	11,3%	82

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

No que toca o perfil ginecológico das mulheres que realizaram o exame Papanicolau, notou-se que 283 mulheres tiveram sua primeira relação sexual entre 16 e 18 anos e 178 mulheres dos maior ou igual a 21. Representando 39,1% e 24,6% respectivamente. Quanto ao número de parceiros sexuais, a maioria relatou ter tido apenas um parceiro (47,7%) e 46,8% de 2 a 5 parceiros durante a vida. Quando perguntado se essas mulheres sentiram dor ou outro problema durante a relação sexual, a grande maioria 59,9% negou que houvesse algum desconforto na relação.

Os dados sobre o início da menarca evidenciaram uma maior frequência se encontrou no intervalo de 13 a 15 anos de idade (46,1%), porém, vale ressaltar que 45,6% tiveram o início da menarca no intervalo de 10 a 12 anos. Quanto à periodicidade da menstruação, 67% relataram que os períodos menstruais eram parecidos. Quanto à presença de leucorreia, 47,2% relataram algum corrimento vaginal. Sobre a contaminação com alguma Infecção Sexualmente Transmissível (IST), 88 (12,2%) relataram já terem sido infectadas em algum momento da vida. Apenas 201 (27,8%) mulheres estavam na menopausa e 16 (2,1%) não souberam opinar sobre esta variável. Na tabela 2 apresentam-se os dados encontrados.

Tabela 2: Distribuição das amostras segundo as variáveis ginecológicas das mulheres participantes do estudo. Nordeste, Brasil, 2018. (n=724)

Variável	%	Frequência
Idade da primeira relação sexual (sexarca).		
≤12	3,6%	26
13-15 anos	20,9%	151
16-18 anos	39,1%	283
19-20 anos	11,9%	86
≥21	24,6%	178
Número de Parceiros		
1 parceiro	47,7%	345
2-5 parceiros	46,8%	339

6-9 parceiros	2,3%	17
10-13 parceiros	1,4%	10
≥14 parceiros	1,8%	13
Sente dor ou outro problema durante a relação sexual?		
Sim	40,1%	290
Não	59,9%	434
Quantos anos tinha quando veio a primeira menstruação (menarca)?		
≤9 anos		
10-12 anos	1,2%	9
13-15 anos	45,6%	330
16-18 anos	46,1%	334
≥19 anos	6,6%	48
	0,4%	3
Períodos menstruais parecidos?		
Sim	67%	485
Não	33%	239
Apresenta algum corrimento vaginal?		
Sim	47,2%	342
Não	52,2%	378
Não soube responder	0,6%	4
Já teve alguma IST?		
Sim	12,2%	88
Não	87,8	636
Está na menopausa?		
Sim	27,8%	201
Não	70%	507
Não soube responder	2,2%	16

Fonte: Dados desta pesquisa, 2018.

Quanto ao perfil obstétrico, ressalta-se que a maioria (58,6%) relatou que tiveram de 1 a 5 gestações e que a idade da primeira gestação, em 32% das mulheres, ocorreu entre 18 e 21 anos, seguindo de 21,2% com uma idade entre 14 a 17 anos. Cabe salientar que 13,5% das mulheres que fizeram parte do estudo nunca engravidaram.

Em relação ao número de abortos, 20,2% das mulheres, tiveram pelo menos 1 aborto. Os dados relacionados a via de parto e amamentação representaram 40,6% das mulheres que tiveram de 2 a 5 partos normais e 27,3% pelo menos 1 parto cesáreo e 75,4% das mulheres amamentaram seus filhos.

Tabela 3: Distribuição das amostras segundo as variáveis obstétricas das mulheres participantes do estudo. Nordeste, Brasil, 2018. (n=724).

Variável	%	Frequência
Número de gestações		
1 gestação	15,9%	115
1-5 gestações	58,6%	424
6-9 gestações	8,8%	64
10-13 gestações	2,3%	17
≥14 gestações	0,8%	6
Nunca engravidou	13,5%	98
Idade da primeira gestação		
≤13 anos	1,3%	10
14-17 anos	21,2%	153
18-21 anos	32%	232
22-25 anos	17%	123
26-29 anos	9%	65
≥30 anos	6%	43
Nunca engravidou	13,5%	98
Número de abortos		
0 abortos	60,2%	439
1 aborto	20,2%	146
2-5 abortos	6,1%	41
Nunca engravidou	13,5%	98
Número de partos normais		
0 partos	36,3%	263
1 parto	15,5%	112
2-5 partos	40,6%	294
6-9 partos	5,9%	43
10-13 partos	1,1%	8
>14 partos	0,6%	4
Número de partos cesáreos		
0 partos	57,9%	419
1 parto	27,3%	198
2-5 partos	14,5%	105
6-9 partos	0,3%	2
Amamentou os filhos?		
Sim	75,4%	551
Não	11,1%	75
Nunca engravidaram	13,5%	98

Fonte: Dados desta pesquisa, 2018.

No que toca o método contraceptivo utilizado, notou-se que 48,2% não utilizam nenhum tipo de método contraceptivo, 18,2% informaram terem realizado laqueadura, 14,2% e 2,9% utilizam anticoncepcional oral e injetável, respectivamente e apenas 9,3% utilizam camisinha masculina ou feminina (1%). Os demais métodos utilizados estão dispostos, a seguir, na Figura 1.

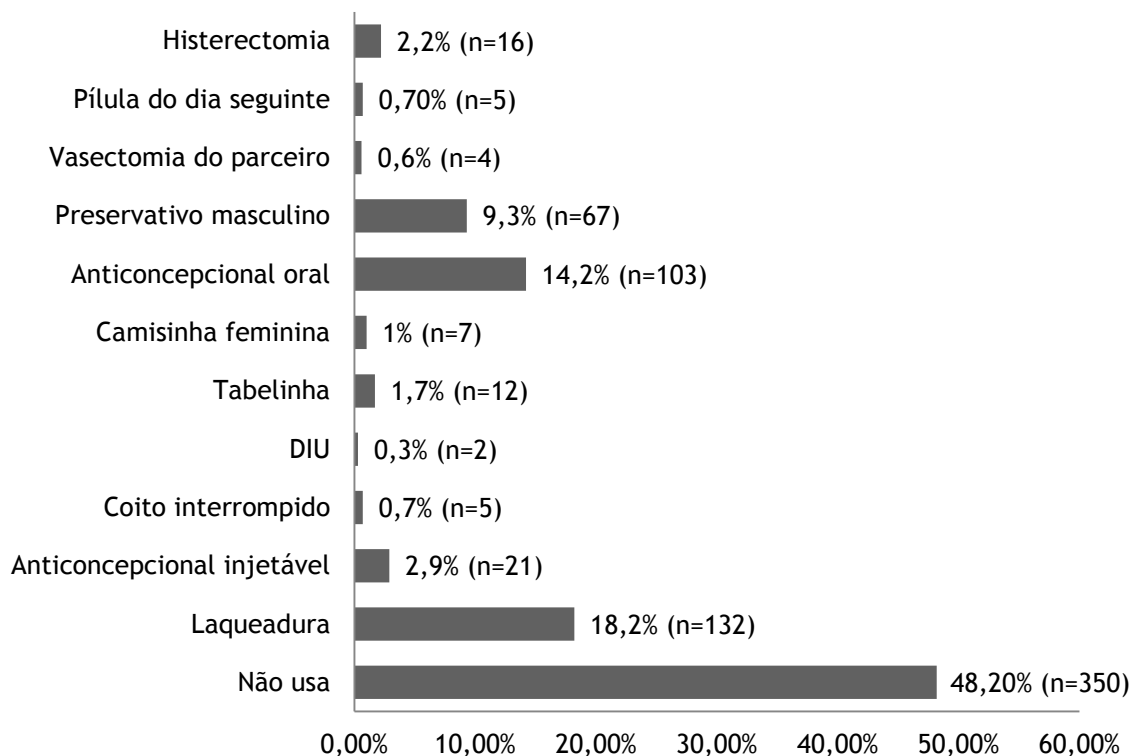


Figura 1: Distribuição das amostras segundo o tipo de método contraceptivo utilizado. Nordeste, Brasil, 2018. (n=724).

De acordo com a figura 2 sobre a periodicidade da realização do exame Papanicolau, observou-se que 657 (90,8%) das mulheres já realizaram o exame, enquanto que 58 (8%) nunca realizaram e 9 (1,2%) não souberam responder ou não sabia se já realizaram o exame em algum momento da vida. Das que realizaram 137 (18,9%) foi em menos de um ano; 153 (21,1%) foi há um ano; 314 há mais de um ano (43,5%); 53 (7,3%) mulheres há mais de cinco anos ou indeterminado.

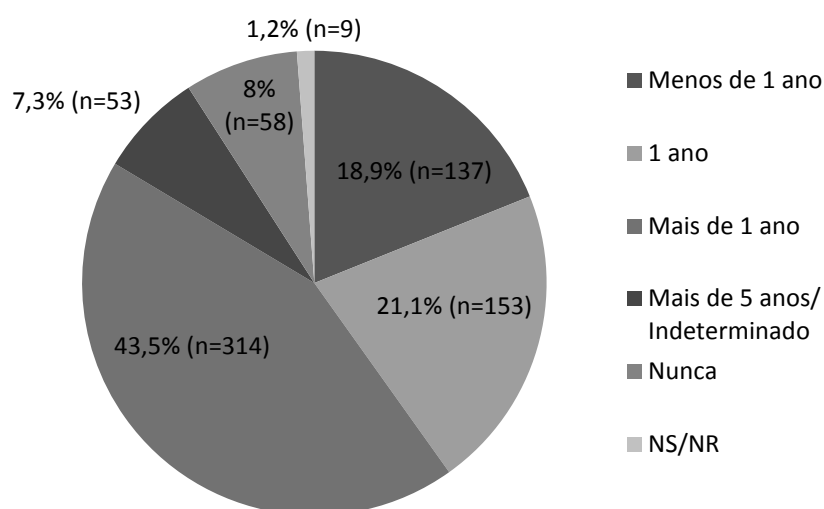


Figura 2: Distribuição percentual da amostra segundo a realização do último exame Papanicolau. Nordeste, Brasil, 2018. (n=724).

Quando indagadas sobre a importância e o que era o exame Papanicolau, 627 (86,7%) mulheres sabiam para que servia o exame, porém 97 (13,3%) relataram não saber para que servia. Na figura 3 encontra-se a distribuição percentual desses dados.

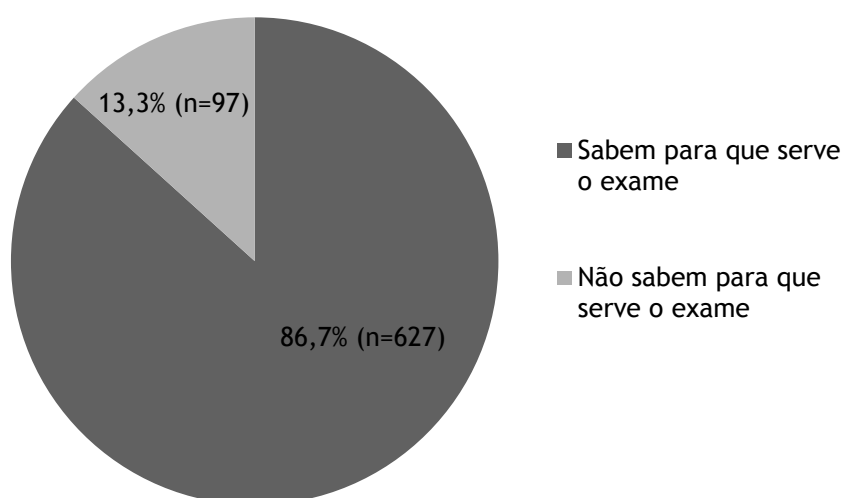


Figura 3: Distribuição percentual das mulheres que sabem ou não para que serve o exame Papanicolau. Nordeste, Brasil, 2018. (n=724).

6. DISCUSSÃO

De acordo com os resultados encontrados, a faixa etária de mulheres que mais procuraram as Unidades Básicas de Saúde para a realização do exame Papanicolau foi maior ou igual a 48 anos. Comparando com um estudo¹² que evidenciou que na faixa etária de 25-34 anos, o rastreamento para o CCU é oportunístico e ocorre quando essas mulheres comparecem às Unidades Básicas de Saúde para cuidados relativos a natalidade, corroboram com os dados desse estudo onde na faixa etária 24-29 e 30-35 anos que realizaram o exame Papanicolau foi de 90 e 114 mulheres, equivalente a 12,4% e 15,7% respectivamente. Segundo o Ministério da Saúde, o início dos riscos para o aparecimento do câncer de colo do útero (CCU) se iniciam na faixa etária entre 25-29 anos⁹. A grande maioria das mulheres encontradas nesse estudo que realizaram o exame de rastreamento estavam na faixa etária de ≤ 48 anos (33,7%).

Tendo em vista o fato do acometimento do câncer ser mais presente em faixas etárias mais avançadas, onde 75% das neoplasias ocorrem em indivíduos com mais de 60 anos de idade⁵, as mulheres que mais necessitam do exame de rastreamento são as que menos procuram. Isso justifica os grandes índices de mortalidade e diagnósticos tardios pelo câncer de colo do útero¹³.

Em uma pesquisa realizada na cidade de Vitória - ES, 70,9% das mulheres que fizeram parte da pesquisa eram idosas, analfabetas e com ensino fundamental incompleto, corroborando com os achados desta pesquisa. Os autores da pesquisa de Vitória justificaram os achados através de uma revisão bibliográfica que associava a baixa cobertura do exame Papanicolau e o não tratamento das lesões precursoras com a alta idade, baixa escolaridade, baixo

nível socioeconômico e cor parda¹⁴. Porém com relação à etnia, por ser uma característica autodeclarada e não um fator biológico pode haver controvérsias nos resultados.

Com relação a situação conjugal, estudos mostram que mulheres casadas ou com união consensual estável, estão mais suscetíveis à infecção pelo HPV, principal fator de risco relacionado ao câncer de colo do útero. Isso se justifica pelo fato que mulheres solteiras, mesmo com um número maior de parceiros, se comparado com as casadas ou com relação estável, faz uso mais frequente do preservativo de masculino ou feminino, apresentando dessa forma menor relação com a infecção pelo HPV^{15,16,17}.

O início da atividade sexual (sexarca), também se configura como um fator de risco para o desenvolvimento de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) e conseqüentemente para o HPV. A sexarca precoce torna a mulher mais vulnerável a fatores carcinogênicos, pois na adolescência os níveis hormonais ainda não estão estabilizados e a cérvix uterina ainda não está completamente formada^{19,20}.

Quanto à quantidade de parceiros sexuais, esse estudo evidenciou que 47,7% só tiveram um parceiro sexual e 46,8% tiveram entre 2 e 5 parceiros. Mulheres com mais de três parceiros sexuais possuem um risco de 3 a 4 vezes maior de desenvolver lesões precursoras do CCU secundárias ao HPV se comparadas com mulheres com apenas um parceiro²⁰. Essa multiplicidade de parceiros, associado a não utilização de preservativo, também aumenta o risco para a contaminação de Infecções Sexualmente Transmissíveis e

consequentemente do vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) que favorece o desenvolvimento do câncer de colo do útero²¹.

Quanto mais cedo o início da sexarca, maior é o tempo de exposição aos agentes infecciosos. É importante que os profissionais da saúde detenham essa informação para subsidiar trabalhos relacionados à atenção a sexualidade com adolescentes para diminuir os riscos do início precoce da vida sexual, gravidez indesejada, como também as alterações inerentes a essa fase da vida.

Na análise da idade da menarca, evidenciou-se um início precoce dos ciclos menstruais. Corroborando com um estudo realizado em Fortaleza onde foi demonstrado que a maioria das mulheres tiveram o início da menarca entre 12 e 14anos. Cabe salientar que a fase inicial da adolescência se dá através do início da menarca, quanto mais cedo esse fato acontece, maior o risco para o início da coitarca precoce, por conta do desenvolvimento físico, emocional, sexual e hormonal da adolescência^{22,23}.

Pesquisas realizadas no Rio Grande do Sul e no Ceará evidenciaram que o motivo que mais se destacou entre as mulheres para a motivação da realização do exame Papanicolau foi apresentarem alguma queixa ou problema de saúde relacionado ao trato genital inferior. Percebe-se então que a visão de saúde curativista ainda predomina na sociedade e a procura pelos serviços de saúde só acontecem quando há algum sintoma e não com o objetivo de prevenção à saúde^{24,25}. Da mesma forma, no que toca as questões sobre dor durante a relação sexual, periodicidade da menstruação, corrimento vaginal (leucorreia) e menopausa, encontrados nesse estudo.

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento do CCU, o principal deles é a contaminação por alguma infecção sexualmente transmissível (IST), principalmente pelo HPV. Com a contaminação, uma lesão pré-cancerosa do colo do útero pode evoluir mais rápido do que esperado⁹. Entre as mulheres entrevistadas, 88 (12,2%) tinham ou tiveram alguma IST.

A quantidade de gestações também configura um fator de risco importante para o desenvolvimento de alterações no colo do útero. Em um estudo, 70,8% das mulheres com cinco filhos ou mais, apresentaram lesões cervicais. A sobrecarga pelo cuidado familiar sobre a mulher acaba contribuindo para que sua saúde fique em segundo plano²⁶.

Além disso, acredita-se que muitas dessas mulheres tenham relações sexuais desprotegidas, aumentando o risco para exposição ao HPV. Alguns estudos apontam que a alteração hormonal e a diminuição do sistema imunológico, durante a gestação, podem tornar as mulheres mais suscetíveis a infecção pelo HPV e o desenvolvimento de outras doenças^{28,29}. O CCU é a neoplasia mais comum associada à gravidez, uma vez que na gestação ocorre um desequilíbrio da flora vaginal favorecendo o aparecimento do HPV e de outros agentes infecciosos³⁰. Com relação à via de parto, o parto vaginal (normal) também está associado ao risco aumentado de câncer invasor, principalmente se ocorre trauma cervical durante o parto²⁷.

Existem alguns fatores provenientes de características comportamentais como o início precoce da vida sexual, elevada quantidade de parceiros e a multiparidade, citados anteriormente nesse estudo, existem também outros

fatores de risco de grande relevância como o aborto, o uso de contraceptivos orais e o uso de preservativos^{31,32}.

O uso de anticoncepcional oral por tempo prolongado é considerado um dos fatores de risco para a ocorrência do CCU. Outros tipos de contraceptivos que aumentam as chances de desenvolver CCU é o Dispositivo Intrauterino (DIU)²⁹.

As mulheres investigadas nesse estudo utilizavam uma variedade de métodos contraceptivos, porém um fato preocupante a se destacar é que 48,2% das mulheres negaram fazer uso de qualquer tipo de anticoncepção. Apenas 1% relatou utilizar o preservativo feminino, corroborando com estudos que demonstram que o uso deste dispositivo ainda não se encontra adequadamente difundido. O não uso do preservativo contribui para a vulnerabilidade às IST e ao risco de desenvolver câncer de colo de útero^{33,34}. Adicionalmente, apenas 9,3% relataram fazer uso de preservativo masculino, situação que demonstra a baixa prevenção não somente de uma gestação não planejada, como também a baixa prevenção de IST.

Em relação à periodicidade de realização do Papanicolaou, identificou-se que a 40% das mulheres realizaram o preventivo anualmente. A periodicidade recomendada pelo Ministério da Saúde é de três anos após dois resultados normais consecutivos, com intervalo de um ano para as mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos independente dos fatores de risco².

O exame Papanicolau é a principal medida na prevenção do câncer de colo do útero. A disseminação desta informação quanto à importância desse

exame é crucial para a diminuição do índice do câncer cervical, principalmente em áreas de baixa escolaridade, como é o caso do local do estudo.

Em um estudo sobre o conhecimento de mulheres entre 25 e 50 anos, com níveis variados de escolaridade, que procuraram espontaneamente as unidades básicas de saúde para a realização do exame Papanicolau, evidenciou-se que 32,14% já ouviram falar no exame, enquanto 21,43% nunca ouviram falar³⁵. Dentre as mulheres entrevistadas nesse estudo, a maioria (86,7%) sabia o que era e para que servia o exame Papanicolau, porém a quantidade de mulheres que não sabiam (13,3%) o que era o exame ainda é consideravelmente grande para os dias atuais e para a dimensão da importância dessas informações³⁶.

7. CONCLUSÃO

Apesar do Câncer de Colo de Útero ser um dos cânceres que mais acometem mulheres no Brasil e no mundo, existe uma boa porcentagem de mulheres que não o conhecem, principalmente aquelas que residem em locais de baixa renda e as que possuem baixa escolaridade, devido à falta de informação e ao pouco acesso às unidades de saúde. Por essa falta de informação, o número de fatores de risco para o desenvolvimento do CCU só aumenta.

A análise do perfil ginecológico e obstétrico das usuárias que realizaram o exame Papanicolau em uma população do Nordeste, Brasil evidenciou que uma pequena parte das mulheres ainda desconhece a relevância do exame Papanicolau. A população composta por mulheres com idade acima de 48 anos, de baixo nível educacional, algumas são analfabetas ou com o ensino

fundamental incompleto. Também se pode perceber que apresentaram alguns fatores de risco importantes para o CCU, pois muitas tiveram início das relações sexuais e primeira gestação com menos de 20 anos de idade e têm idade atual maior que 48 anos.

Outro ponto importante observado é que o índice de mulheres que não utilizam nenhum método contraceptivo é significativamente alto, aumentando os riscos para contrair IST. Além disso, possuem índices consideravelmente altos de gestações e abortamentos.

Evidencia-se também que na pesquisa o índice de mulheres que tiveram IST foi de 12,2%, número significativamente alto, visto que, dentre os fatores de risco para o desenvolvimento do CCU, o principal deles é a contaminação por alguma infecção sexualmente transmissível (IST).

O Ministério da Saúde estimou que a cobertura anual do exame preventivo de Papanicolau deveria ser de 90%. Porém uma boa parte das mulheres não realizavam o exame na periodicidade indicada e não sabiam sua importância, aumentando, assim, a probabilidade de estarem com IST ou CCU.

Dessa forma, conhecer o perfil desta população é de suma importância para identificação das principais vulnerabilidades do grupo, de modo que as estratégias de promoção, proteção e recuperação da saúde sejam condizentes com a realidade vivenciada por essas mulheres.

Diante de tais informações torna-se importante a atuação dos profissionais de saúde, principalmente dos enfermeiros, na promoção de atividades de educação em saúde com enfoque na promoção da saúde sexual e reprodutiva dessas mulheres. Espera-se que a análise do perfil traçado nesta

pesquisa, possibilite o desenvolvimento de novas pesquisas junto a essa clientela, com um intuito maior de melhorar a atenção à saúde neste grupo.

8. REFERÊNCIAS

1. Ferlay J; Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer, Genève. [periódico na Internet]. 2014 [acesso em 2018 July];136(5):359-386. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.29210/epdf>
2. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. [periódico na Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2014 [acesso em 2018 July]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2013/apresentacao-estimativa-2014.pdf>
3. World Health Organization (WHO). World Cancer Report 2014. Lyon: IARC; 2014 [acesso em 2018 July]. Disponível em: <https://shop.iarc.fr/products/wcr2014?variant=18572091969>
4. International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Lyon: IARC; 2018 [acesso em 2018 July]. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
5. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015 [acesso em 2018 July]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>.
6. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Nota de orientação da OPAS/OMS: prevenção e controle de amplo alcance do câncer do colo do útero: um futuro mais saudável para meninas e mulheres. 2013 [acesso em 2018 July] Washington, DC: OPAS. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78128/8/9789275717479_por.pdf
7. Brasil. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Tipos de Câncer: colo do útero. INCA; 2018 [acesso em 2018 July]. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/definicao
8. Arantes RC, Martins JLA, Lima MF, Rocha RMN, Silva RC, Villela WV. Processo saúde-doença e promoção da saúde: aspectos históricos e conceituais. Rev. APS. [periódico na Internet] 2008 [acesso em 2018 July].11(2);189-198. Disponível em: <https://aps.ufjf.emnuvens.com.br/aps/article/view/262/99>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Controle dos cânceres do colo do útero e da mama [Internet]. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2013 [acesso em 2018

July]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/controle_canceres_colo_uterio_2013.pdf

10. Casarin MR, Piccoli JCE. Educação em Saúde para Prevenção do Câncer de Colo do Útero em Mulheres do Município de Santo Ângelo/RS. *Ciência & Saúde Coletiva*. [periódico na Internet]. 2011.[acesso em 2018 July]. 16(9);3925-32. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v16n9/a29v16n9.pdf>

11. Bicho M. Indicadores de prognóstico da carcinogênese do colo do útero associado à infecção por HPV. *Acta Med Port*. [periódico na Internet]. 2013. [acesso em 2018 July]. 26(2);79-80. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/4390/ab6f054db2d49dab6e7419702786eb9fb355.pdf>

12. Vale DBAP, Morais SS, Pimenta AAL, Zeferino LC. Avaliação do rastreamento do câncer do colo do útero na estratégia saúde da família no município de amparo. *Cad. Saúde pública*. [periódico na Internet] 2010 [acesso em 2018 July].26(2); 383-90. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v26n2/17.pdf>

13. Albuquerque KM, Frias PG, Andrade CLT, Aquino EML, Menezes G, Szwarcwald CL. Cobertura do teste de Papanicolaou e fatores associados a não realização: um olhar sobre o programa de prevenção do câncer de colo de útero em Pernambuco, Brasil. *Cad. saúde pública*. [periódico na Internet] 2009 [acesso em 2018 July].25(2);301-9. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v25s2/12.pdf>

14. Carvalho MCMP, Queiroz ABA. Lesões precursoras do câncer cervicouterino: evolução histórica e subsídios para consulta de enfermagem ginecológica. *Esc. Anna Nery*. [periódico na Internet] 2010 [acesso em 2018 July].14(3);617-624. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ean/v14n3/v14n3a26.pdf>

15. Pinto DS, Fuzii HT, Quaresma JAS. Prevalência de infecção genital pelo HPV em populações urbana e rural da Amazônia Oriental Brasileira. *Cad. Saúde Pública*. [periódico na Internet] 2011 [acesso em 2018 July].27(4);769-778. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v27n4/16.pdf>

16. Silva GA, Gamarra CJ, Girianelli VR, Valente JG. Tendência da mortalidade por câncer nas capitais e interiores do Brasil entre 1980 e 2006. *Rev. Saúde Pública*. [periódico na Internet] 2011 [acesso em 2018 July].45(6);1009-18. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v45n6/2963.pdf>

17. Gamarra CJ, Valente JGU, Azevedo e Silva G. Magnitude da mortalidade por câncer do colo do útero na região nordeste do Brasil e fatores socioeconômicos. *Rev Panam Salud Publica*. [periódico na Internet] 2010 [acesso em 2018 July].28(2);100-6. Disponível em: <https://scielosp.org/pdf/rpsp/2010.v28n2/100-106/pt>

18. Vilaça MN, Júnior MLM, Scherrer LR, Rodrigues AN. Diferença nos padrões de tratamento entre pacientes idosas e adultas portadoras de câncer do colo do útero. Rev Bras Cancerol. [periódico na Internet] 2012 [acesso em 2018 July].58(3);497-505 Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_58/v03/pdf/20b_artigo_diferencas_padroes_tratamento_caracteristicas_epidemiologicas_pacientes_idosas_adultas_portadores_cancer_colo_uterio.pdf
19. Ferdous J, Islam S, Marzen T. Attitude and practice of cervical cancer screening among the women of Bangladesh. Mymensingh Med J. [periódico na internet] 2014 [acesso em 2018 July].23(4);695-702. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25481587>
20. Thuler LCS, Aguiar SS, Bergmann A. Determinantes do diagnóstico em estadio avançado do câncer do colo do útero no Brasil. Rev. Bras. Ginecol. [periódico na internet] 2014 [acesso em 2018 July].36(6); 237-243. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v36n6/0100-7203-rbgo-36-06-00237.pdf>
21. Brito DMS, Galvão MTG. Fatores de risco para câncer de colo uterino em mulheres com HIV. Rer. Rene. [periódico na Internet] 2010 [acesso em 2018 July].11(1); 191-9. Disponível em: http://www.revistarene.ufc.br/vol11n1_html_site/a20v11n1.htm
22. Melo SCCS, Prates L, Carvalho MDB, Marcon SS, Pelloso SM. Alterações citopatológicas e fatores de risco para a ocorrência do câncer de colo uterino. Rev Gaúcha Enferm. [periódico na Internet] 2009 [acesso em 2018 July].30(4);602-8. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rgenf/v30n4/a04v30n4.pdf>
23. Aquino PS, Nicolau AIO, Moura ERF, Pinheiro AKB. Perfil sociodemográfico e comportamento sexual de prostitutas de Fortaleza - CE. Texto contexto enferm. [periódico na Internet] 2008 [acesso em 2018 July].17(3);427-34. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/tce/v17n3/a03v17n3.pdf>
24. Ressel LB, Stumm KE, Rodrigues AP, dos Santos CC, Junges CF. Exame preventivo do câncer de colo uterino: a percepção das mulheres. Av enferm. [periódico na Internet] 2013 [acesso em 2018 July].31(2);65-73. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/aven/v31n2/v31n2a07.pdf>
25. Santos MCL, Fernandes AFC, Cavalcante PP. Consulta ginecológica - Motivações e conhecimento da mulher sobre a prevenção do câncer do colo do útero. Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste. [periódico na Internet] 2004 [acesso em 2018 July].5(1);22-26. Disponível em: <http://www.periodicos.ufc.br/rene/article/viewFile/5568/4019>
26. Andrade SM, Almeida MMG, Araújo TM, Santos KOB. Fatores associados a não adesão ao Papanicolau entre mulheres atendidas pela Estratégia Saúde da Família em Feira de Santana, Bahia, 2010. Epidemiol. Serv. Saúde. [periódico

na Internet] 2014 [acesso em 2018 July].23(1);111-120.Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ress/v23n1/2237-9622-ress-23-01-00111.pdf>

27. Pedrosa ML. Perfil epidemiológico de mulheres portadoras de atipias escamosas de significado indeterminado atendidas pelo Programa de Controle do Câncer de Colo Uterino no município do Rio de Janeiro Dissertação [Mestrado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2003. [acesso em 2018 July]. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/4761/2/573.pdf>

28. Kuperman NS. Doença pré-invasiva e invasiva em mulheres com diagnóstico citopatológico de lesão de alto grau e de lesão de alto grau não podendo excluir microinvasão [Dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2013. [acesso em 2018 July]. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/8267/2/69587.pdf>

29. Corrêa DAD. Cobertura do Exame Papanicolaou no município de Manaus, Amazonas: um estudo de base populacional [Tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2014. [acesso em 2018 July]. Disponível em: http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/2_2/22133/tde-22052014-155026/pt-br.php

30. Santana JEO, Santos M, Machado ILD. A importância da realização do Papanicolaou em gestantes: uma revisão de literatura. Cadernos de Graduação. [periódico na Internet] 2013[acesso em 2018 July].1(17);39-48. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/index.php/cadernobiologicas/article/viewFile/581/534>

31. Casarin MR, Piccoli JCE. Educação em saúde para prevenção do câncer de colo do útero em mulheres do Município de Santo Ângelo/RS. Cien Saude Colet. [periódico na Internet] 2011 [acesso em 2018 July].16(9);3925-32. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v16n9/a29v16n9.pdf>

32. Rama CH, Roteli-Martins CM, Derchain SFM, Longatto-Filho A, Gontijo RC, Sarian LOZ, et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. Rev Saude Publica. [periódico na Internet] 2008 [acesso em 2018 July].42(1);123-30. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v42n1/6028.pdf>

33 Santos TL, Abud ACF, Inagaki ADM. Vulnerabilidade às doenças sexualmente transmissíveis entre mulheres com alta escolaridade. Rev enferm UERJ. [periódico na Internet] 2009 [acesso em 2018 July].17(4);502-5. Disponível em: <http://www.facenf.uerj.br/v17n4/v17n4a08.pdf>

34. Oliveira IR, Inagaki ADM, Daltro AST, Gonçalves LLC, Santos LV. Práticas preventivas e fatores de risco para o câncer cervicouterino entre docentes universitárias. Rev Min Enferm. [periódico na Internet] 2009 [acesso em 2018 July].13;238-43. Disponível em: <http://www.reme.org.br/artigo/detalhes/185>

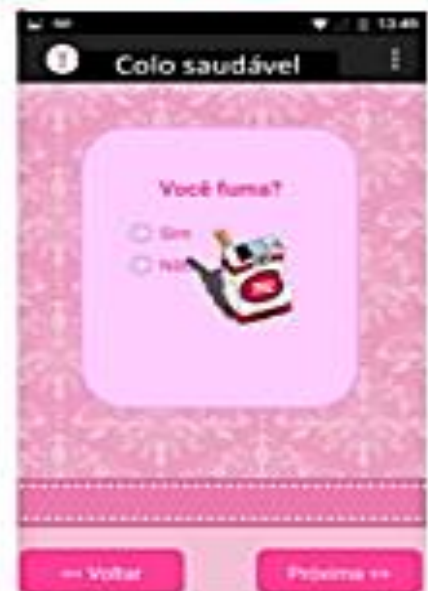
35. Brito CMS, Nery IS, Torres LC. Sentimentos e expectativas das mulheres acerca da Citologia Oncótica. Rev. Bras. Enferm. [periódico na Internet] 2007 [acesso em 2018 July].60(4);387-90. Disponível em: https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwizwq-u_ZLYAhWMPiYKHWDyAzMQFggoMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.scielo.br%2Fpdf%2Fren%2Fv60n4%2Fa05.pdf&usg=AOvVaw2nUxOvURLQnAmvUNCdBTLO
36. Melo MCP, Moura RG, Bezerra MWS, Barros AG, Salum RDL, Gomes LMA. Falando sobre câncer de colo uterino: contribuições das terapias complementares. Rev pesqui cuid fundam [periódico na Internet] 2012 [acesso em 2018 July].4(4);2909-19. Disponível em: http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/1510/pdf_632

APÊNDICE G
APLICATIVO “COLOSAUDÁVEL” – IMAGENS

APLICATIVO “COLOSAUDÁVEL” – IMAGENS



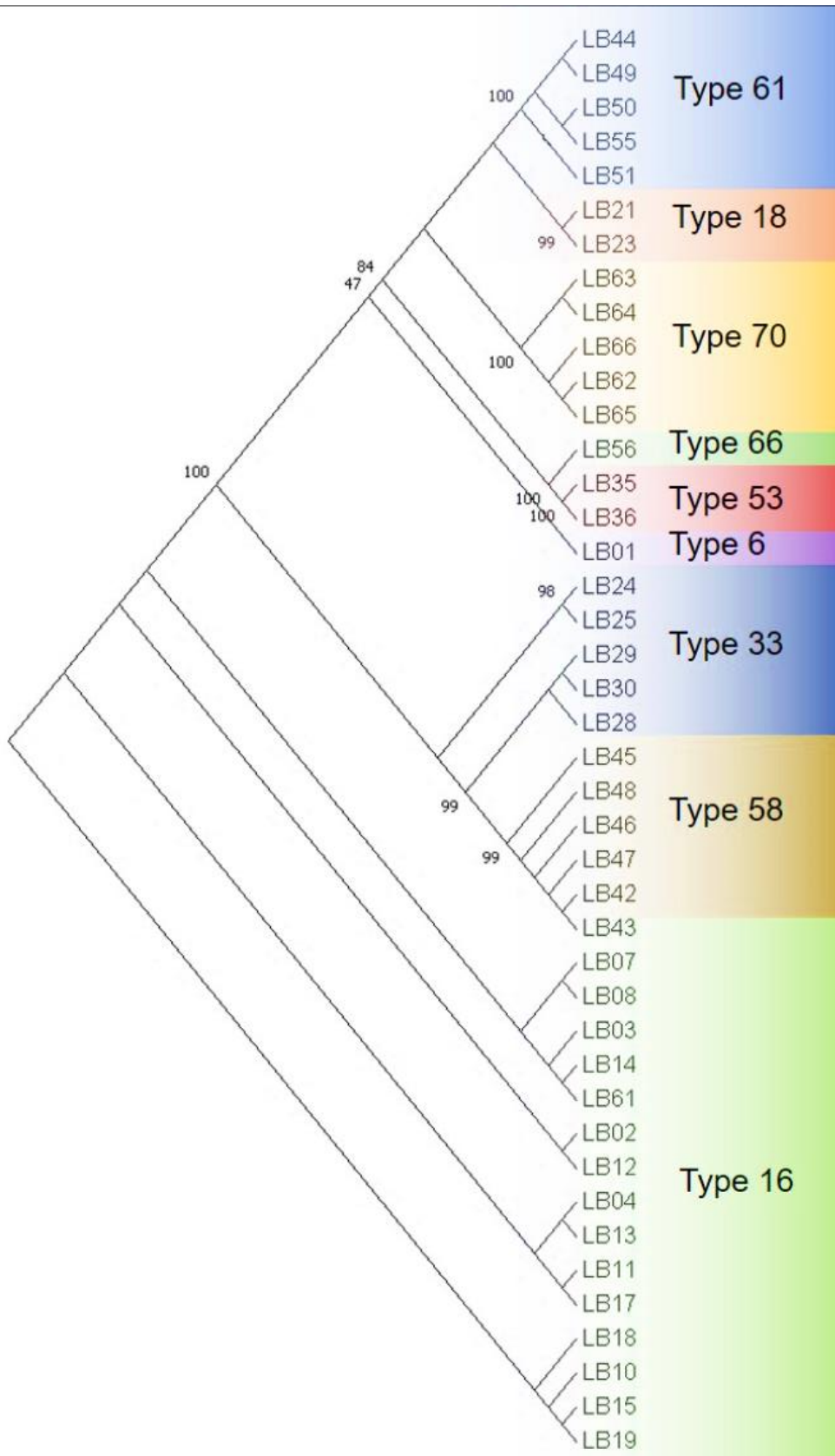






APÊNDICE H
REPRESENTAÇÃO RETANGULAR DA DISTRIBUIÇÃO DOS HPV'S
INCIDENTES NO AGRESTE ALAGOANO

REPRESENTAÇÃO RETANGULAR DA DISTRIBUIÇÃO DOS HPVS INCIDENTES NO AGRESTE ALAGOANO



APÊNDICE I
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO – TCLE

Anexo VII Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe com consentimento livre e esclarecido dos participantes, indivíduos ou grupos que, por si e/ou por seus representantes legais, manifestem a sua anuência à participação na pesquisa.” (Resolução nº 466/12 – V, do Conselho Nacional de Saúde)

Você está sendo convidado para participar, como voluntária, na pesquisa **“ANÁLISE DE POLIMORFISMOS EM GENES RELACIONADOS COM HPV EM AMOSTRAS CERVICAIS NAS PACIENTES ATENDIDAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO AGRESTE ALAGOANO”**. Após ser esclarecida sobre os objetivos do projeto, e no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizada de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Alagoas pelo telefone (82) 3214-1041.

Os objetivos principais deste estudo constituem o desenvolvimento de métodos de diagnóstico precoce, rápido, eficiente e de baixo custo para doenças causadas pelo papilomavírus, como por exemplo, o câncer do colo do útero, bem como, a formulação de novos medicamentos que possam ser usados na prevenção da infecção ou no tratamento da doença causada por este micróbio.

Participar desta pesquisa é uma opção e no caso de não aceitar participar ou desistir em qualquer fase da pesquisa fica assegurado que não haverá perda de qualquer benefício no tratamento que estiver fazendo. Caso aceite participar deste projeto de pesquisa gostaríamos que soubesse que:

A) Sua contribuição consiste na doação de sangue e/ou SWAB bucal (utilizando a escovinha com uma leve pressão na mucosa da boca), células epiteliais e/ou biopsia para diagnósticos laboratoriais a partir de amostras da região perineal, vulva, vagina e/ou colo do útero. A coleta de sangue não faz parte do procedimento padrão de exames

ginecológicos implementados pelo Ministério da Saúde, sendo este um desconforto adicional. O estudo consistirá ainda em entrevista semi-estruturada e acesso ao seu prontuário, arquivado na unidade de saúde em que ele esteja arquivado, município de Arapiraca - AL.

B) Neste projeto, sua identidade será totalmente preservada. Fica claro que você como participante não terá ganho ou perda financeira relacionada com a participação no projeto, e a qualquer momento pode desistir de colaborar da pesquisa.

C) Com a participação no projeto às informações geradas pelo diagnóstico serão informadas através da equipe do posto de saúde em que você foi atendida, e no caso de necessidade de tratamento será dado o encaminhamento devido.

C) Assim como num exame ginecológico periódico, existe apenas um desconforto no momento da observação do colo do útero, de onde será feita uma coleta. Os riscos relacionados à coleta de sangue, que não faz parte do exame ginecológico periódico, são: leve desconforto no momento da coleta, e possibilidade de surgimento de um pequeno trauma no local da coleta que desaparecerá após 24 ou 48 horas. Os riscos à minha saúde física e mental são mínimos. Eu terei como benefício ser informado (a) do resultado da minha contribuição e da pesquisa em geral.

D) As informações obtidas desta pesquisa serão publicadas em congressos, jornais e revistas científicas, bem como, veiculadas em meios de acesso do público em geral, sempre respeitando o sigilo dos participantes da pesquisa. Os produtos e serviços obtidos a partir desta pesquisa serão disponibilizados a toda a população, principalmente aos colaboradores do referido projeto.

E) O estudo se destina as mulheres atendidas nas unidades de saúde pública do município de Arapiraca - AL. Esse estudo começará em Maio 2014 e terminará em Maio de 2016.

Tendo sido convidado(a) a participar como voluntário(a) do estudo; recebi da pesquisadora prof^ª. Mcs Karol Fireman de Farias do curso de graduação em enfermagem – UFAL - Campus Arapiraca, responsável por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

Que, sempre que desejar serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo. Que as informações conseguidas através da minha participação no estudo não permitirão a identificação da minha pessoa, exceto pelos responsáveis, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto. **Que não haverá ressarcimento de despesas, caso eu apresente algum custo na realização desta pesquisa e de que eu não serei indenizado por qualquer dano que venha a sofrer com a participação na pesquisa.**

F) Caso aceite participar, uma cópia deste termo onde consta o nome, telefone e endereço do principal pesquisador, será disponibilizada para o esclarecimento de dúvidas sobre o desenvolvimento projeto a qualquer momento.

Declaro ter recebido as devidas explicações sobre a referida pesquisa, que a participação é voluntária e que minha desistência poderá ocorrer em qualquer momento sem que ocorram quaisquer prejuízos físicos, mentais ou no acompanhamento deste serviço.

Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Eu, _____
 ____ (nome da paciente)
 portadora do RG _____, residente a

_____ fone: _____ aceito participar desta pesquisa.

Nome _____ **da**
mãe: _____.

Endereço do(a) participante-voluntário(a):

Domicílio: _____ (rua, _____ praça, _____ conjunto)
 _____ Bloco,nº _____

Complemento: _____ Bairro: _____

CEP/cidade: _____ Telefone: _____

Ponto de Referência: _____

Endereço da responsável pela pesquisa:

Sr.(a): Karol Fireman de Farias

Endereço: Rua São Cristovão, nº 302.

Bairro: Primavera, Cidade: Arapiraca-AL CEP: 57304-400

FONE: (82) 9620-6444 / 8174-8192

E-mail: karolfireman@hotmail.com

ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas:

Prédio da Reitoria, sala do C.O.C. , Campus A. C. Simões, Cidade Universitária.

Maceió-AL. Telefone: 82 3214-1041

Arapiraca, _____ de _____ de 2014.

Assinatura da paciente

Assinatura do pesquisador

Assinatura da testemunha 1

Assinatura da testemunha 2

Certos de poder contar com sua autorização, colocamo-nos à disposição para esclarecimentos, através dos telefones (82) 9620-6444 / 81748192, falar com **Karol Fireman de Farias**, pesquisadora responsável pela pesquisa.

ANEXO A
COMPROVANTE DE SUBMISSÃO – Artigo 1

COMPROVANTE DE SUBMISSÃO – Artigo 1

Elsevier Editorial System(tm) for Journal of
Microbiology, Immunology and Infection
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Prevalence of human papillomavirus genotypes in women treated by
the Unified Health System in a population from northeast Brazil

Article Type: Brief Reports

Keywords: HPV genotype; Unified Health System; Brazil.

Corresponding Author: Dr. Edilson Leite de Moura,

Corresponding Author's Institution:

First Author: Karol de Farias

Order of Authors: Karol de Farias ; Edilson Leite de Moura; Adriely da
Silva; Ithallo Tanabe; Eloiza Tanabe; Denise da Silva; Ana Caroline dos
Santos; Cristiane Nascimento; Tiago de Andrade; Danyelly Martins; Elaine
de Souza; José Luiz de Lima Filho

Abstract: The aim of this study was to present the circulating HPV
genotypes in a population from northeast Brazil. The HPV 16 was the most
frequent (35.7%), followed by HPV 58 (14.3%). The prevalence of HPV 18
(4.8%) was low in our study and in other studies conducted in northeast
Brazil.

ANEXO B
QUESTIONÁRIO UTILIZADO NA PESQUISA

QUESTIONÁRIO UTILIZADO NA PESQUISA

Código da citologia no caderno da UBS:		
Código de rastreamento no SISCAN:	Nº do cartão do SUS:	Microárea:
Nome e nº do agente comunitário:	Código da família:	Nº do prontuário:
1. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DATA:		
Local de coleta	Grupo do participante <i>(preenchimento posterior)</i>	
Número do prontuário	<input type="checkbox"/> controle <input type="checkbox"/> caso	
2. INFORMAÇÕES PESSOAIS		
Nome		
1 Data de nascimento 2 <input type="checkbox"/> M	2 Idade	3 Sexo: 1 <input type="checkbox"/> F
Endereço Atual		
Bairro	Cidade	
Distrito sanitário (bairro da UBS):	UF:	CEP:
4 Zona 1 <input type="checkbox"/> Urbana 2 <input type="checkbox"/> Rural	Tempo de residência atual:	
Telefone		
5 Condição de moradia: 1 <input type="checkbox"/> alvenaria 2 <input type="checkbox"/> pau-a-pique 3 <input type="checkbox"/> água encanada 4 <input type="checkbox"/> esgoto encanado 5 <input type="checkbox"/> criação/manejo de bovinos 6 <input type="checkbox"/> criação/manejo de outros animais 7 Quais? _____		
6 Proximidades:		

1 <input type="checkbox"/> mineradora 2 <input type="checkbox"/> arte c/ pedra sabão 3 <input type="checkbox"/> fábricas/indústrias 4 <input type="checkbox"/> outros	
Residência anterior: <input type="checkbox"/> Não se aplica	
Bairro: _____	Cidade: _____ UF: _____ <input type="checkbox"/> Não se aplica
Zona: _____	Tempo de residência: _____
7 Proximidades: <input type="checkbox"/> Não se aplica	
1 <input type="checkbox"/> mineradora 2 <input type="checkbox"/> arte c/ pedra sabão 3 <input type="checkbox"/> fábricas/indústrias 4 <input type="checkbox"/> outros	
3. SITUAÇÃO SOCIOECONÔMICA E DEMOGRÁFICA	
8 Etnia 1 <input type="checkbox"/> branca 2 <input type="checkbox"/> parda 3 <input type="checkbox"/> preta 4 <input type="checkbox"/> amarela 5 <input type="checkbox"/> indígena	
9 Situação conjugal: 1 <input type="checkbox"/> solteira 2 <input type="checkbox"/> casada 3 <input type="checkbox"/> viúva 4 <input type="checkbox"/> separada 5 <input type="checkbox"/> união consensual (estável)	
10 Qual a sua escolaridade: 1 <input type="checkbox"/> nenhuma 2 <input type="checkbox"/> NS/Recusa	
3 <input type="checkbox"/> Fund. menor incompleto 4 <input type="checkbox"/> Fund. menor completo	
5 <input type="checkbox"/> Fund. maior incompleto 6 <input type="checkbox"/> Fund. Maior completo	
7 <input type="checkbox"/> Médio incompleto 8 <input type="checkbox"/> Médio completo	
9 <input type="checkbox"/> Superior incompleto 10 <input type="checkbox"/> Superior completo	
11 Profissão: _____	12 Tempo: _____ CBO
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
13 Sua principal ocupação? _____	14 Tempo: _____ CBO
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
(Por Exemplo: Motorista de ônibus, mecânico de automóveis, Office boy, auxiliar de pesquisa, veterinária, etc.)	
15 Onde a Sra. trabalha?	

(Ex: Oficina de automóveis, escritório de contabilidade, veterinária, restaurante, etc.) COD <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
16 Qual foi a ocupação que a Sra. teve por mais tempo?	

(Por exemplo: Auxiliar de escritório, arquiteta, enfermeira, bombeiro hidráulico, etc.) COD <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
----- <input type="checkbox"/> Não se aplica -----	

17 A Sra. tem ou já teve alguma atividade de trabalho, em que ficava em contato com produtos químicos?

1 não 2 sim 3 NS/NR

18 Que tipos de Produtos Químicos?

1 Tintas 2 Combustíveis/lubrificantes 3 preservativos de madeira

4 Solvente 5 inseticidas, pesticidas e herbicidas 6 Corantes e pigmentos

7 Resinas 8 ácidos e cáusticos fortes 9 produto para fabricação de

plásticos 10 produto para fabricação de borracha 11 NS/NR

Outros produtos químicos _____ (especifique) COD (cód. Posterior)

19 A Sra. tem ou já teve alguma atividade de trabalho em que teve contato com metais pesados, como cromo, cádmio, níquel ou outros?

1 não 2 sim 3 NS/NR

20 Que tipo de metais pesados? Não se aplica

1 Cromo 2 Cádmio 3 Níquel 4 Mercúrio 5 Chumbo 6 NS/NR

7 Outros metais pesados _____ (especifique) COD (cód. Posterior)

21 A Sra. tem ou já teve alguma atividade de trabalho em que teve contato com algum tipo de radiação?

1 Não 2 Sim 3 NS/NR

22 Que tipo de radiação? Não se aplica

1 Solar 2 Raio X e outras radiações ionizantes 3 NS/NR

Outras radiações _____ (especifique) COD (cód. Posterior)

23 Contando com salário, pensão, aluguel, bico, etc., em que faixa de renda a Sra. se encaixa:

1 Não tenho renda 2 Menos de 1 S.M 3 De 1 a menos de 2 S.M

4 De 2 a menos de 3 S.M 5 De 3 a menos de 5 S.M 6 De 5 a menos de 10 S.M

7 De 10 a menos de 20 S.M 8 De 20 a menos de 30 S.M 9 De 30 a menos de 40

S.M 10 De 40 a menos de 50 S.M 11 50 S.M ou mais

12 NS/Recusa

24 N° de pessoas no domicílio :

4. HISTÓRIA SEXUAL E REPRODUTIVA		<input type="checkbox"/> Não se aplica	
25 Relações Sexuais		1 <input type="checkbox"/> sim	2 <input type="checkbox"/> não (pular para 5)
26 Idade da primeira relação sexual		27 Número de parceiros	
28 A Sra. está grávida ou amamentando?		1 <input type="checkbox"/> Sim, estou grávida	2 <input type="checkbox"/> Não, não estou grávida/amamentando
		3 <input type="checkbox"/> Sim, estou amamentando	4 <input type="checkbox"/> NS/NR
29 Número de gestações		30 Idade da primeira gestação	
31 Idade que nasceu o primeiro filho		32 Número de abortos	
33 Número de partos	1 Normal		2 Cesária
5. HISTÓRICO CLÍNICO			
34 Qual é a sua altura? 1 <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> m 2 <input type="checkbox"/> NS/NR			
35 Qual é o seu peso? 1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Kg 2 <input type="checkbox"/> NS/NR			
36 Com que frequência vai ao ginecologista?			
1 <input type="checkbox"/> mensal 2 <input type="checkbox"/> trimestral 3 <input type="checkbox"/> semestral 4 <input type="checkbox"/> anual 5 <input type="checkbox"/> nunca 6 <input type="checkbox"/> NS/NR			
37 Quando fez o último exame preventivo?			
1 <input type="checkbox"/> menos de 1 ano 2 <input type="checkbox"/> 1 ano 3 <input type="checkbox"/> mais de 1 ano 4 <input type="checkbox"/> indeterminado 5 <input type="checkbox"/> nunca 6 <input type="checkbox"/> NS/NR			
38 A Sra já fez exame de Papanicolau? 1 <input type="checkbox"/> não 2 <input type="checkbox"/> sim 3 <input type="checkbox"/> NS/NR			
39 Qual foi o resultado? 1 <input type="checkbox"/> negativo 2 <input type="checkbox"/> positivo 3 <input type="checkbox"/> NS/NR			
40 Qual o seu método contraceptivo atual? 1 <input type="checkbox"/> não uso (pular para próximo) 2 <input type="checkbox"/> NS/Recusa			
3 <input type="checkbox"/> ligadura de trompa 4 <input type="checkbox"/> injeção 5 <input type="checkbox"/> coito interrompido 6 <input type="checkbox"/> DIU			
7 <input type="checkbox"/> outro			
8 <input type="checkbox"/> implante 9 <input type="checkbox"/> tabelinha 10 <input type="checkbox"/> camisinha feminina 11 <input type="checkbox"/> pílula			
12 <input type="checkbox"/> espermaticida 13 <input type="checkbox"/> preservativo 14 <input type="checkbox"/> método do muco 15 <input type="checkbox"/> diafragma			
16 <input type="checkbox"/> anel vaginal 17 <input type="checkbox"/> adesivo 18 <input type="checkbox"/> vasectomia do parceiro 19 <input type="checkbox"/> pílula do dia seguinte			
41 Quanto tempo de uso? 1 <input type="checkbox"/> menos de 1 ano 2 <input type="checkbox"/> mais de 1 ano 3 <input type="checkbox"/> NS/NR			
42 A Sra. está na menopausa? 1 <input type="checkbox"/> não 2 <input type="checkbox"/> sim 3 <input type="checkbox"/> NS/NR			
43 A Sra. utiliza medicação para menopausa? 1 <input type="checkbox"/> não 2 <input type="checkbox"/> sim 3 <input type="checkbox"/> NS/NR <input type="checkbox"/> Não se aplica			

44 Qual o tipo ?	1 <input type="checkbox"/> hormonal	2 <input type="checkbox"/> químico	3 <input type="checkbox"/> NS/NR

45 Algum mal estar?	1 <input type="checkbox"/> não		
2 <input type="checkbox"/> tontura	3 <input type="checkbox"/> fraqueza	4 <input type="checkbox"/> náuseas	5 <input type="checkbox"/> sonolência
6 <input type="checkbox"/> coceira, Onde?	_____		
7 <input type="checkbox"/> dor, onde?	_____		
46 Algum médico, enfermeiro ou agente comunitário de saúde já lhe disse que a Sra. tem pressão alta?			
1 <input type="checkbox"/> não			
2 <input type="checkbox"/> sim			
47 Atualmente, a Sra. está usando o remédio para baixar sua pressão?			
1 <input type="checkbox"/> não 2 <input type="checkbox"/> sim			
48 Alguma vez a Sra. fez exame de sangue para medir o seu colesterol?			
1 <input type="checkbox"/> Não 2 <input type="checkbox"/> sim 3 <input type="checkbox"/> NS/NR			
49 Quando foi a última vez que a Sra. fez exame para medir o seu colesterol?			<input type="checkbox"/> Não se aplica
1 <input type="checkbox"/> Há até 6 meses		2 <input type="checkbox"/> Há mais de 6 meses até 1 ano	
3 <input type="checkbox"/> Há mais de 1 ano até 2 anos		4 <input type="checkbox"/> Há mais de 2 anos até 5 anos	
5 <input type="checkbox"/> Há mais de 5 anos		6 <input type="checkbox"/> NS/NR	
7 <input type="checkbox"/> Não sabe o que é colesterol		<input type="checkbox"/> Aplicador precisou explicar o significado	
50 Algum médico, enfermeiro ou nutricionista já lhe disse que a Sra. tem colesterol alto?			
1 <input type="checkbox"/> Não 2 <input type="checkbox"/> sim 3 <input type="checkbox"/> NS/NR			
51 A Sra. já fez exame para medir o açúcar no sangue ou diagnosticar diabetes?			
1 <input type="checkbox"/> Não 2 <input type="checkbox"/> sim 3 <input type="checkbox"/> NS/NR			
52 Algum médico já lhe disse que a Sra. tem diabetes? 1 <input type="checkbox"/> Não 2 <input type="checkbox"/> sim			
53 Depois que disseram que a Sra. é diabética, algum médico, enfermeiro ou nutricionista receitou uma dieta para diabetes (pouco açúcar, pouco macarrão, etc)?			1 <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se aplica
54 A Sra. está seguindo essa dieta? 1 <input type="checkbox"/> Não 2 <input type="checkbox"/> sim			

55 Depois que disseram que a Sra. é diabética, algum médico lhe receitou remédio para o seu diabetes?

1 não 2 sim

56 Esse remédio é:

1 Apenas comprimido 2 injeção de insulina 3 ambos

57 Atualmente, a Sra. está tomando os remédios para diabetes? 1 Não 2 sim

58 Tem alguma outra doença crônica? 1 não 2 sim

Quais?

Diabetes mellitus

Doenças respiratórias crônicas (Asma, Bronquite, Rinite alérgica, DPOC, Doenças ocupacionais respiratórias).

Doenças cardiovasculares (Aterosclerose)

Doenças renais (insuficiência renal crônica)

Doenças músculo-esqueléticas (reumatismo, artropatias)

Doença falciforme Hipertensão arterial

Problemas de saúde mental Doenças do aparelho circulatório Neoplasias

59 Atualmente, a Sra. faz uso de alguma outra medicação? 1 Não 2 sim 3 NS/NR

60 Quais? 1 imunossupressora 2 antibiótico 3 cardiovascular 4 psicotrópico
5 NS/NR

6 Outra? _____ 7 Quanto tempo? _____

61 Já fez alguma cirurgia? 1 não 2 sim

3 Quais? _____ 4 Quando? _____

5 Quais? _____ 6 Quando? _____

62 A Sra. já recebeu transfusão sanguínea? 1 não 2 sim 3 NS/NR

63 A Sra. já recebeu algum transplante? 1 não 2 sim 3 NS/NR

64 Algum médico já disse que a Sra. tem ou já teve câncer? 1 Não 2 sim

65 O médico disse para a Sra. qual é o local deste câncer? 1 Não 2 sim Não se aplica

66 Qual era a localização deste câncer na época do diagnóstico?

(Se útero, perguntar se foi/ é câncer de colo do útero ou de corpo do útero. Se ela não souber anotar ÚTERO SOE). _____ COD

67 Qual era a sua idade quando disseram que a Sra. tinha (este) câncer? /Anos

68 A Sra. iniciou tratamento para este câncer? 1 não 2 sim

69 A Sra. continua em tratamento para este câncer? 1 não 2 sim

70 Por que a Sra. não está se tratando atualmente?

1 Tratamento foi concluído 2 Abandonei 3 NS/NR

4 Outro _____ (especifique)

71 A Sra. já fez algum tratamento radiológico pélvico? 1 não 2 sim 3 NS/NR

72 A Sra. já apresentou algum dos problemas abaixo? 1 Não 2 NS/NR

3 infecção por HPV 4 corrimento 5 prurido 6 ardência

7 Clamídia 8 candidíase 9 gonorréia 10 sífilis

11 Outros _____ (especifique)

73 Algum médico já lhe disse que a Sra. tem ou teve algumas das seguintes doenças? 1 não

2 Doença da coluna ou costas 3 Artrite/Reumatismo (não infeccioso/Gota)

4 Tendinite/LER (Lesão de esforço repetitivo) 5 Ataque do coração

6 Angina ou doença das coronárias 7 Insuficiência cardíaca

8 Derrame 9 Dengue 10 Depressão 11 Enfisema

12 Asma 13 Cirrose do fígado 14 Hepatite 15 Tuberculose

16 Malária 17 Hanseníase 18 AIDS/SIDA 19 Outra

6. HISTÓRICO FAMILIAR

74 Algum parente com doença crônica? 1 não 2 NS/NR 3 sim

4 Grau de parentesco: _____ 5 Qual doença?

6 Grau de parentesco: _____ 7 Qual doença?

75 Algum parente com câncer? 1 não 2 NS/NR 3 sim

4 Grau de parentesco: _____ 5 Qual tipo?

6 Grau de parentesco: _____ 7 Qual doença?

7. TABAGISMO

76 Fuma? 1 não 2 fumava mas parei 3 sim

77 Há quanto tempo fuma? 1 anos 2 meses 3 NS/NR Não se aplica

78 Qual tipo de cigarro?

1 de palha 2 com filtro 3 sem filtro 4 charuto 5 cachimbo 6 indiano

79 Quantidade por dia?

1 1 a 3 2 4 a 6 3 7 a 10 4 mais de 10 5 Maço 6 outro

Qual? _____

80 Quanto tempo depois de acordar a Sra. fuma o primeiro cigarro?

1 Nos primeiros 5 minutos 2 De 6 minutos a 30 minutos

3 De 31 minutos a 60 minutos 4 Após 60 minutos

81 A Sra. já parou de fumar por pelo menos 1 dia, porque estava tentando seriamente parar de vez?

1 não 2 sim

82 Quando foi a última vez que a Sra. tentou parar de fumar?

1 Durante o último mês 2 Mais de um mês até 6 meses atrás

3 Mais de 6 meses até 12 meses atrás 4 Há mais de 12 meses

83 Alguma vez a Sra. já experimentou ou tentou fumar cigarros, mesmo uma ou duas tragadas?

1 não 2 sim

84 A Sra. fica em contato com a fumaça do cigarro de outras pessoas em sua casa, trabalho ou escola?

1 não 2 sim

85 Há quanto tempo a Sra. parou de fumar?

1 anos 2 meses 3 NS/NR Não se aplica

86 Quando a Sra. fumava, quantos cigarros a Sra. fumava, em média, por dia?

1 Cigarros por dia 2 Maços por dia 3 NS/NR/Variável

87 Qual tipo de cigarro?

1 de palha 2 com filtro 3 sem filtro 4 charuto 5 cachimbo 6 indiano

88 A Sra. parou de fumar porque tinha algum problema de saúde que foi causado ou que piorou por causa do cigarro?

1 não 2 sim

89 Para parar de fumar a Sra. :

1 Recebeu algum tipo de tratamento com profissionais de saúde ou usou algum tipo de medicamento

2 Parou por conta própria

90 Qual foi o tipo de tratamento ou medicamento que a Sra. recebeu?

1 Recebeu orientações em consulta com médico ou enfermeiro ou psicólogo

2 Participou de grupos para ajudar o fumante a parar

3 Fez tratamento com laser ou acupuntura

4 Usou adesivos ou chiclete de nicotina

5 Usou outros tipos de medicamentos? _____

6 Outros _____

8. HISTÓRICO ALIMENTAR

91 Consome Bebidas alcoólicas? 1 não 2 não agora, mas já consumiu 3 sim

92 Qual o tipo ?

1 Aguardente 2 Cerveja 3 Vinho 4 whisky 5 licor

6 outros _____ 7 NS/NR Não se aplica

93 Com que idade que iniciou? _____

94 Com que frequência costuma beber?

1 diariamente 2 semanalmente 3 mensalmente 4 raramente

95 Qual a quantidade de copos/dia?

1 1 a 2 2 3 a 4 3 5 a 6 4 mais de sete 5 outros Não se aplica

96 Com que idade que parou de beber? _____

97 Por quantos anos bebeu? _____

98 Qual o tipo de bebida a Sra consumia?

1 Aguardente 2 Cerveja 3 Vinho 4 whisky 4 licor

5 outros _____ 6 NS/NR

99 Passou por algum tratamento para parar de beber?

1 não 2 sim 3 NS/NR

Cozimento

100 Ingere broto de samambaia? 1 não 2 sim 3 NS/NR

101 A quantos anos ingere? _____

102 Qual a forma de preparo? 1 cru 2 cozido 3 outros

103 Qual o numero de água desprezadas? _____

104 Qual a quantidade de porções que ingere por vez ?

1 1 a 2 colheres 2 3 a 4 colheres

3 Vezes por

4 Dia 5 Semana 6 Mês 7 Rara/Nunca

105 Usa Fogão a Lenha? 1 não 2 sim 3 já usei

106 Tem Fogão a Lenha em casa? 1 não 2 sim 3 A quanto tempo?

4 Você cozinha neste fogão? sim não A quanto tempo? _____

5 Você costuma queimar madeira para outro fim: sim não

Alimentos

107 A Sra. come frango? 1 Não 2 Sim

108 Com que frequência a Sra. come frango? Não se aplica

1 Vezes por dia 2 Vezes por semana 3 Vezes por mês

4 Menos que uma vez por mês/raramente 5 NS/NR

109 Quando a Sra. come frango, o que normalmente faz com a pele:

1 Sempre retira a pele antes de comer 2 Na maioria das vezes retira 3 NS/NR

4 Algumas vezes retira 5 Quase nunca retira

6 Nunca retira 7 Não come carne que tenha muita gordura

110 A Sra. come carne vermelha? 1 Não 2 Sim

111 Com que frequência a Sra. come carne?

1 Vezes por dia 2 Vezes por semana 3 Vezes por mês Não se aplica

4 Menos que uma vez por mês/raramente 5 NS/NR

112 Quando a Sra. come carne vermelha, o que normalmente faz com a gordura visível:

1 Sempre retira 2 Na maioria das vezes retira 3 NS/NR

4 Algumas vezes retira 5 Quase nunca retira

6 Nunca retira

7 Não come carne que tenha muita gordura

Com que frequência a Sra. come:

113 Alimentos na brasa (ex: churrasco)?

1 Vezes por dia 2 Vezes por semana 3 Vezes por mês

4 Menos que uma vez por mês/raramente 5 NS/NR

114 Bife ou carne cozida?

1 Vezes por dia 2 Vezes por semana 3 Vezes por mês

4 Menos que uma vez por mês/raramente 5 NS/NR

115 Hambúrguer ou carne moída?

1 Vezes por dia 2 Vezes por semana 3 Vezes por mês

4 Menos que uma vez por mês/raramente 5 NS/NR

116 Lingüiça ou salsicha (exceto de frango)?

1 Vezes por dia 2 Vezes por semana 3 Vezes por mês

4 Menos que uma vez por mês/raramente 5 NS/NR

117 Peixe?

1 Vezes por dia 2 Vezes por semana 3 Vezes por mês

4 Menos que uma vez por mês/raramente 5 NS/NR

118 Carne de porco?

1 Vezes por dia 2 Vezes por semana 3 Vezes por mês

4 Menos que uma vez por mês/raramente 5 NS/NR

119 Queijo ou requeijão?

1 Vezes por dia 2 Vezes por semana 3 Vezes por mês

4 Menos que uma vez por mês/raramente 5 NS/NR

120 Manteiga ou margarina?

1 Vezes por dia 2 Vezes por semana 3 Vezes por mês

4 Menos que uma vez por mês/raramente 5 NS/NR

121 Biscoitos?

1 Vezes por dia 2 Vezes por semana 3 Vezes por mês

4 Menos que uma vez por mês/raramente 5 NS/NR

122 Bolos e tortas?

1 Vezes por dia 2 Vezes por semana 3 Vezes por mês

4 Menos que uma vez por mês/raramente 5 NS/NR

123 Batata frita?

1 Vezes por dia 2 Vezes por semana 3 Vezes por mês

4 Menos que uma vez por mês/raramente 5 NS/NR

124 Carnes ou peixes conservados no sal (ex: bacalhau, charque, pé de porco)?

1 Vezes por dia 2 Vezes por semana 3 Vezes por mês

4 Menos que uma vez por mês/raramente 5 NS/NR

125 Enlatados ou conserva (ex: milho, ervilha, palmito, azeitona, salsicha, extrato ou massa de tomate)?

1 Vezes por dia 2 Vezes por semana 3 Vezes por mês

4 Menos que uma vez por mês/raramente 5 NS/NR

126 Frios (ex: presunto, mortadela, salame, apresuntado)?

1 Vezes por dia 2 Vezes por semana 3 Vezes por mês

4 Menos que uma vez por mês/raramente 5 NS/NR

127 Leite e derivados (ex: achocolatado, iogurtes, vitaminas)?

1 Vezes por dia 2 Vezes por semana 3 Vezes por mês

4 Menos que uma vez por mês/raramente 5 NS/NR

128 Frutas e sucos de frutas preparados a partir da fruta, polpa ou concentrado?

1 Vezes por dia 2 Vezes por semana 3 Vezes por mês

4 Menos que uma vez por mês/raramente 5 NS/NR

129 Batata cozida, batata-doce, batata-baroa, aipim, cará, inhame?

1 Vezes por dia 2 Vezes por semana 3 Vezes por mês

4 Menos que uma vez por mês/raramente 5 NS/NR

130 Outros legumes (ex: abobrinha, beterraba, chuchu, cenoura, quiabo, vagem)?

1 Vezes por dia 2 Vezes por semana 3 Vezes por mês

4 Menos que uma vez por mês/raramente 5 NS/NR

131 Hortaliças (ex: agrião, alface, brócolis, chicória, couve, couve-flor, espinafre, repolho)?

1 Vezes por dia 2 Vezes por semana 3 Vezes por mês

4 Menos que uma vez por mês/raramente 5 NS/NR

132 Feijões (ex: preto, mulatinho, fradinho, roxo), lentilha, ervilha seca ou grão de bico?

1 Vezes por dia 2 Vezes por semana 3 Vezes por mês

4 Menos que uma vez por mês/raramente 5 NS/NR

133 Sem contar saladas, com que frequência a Sra. costuma colocar sal no prato de comida?

1 Nunca coloca sal no prato de comida

2 Provo e coloco se estiver sem sal

3 Coloco quase sempre mesmo sem provar

9. ATIVIDADE FÍSICA

134 Em quantos dias de uma semana comum a Sra. caminha por pelo menos 10 minutos seguidos?

(ex: em casa, no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer ou como forma de exercício)

1 Dia(s) na semana 2 Nenhum 3 NS/NR

135 A Sra. faz atividades MODERADAS, por pelo menos 10 minutos seguidos, no trabalho, por lazer, por esporte, como forma de exercício, como parte das suas atividades dentro de casa, no quintal ou qualquer outra atividade que aumente moderadamente a sua respiração ou batimentos do coração?

(ex: pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa ou no quintal, como varrer, aspirar, cuidar do jardim ou trabalhos como soldar, operar máquinas, empilhar caixas)

1 não 2 sim 3 NS/NR

136 *Em quantos dias de uma semana comum, a Sra. faz essas atividades MODERADAS, por pelo menos 10 minutos seguidos?*

1 Dia(s) na semana 2 NS/NR

AO QUESTIONADOR

137 ESTADO DE ATENÇÃO DO ENTREVISTADO

1 bastante disperso 2 disperso 3 atento 4 bastante atento 5 outros

138 COMPREENSÃO DO ENTREVISTADO

1 não compreende 2 compreende com dificuldade 3 compreende

 Entrevistado
2. Formulário de Consulta Ginecológica de Enfermagem

Data do atendimento ____/____/____

1 - Identificação

- 1) Telefone: _____ 2) Cod. Exame _____ 3) CNES da UBS _____
- 4) Por que procurou este serviço? _____
- 5) Você sabe para que serve o preventivo? Sim Não
- 6) Você já realizou o exame preventivo anteriormente? Sim Não
- 7) Quantas vezes realizou? _____
- 8) De quanto em quanto tempo você realiza o preventivo? _____
- 9) Você retorna à instituição onde realizou o preventivo para buscar o resultado? Sim
 Não . Por quê? _____
- 10) Você compareceu à consulta médica com o resultado para avaliação? Sim
 Não. Por quê? _____
- 11) Foi prescrito algum tratamento conforme o resultado do último preventivo para
 você? Não Sim. Qual? _____
- 12) E para o seu companheiro? Não Sim. Qual? _____
- 13) O tratamento prescrito foi realizado? Sim Não. Por que? _____
- 14) Conhece o Autoexame das Mamas? Sim Não
- 15) Você realiza o Autoexame das Mamas? Sim Não
- 16) Em que período do mês você realiza o Autoexame das mamas? Antes do período
 menstrual; Após o período menstrual; Depois do período menstrual; Outro.
- 17) De quanto em quanto tempo e como você realiza o Autoexame das Mamas (etapas)?

- 18) Com quem você mora? _____
- 19) Quantos cômodos tem sua casa? _____ 20) Possui água encanada? Sim Não
- 21) Quantos anos você tinha quando teve a primeira relação sexual? _____
- 22) Tempo de vida sexual ativa _____
- 23) Número de parceiros sexuais que já teve até hoje: _____

- 24) No momento, possui quantos parceiros sexuais? _____
- 25) Você sente dor ou outro problema durante a relação sexual? Não Sim. Como?
-

- 26) Você costuma usar lubrificante nas relações sexuais? Não Sim
- 27) Alguma vez você já sofreu algum tipo de violência sexual? Sim Não

2 - Antecedentes Pessoais

Ginecológicos:

- 28) Quantos anos tinha quando veio a primeira menstruação (idade da menarca)? _____
- 29) Data da última menstruação ____/____/____
- 30) Os períodos menstruais são parecidos? Sim Não
- 31) Quantos dias fica menstruada? _____
- 32) Você sente dor no pé-da-barriga (baixo ventre)? Não Sim. Descreva (frequência, intensidade) _____
- 33) Já fez laqueadura tubária (“ligadura das trompas”)? Não Sim. Quando? _____
- 34) Você utiliza algum método para evitar gravidez? Não Sim. Qual? _____
- 35) Já fez cauterização (queimação) do colo? Não Sim. Quantas? _____
- 36) Você já passou por alguma cirurgia? Não Sim. Qual? _____
- 37) Você já recebeu transfusão de sangue? Não Sim. Quando? _____
- 38) Você já teve alguma doença transmitida por DSTs. Não Sim. Qual? _____
Tratou? Não Sim. Como? _____
- 39) No momento, você está com algum corrimento vaginal? Não Sim:
- Cheiro (odor): Ácido Fétido (tipo “peixe podre”)
- Coloração: Amarelada Esbranquiçada Esverdeada Acinzentada
 Amarelo-esverdeada Borra-de-café
- Quantidade: Pequena Média Grande
- Aspecto: Com bolhas (bolhoso, espumoso) Tipo leite talhado (grumoso)
Todo igual, liso (homogêneo)
- Acompanhado de coceira em baixo (prurido genital): Sim Não

Obstétricos

- 40) N° de Gestações: _____ 41) N° de Parto _____ 42) N° de Aborto _____
- 43) Qual o intervalo entre uma gestação e outra? _____

44) Quais os tipos de parto que já teve? Parto normal Com episiotomia
Sem episiotomia Domiciliar Hospitalar Parto operatório - Cesárea

Forcipe

45) Você teve algum tipo de complicação durante ou após as gestações? Não

Sim. Qual? _____

46) Número de filhos nascidos com algumas deformidades: _____

47) Você amamentou seu(s) filho(s)?

Sim. Quantos? _____ Por quanto tempo? _____

Não. Por quê? _____

48) Seu(s) filho(s) é (são) do mesmo parceiro? _____

Eliminações

49) Qual é a sua frequência de evacuações? _____

50) Faz uso de laxantes? Não Sim, em quais situações faz uso? _____

51) Considera a eliminação urinária normal? _____

Qual é a quantidade? Pequena Média Grande

Qual é a coloração? Amarelo palha Amarelo cítrico Amareloâmbar

52) Você sente ardência para urinar (disúria)? Não Sim. Ao início da urina

Ao final da urina.

Antecedentes Familiares

Hipertensão arterial. Diabetes mellitus. Cardiopatia. Câncer do colo uterino.

Outros: _____

Exame Físico Ginecológico

Mamas: Simétricas Assimétricas

Inspeção: Sem alterações Com alterações. Descreva _____

Palpação: Nódulos: Ausentes Presentes: MD ME Bilateral

Localização: QSD QSE QID QIE

Características: Superfície regular Superfície irregular Móvel Fixo

Linfonodos: Não palpáveis Palpáveis: Região axilar (dir.) (esq.)

Região supraclavicular Região infraclavicular

Expressão: Derrame Papilar: Ausente Presente

Localização: MD ME Bilateral

Características: (coloração, quantidade, saída por um ou mais ductos mamários): _____

Exame Genital

Inspeção vulvar: Pilificação: Implantação normal dos pelos Com alterações.

Descreva _____

Coloração: Sem alteração Com alterações. Descreva _____

Formação anatômica: Sem alterações Com alterações. Descreva _____

Exame Especular

Canal vaginal: Coloração: Normocorado Hiperemiado Outro. Descreva _____

Rugosidade : Ausente Presente Reduzida

Elasticidade: Ausente Presente Reduzida

Corrimento: Ausente Presente. Odor: _____

Aspecto: Bolhoso Grumoso Homogêneo Outro. Descreva _____

Coloração: Amarelo Esverdeado Amarelo-Esverdeado Esbranquiçado

Acinzentado Outro. Descreva: _____

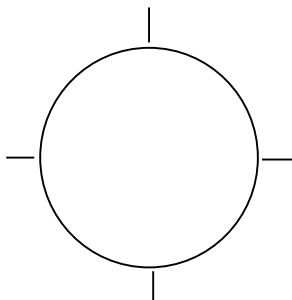
Quantidade: Pequena Média Grande

Colo uterino: Coloração: Róseo Hiperemiado Hiperemia puntiforme Outro

Orifício externo: Puntiforme Bilabiado Forma de estrela

Presença de ectopia: Não Sim. Localização _____

Observações:



OBS.: _____

3. Avaliação da Lesão - 3.1 Macroscopia/Visual da Ferida através Cervicografia

Mês: _____

TAMANHO DA LESÃO	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
PROFUNDIDADE				
ASPECTO				
PRESENÇA e ASPECTO DE SECREÇÃO:				

ANEXO C
PATENTE 1 - ESCOVA CITOLÓGICA

PATENTE 1 - ESCOVA CITOLÓGICA

* USO EXCLUSIVO DO INPI *

INPI

22/06/2016 019160000000
12-33 RECIFE

BR 10 2016 014713 1

Esopo reservado para o protocolo

Esopo reservado para a etiqueta

Esopo reservado para o código QR

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Sistema de Gestão da Qualidade
Diretoria de Patentes

DIRPA	Tipo do Documento	DIRPA	Folha
Formulário			1/3
Depósito de Pedido de Patente		Código: FQ001 Procedimento: DIRPA-PQ006	Número: 2

Ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial:
 O requerente solicita a concessão de um privilégio na natureza e nas condições abaixo indicadas:

1. Depositante (71):

1.1 Nome: UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - UFPE
 1.2 Qualificação: FES - INSTITUIÇÃO FEDERAL DE ENSINO SUPERIOR - AJUNTARIA FEDERAL
 1.3 CNPJ/CPF: 24134488/0001-08
 1.4 Endereço Completo: AV. PROF. MORAES REGO, 1235 - CIDADE UNIVERSITÁRIA - RECIFE - PE
 1.5 CEP: 50670-901
 1.6 Telefone: 81-2126-8958 1.7 Fax: 81-2126-8958
 1.8 E-mail: patentes_dna.propeq@ufpe.br

continua em folha anexa

2. Natureza: Invenção Modelo de Utilidade Certificado de Adição

3. Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54):
 ESCOVA CITOLÓGICA AUXILIAR NO RASTREIO DE LESÕES PRÉ-CANCERÍGENAS E CANCERÍGENAS E DE INFECÇÃO POR PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

continua em folha anexa

4. Pedido de Divisão: do pedido Nº XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX **Data de Depósito:** XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

5. Prioridade: Interna (99) Unionista (30)

O depositante reivindica a(s) seguinte(s)

País ou Organização do depósito	Número do depósito (se disponível)	Data do depósito
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXXX

continua em folha anexa



INPI INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Sistema de Gestão da Qualidade
Diretoria de Patentes

DIRPA	Tipo de Documento:	Formulário	DIRPA	Página:	2/3
	Título do Documento:		Colégio:	Ítem:	
Depósito de Pedido de Patente			PQ001	2	
			Procedimento:		

6. Inventor (72):

Assinale aqui se o(s) mesmo(s) requer(em) a não divulgação de seus nome(s), neste caso não preencher os campos abaixo.

6.1 Nome: JOSÉ LUIZ DE LIMA FILHO

6.2 Qualificação: DOUTOR

6.3 CPF: 216.382.414-48

6.4 Endereço Completo: AV. PROF. MORAES REGO, 9/N, CIDADE UNIVERSITÁRIA, RECIFE - PE, LIMA

6.5 CEP: 50.670-901

6.6 Telefone: 81-48734-7454

6.7 FAX: 81-2128-8859

6.8 E-mail: joseluzfz@gmail.com ; contato_lima@upei.br

continua em folha anexa

7. Declaração de divulgação anterior não prejudicial.

Artigo 12 da LPI – período de graça.
Informe no item 11.13 os documentos anexados, se houver.

8. Declaração na forma do item 3.2 da Instrução Normativa PR nº 17/2013:

Declaro que os dados fornecidos no presente formulário são idênticos ao do certidão de depósito ou documento equivalente do pedido cuja prioridade está sendo reivindicada.

9. Procurador (74):

9.1 Nome: XXX

9.2 CNPJ/CPF: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX 9.3 APUA: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

9.4 Endereço Completo: XXX

9.5 CEP: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

9.6 Telefone: XXXXXXXXXXXXXXXX

9.7 FAX: XXXXXXXXXXXXXXXX

9.8 E-mail: XXX

continua em folha anexa

10. Listagem de seqüências biológicas.

Informe nos itens 11.9 ao 11.12 os documentos anexados, se houver.


INPI INSTITUTO
NACIONAL DA PROPRIEDADE
INDUSTRIAL

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Sistema de Gestão da Qualidade
Diretoria de Patentes

DIRPA	Tipo de Documento: Formulário	DIRPA	Folhas
			313
Depósito de Pedido de Patente		Código: FQ001	Itens:
		Procedimento: DIRPA-PQ008	2

11. Documentos Anexados:

(Assinale e indique também o número de folhas);

(Deverá ser indicado o número total de somente uma das vias de cada documento);

Documentos Anexados			folhas
X	11.1	Guia de Recolhimento da União (GRU)	01
X	11.2	Procuração	02
	11.3	Documentos de Prioridade	
	11.4	Documento de contrato de trabalho	
X	11.5	Relatório descritivo	14
X	11.6	Reivindicações	02
X	11.7	Desenho(s) (se houver). Sugestão da figura a ser publicada com o resumo: nº. ____ por melhor representar a invenção (sujeito à avaliação do INPI).	11
X	11.8	Resumo	01
	11.9	Listagem de seqüências em arquivo eletrônico: ____ nº de CDs ou DVDs (original e cópia)	
	11.10	Código de controle alfanumérico no formato de código de barras referente às listagem de seqüências	
	11.11	Listagem de seqüências em formato impresso	
	11.12	D Declaração relativa à Listagem de seqüências	
X	11.13	Outros (especificar) ANEXO 01 (COTITULARES); ANEXO 02 (COINVENTORES); DELEGAÇÕES DE PODERES	05

12. Total de folhas anexadas: 36 fls.
13. Declaro, sob as penas da Lei que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

Recife, 22 de junho de 2016.

Local e Data

 Assinatura e Carimbo
Solange Galvão Coutinho
Diretora de Inovação - UFPE
SIAPE: 1132321

1/1

ANEXO DE TITULARES (ITEM 1):

TÍTULO: ESCOVA CITOLÓGICA AUXILIAR NO RASTREIO DE LESÕES PRÉ-CANCERÍGENAS E CANCERÍGENAS E DE INFECÇÃO POR PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

(2) Nome: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

Qualificação: Autarquia educacional vinculada ao Ministério da Educação.

CNPJ: 24.464.109/0001-48

Endereço: Avenida Lourival Melo Mota, S/N - Tabuleiro dos Martins

Bairro: Cidade Universitária **Cidade:** Maceió **Estado:** AL

CEP: 57.072-900

1 / 2

ANEXO 2

INVENTORES: Continuação do quadro 6. Inventor(72) do Formulário Código FQ001.

(2) Nome: Karol Fireman de Farias

Qualificação: Mestre

RG: 1.584.254 **Órgão/UF:** SSP/AL **CPF:** 959.601.124-34

Endereço: Rua José Nunes da Silva, nº 424, Residencial Alto Jardim, QI, Lote 10

Bairro/Cidade/UF: Arapiraca - AL.

CEP: 57.315-784

Telefone: (82) 99620-6444

(3) Nome: Elaine Virginia Martins de Souza Figueiredo

Qualificação: Doutor

RG: 5.333.664 **Órgão/UF:** SSP/PE **CPF:** 041.392.544-75

Endereço: Avenida Novo Nordeste, nº 04, Condomínio Parc Ville, quadra C

Bairro/Cidade/UF: São Luiz – Arapiraca - AL.

CEP: 57.301-400

Telefone: (82) 99931-0827

(4) Nome: Cristiane Araújo Nascimento

Qualificação: Mestre

RG: 2.003.001.139.490 **Órgão/UF:** SSP/AL **CPF:** 022.944.634-55

Endereço: Rodovia AL 220, Residencial Ouro Verde, nº 2188, Q E 22

Bairro/Cidade/UF: Arnon Melo - Arapiraca – AL.

CEP: 57.315-745

Telefone: (82) 8801-2137

2 / 2

(5) Nome: Tatiane Luciano Balliano

Qualificação: Doutora

RG: 867.889 **Órgão/UF:** SSP/AL **CPF:** 008.699.314-31

Endereço: Av. Menino Marcelo, 1391, Condomínio Residencial Tabuleiro dos
Martins, Bloco 3º, apto. 103

Bairro/Cidade/UF: Cidade Universitária – Maceió – AL.

CEP: 57.073-470

Telefone: (82) 9605-6651

(6) Nome: Ana Caroline Melo dos Santos

Qualificação: Graduação em enfermagem

RG: 33.000.026 **Órgão/UF:** SSP/AL **CPF:** 089.718.494-79

Endereço: Rua Guanabara, nº 321

Bairro/Cidade/UF: Capiatã - Arapiraca – AL.

CEP: 57.310-105

Telefone: (82) 9603-3197

(7) Nome: Willian Miguel

Qualificação: Graduando em Enfermagem

RG: 3.160.938-1 **Órgão/UF:** SSP/AL **CPF:** 095.653.664-65

Endereço: Rua Persigas, rota 20

Bairro/Cidade/UF: Dom Constantino - Penedo – AL.

CEP: 57.200-000

Telefone: (82) 9607-8571

(8) Nome: Edilson Leite de Moura

Qualificação: Graduando em Biologia

RG: 1.584.254 **Órgão/UF:** SSP/AL **CPF:** 216.382.414-49

Endereço: Rua Walmir Novaes, nº 425

Bairro/Cidade/UF: Primavera - Arapiraca – AL.

CEP: 57.204-160

Telefone: (82) 9656-5324

PROCURAÇÃO

OUTORGADO: UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO, autarquia educacional vinculada ao Ministério da Educação, por meio do Decreto Lei Nº 9.388, de 20/06/45 (Decreto nº 62493, de 01/04/68 e Decretos nº. 53, de 18/11/66 e 252 de 28/02/67), inscrita no CNPJ/MF sob o nº 24.134.488/0001-08, com sede na Avenida Professor Moraes Rego nº 1.235, Cidade Universitária, Recife, Pernambuco, representada por seu Magnífico Reitor **Anísio Brasileiro de Freitas Dourado**, brasileiro, casado, professor universitário, portador da RG nº 1.065.220 SSP/PE e inscrito no CPF/MF sob o nº 127.044.234-15, nomeado pelo Decreto Presidencial de 04 de Outubro de 2011, publicado no D.O.U. de 2.10.2011, Seção 2, pág. 01, reconduzido pelo Decreto Presidencial de 08 de Outubro de 2015, publicado no D.O.U. de 9.10.2015, Seção 2, pág. 01, e a Diretora de Inovação do Gabinete do Reitor **Solange Galvão Coutinho**, brasileira, solteira, professora universitária, residente e domiciliada em Recife, portadora do C.P.F. 166.551.174-53, cujos poderes lhe foram outorgados pelo referido Magnífico Reitor no exercício da competência que lhe foi delegada pela Portaria nº 3660 de 14 de outubro de 2015.

OUTORGANTE: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS, autarquia educacional vinculada ao Ministério da Educação, com sede na Av Lourival Melo Mota, S/N - Tabuleiro dos Martins, 57072-900, Cidade Universitária, Maceió - AL, representada por sua Magnífica Reitora **Maria Valéria Costa Correia**, brasileira, professora universitária, inscrita no CPF/MF sob o nº 284.480.734-87, nomeado pelo Decreto Presidencial de 12 de janeiro de 2016, publicado no D.O.U. de 13 de janeiro de 2016.

PODERES: por este instrumento particular de mandato ficam outorgados poderes especiais para o Outorgado representar o Outorgante no país e em terceiros países, perante a União, os Estados, os Territórios, o Distrito Federal e seus órgãos de administração direta e indireta, inclusive o Instituto Nacional de Propriedade Industrial - INPI e perante o poder Judiciário, para o fim de obter a proteção de direitos relativos à Propriedade industrial e/ou Intelectual e agir na defesa ativa e passiva dos interesses do Outorgante especificamente para o pedido de patente de invenção de colibularidade da UFPE e UFAL, "**ESCOVA CITOLÓGICA AUXILIAR NO RASTREIO DE LESÕES PRÉ-CANCERÍGENAS E CANCERÍGENAS E DE INFECÇÃO POR PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)**", podendo, para tais efeitos, pagar as retribuições e anuidades devidas, requerer as prorrogações ou renovações cabíveis; apresentar protestos, oposições, petições, recursos, réplicas e defesas, escritas ou orais; requerer licenças compulsórias, caducidade, e instauração de processos administrativos ou de nulidade, retirada de certificado, bem como



praticar todo e qualquer outro ato que se faça necessário ao bom e fiel cumprimento desta procuração, podendo ainda agir em separado, independente da ordem de nomeação, ficando ratificados os atos eventualmente já praticados.

Maceió, 08 de junho de 2016.


Maria Valéria Costa Correia
 Reitora da Universidade Federal de Alagoas

— José Vieira da Cruz
 Vice-Reitor no Exercício da
 Reitoria - UFAL



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
 UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

PORT. N°	138
PUBLICADA NO	
DOU de	22 / 01 / 16
Serço	3 Pág. 28

PORTARIA N° 138, DE 21 DE JANEIRO DE 2016.

A REITORA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS, no uso das atribuições que lhe confere o § 1º do artigo 15 do Estatuto da UFAL, aprovado pela Portaria nº 4067/MEC, de 29.12.2003, e tendo em vista o que consta no Processo nº 23065.001976/2016-16, resolve:

Nomear **JOSÉ VIEIRA DA CRUZ**, ocupante do cargo de Professor do Magistério Superior, matrícula SLAPE nº 1332385, para exercer o cargo de Vice-Reitor/GVR, código CD-02.


MARIA VALÉRIA COSTA CORREIA
 REITORA

MATERIA PUBLICADA NO
 COLETA DE PESSOAL Nº 04
 EM 22/01/16

**ESCOVA CITOLÓGICA AUXILIAR NO RASTREIO DE LESÕES PRÉ-CANCERÍGENAS E
CANCERÍGENAS E DE INFECÇÃO POR PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)**

CAMPO TÉCNICO

[001] A presente invenção refere-se a uma escova citológica com cabeça de formato triplice com superfície grumosa, canal com êmbolo móvel, percorrendo toda escova para irrigação para inserção de soluções, verificador de Potencial hidrogeniônico (PH) na haste, com função auxiliar no rastreio de lesões pré-cancerígenas e cancerígenas e de infecção por papiloma vírus humano (HPV).

ESTADO DA TÉCNICA

[002] A escova citológica auxiliar no rastreio de lesões pré-cancerígenas e cancerígenas e infecção por Papilomavirus humano (HPV) permite coleta de células epiteliais. A escova é um instrumento médico descartável que permite coleta de células utilizadas no teste de detecção da presença do vírus do HPV no DNA de células epiteliais, a escova permite o uso do canal sonda para sucção de líquidos orgânicos, substâncias ou soluções e o canal sonda permite irrigação, lavagem, aplicação de medicações de diversas formas físicas e fricção e massagem na área de prescrição médica. A amostra biológica coletada com a escova auxiliar pode ir para análise por peniscopia ou colcocitologia oncológica, sendo este último no rastreamento do câncer cervical que está associado à presença do HPV, os de alto risco como o HPV-16 e HPV18, sendo estes responsáveis por cerca de 60% a 80% de todos os casos desta patologia (Andersson S, Rylander E, Larsson B, Strand A, Silfversvärd C, Wilander E. The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis. *European Journal of Cancer*. 2001 jan.; 37 (2): 246-50.), (Carter JR, Ding Z, Rose BR. HPV infection and cervical disease. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2011 apr. ;51(2):103-8).

[003] O instrumento acima citado também tem a função de coletar células epiteliais do órgão genital masculino nas áreas do sulco bálamo-prepucial, prepúcio distal, glânde, coroa do corpo do pênis. Considerando o exposto, patentes, modelos de utilidade e desenhos industriais foram submetidas para um pedido de patente com a

2/14

finalidade de resolver o problema técnico supracitado. Ao que tange o estado anterior da técnica citamos as publicadas em 2015: Novel gynaecology and obstetrics brushes with cervical - CN204734505 (U), Cervical sampling brush - CN204680536 (U), Disposable cervical sample thief - CN204542221 (U), Medical discrete type brush - KR101504264 (B1); em 2014 as Automatic adjustable cervical cell sampling tool - CN203943682 (U), Liquid-based cervical cell brush - CN203763132 (U), Equipment for obtaining sample from epithelial tissues and disposable kit for diagnosing cervical sampling - CN203710054 (U), Cervical disease screening brush - CN103919578 (A), Improved cervix uterus brush - CN203493670 (U); em 2013 as Medical collector of endometrial cells - CN103070705 (A), The picking cell instrument structure for cervix - KR101227764 (B1), Sweeper - CN202761205 (U), Brush and brushgun for collecting cervical cells - WO2013012256 (A2); em 2012 as Cervical cell sampling brush - CN202428563 (U), Cervical sampling brush - CN202313478 (U), One-off cervical cell sampler - CN202191314 (U), Adjustable dual-brush cervical cytology collection device - US8152739 (B1); em 2011 a Exfoliative cervical cell collector - CN201861669 (U), Cleaning therapeutic apparatus for cervical erosion - CN201759984 (U), Qualitative uterine neck brush - CN201691961 (U) ; em 2010 a Cervical cell collector - TWM391940 (U), Multi-functional cell sampler for gynaecology - CN201631240 (U), Vagina scrubber - CN201551642 (U); em 2009 as Self-service cervical cancer screening sampler - CN201350076 (Y), A novel cervical cell collector belongs to the technical field of medical appliances - CN201356572 (Y), Pap smear sampling device and system - US2009156962 (A1), Female uterine diseases detection sampler and use method thereof - CN101422379 (A), Sectional type device for sampling cells in cervical canal - CN201223412 (Y), Gynaecologic neck of uterus sampler - CN201216612 (Y), Disposal cervical brush - CN201216610 (Y), Cervical brush - CN201197719 (Y), Uterine cervix brush - CN201194814 (Y), Sampling brush and medicine-feeding spoon of cervix for gynecology - CN201185941 (Y); em 2008 as Cervical cell sampler - CN201104896 (Y), Uterine cervix brush - CN101243982 (A), medical kit and set of instruments for performing a

3/14

home test for the detection of precursor lesions of cervical cancer - WO2008012393 (A1), Disposable neck of uterus cell sampling brush - CN201052151 (Y), Cervical brush - CN201064453 (Y), Cervical sampler - CN200998266 (Y) ; em 2007 a A Combination Self Adjusting Endocervical / Exocervical Sampling Device and Cell Transport / Preservation System - US2007073186 (A1), Novel cervical brush - CN200963153 (Y), Gynecological cervical sampler - CN2873104 (Y), Disposable uterine neck sampler - CN2882540 (Y) , Novel cervical brush - CN200970243 (Y), Uterine neck scraping brush - CN2904953 (Y), Cervical cell sampler - CN2862974 (Y), Endocervical and ectocervical cell samples removing instrument for preventing woman's cervical cancer, has brush removing cell samples from inner cervixes and including lower cell removing area that is arranged in recess or opening - DE102005063195 (A1); em 2006 as Pap smear collection device with ejection sleeve - US2006200043 (A1), Disposable uterine neck brush suitable for cervical canal and external cervical opening part - CN2757732 (Y) , Disposable cervical cells sampling brush - CN2782024 (Y), Cervical sampling brush - CN2822525 (Y), Disposable uterine neck irrigator - CN2827386 (Y); em 2005 a Cervical sampler for gynaecology department - CN2734144(Y), Obstetric cervical sampler - CN2678570 (Y) ; em 2004 as Self-sampling brush and method for use - US2004181170 (A1), Cervical Cancer Screening Methods and Apparatus - US2004116827 (A1), Disposable cervical cell sampling brush - CN2836823 (Y), Cervical smear cell sampler has smear brush on rod with container cap allowing withdrawal of brush to leave sealed sample - DE10326183 (A1); em 2002 as Cervical sampler for pap smears - US2002018556 (A1), Cervical cytology instrument - US2002068881 (A1), Uterine neck bush for taking a cell sample - CN2482969 (Y), Sampler for cervical cell - CN1351860 (A); em 2001 as Cervical cell sampler - CN2448290 (Y), Uterine neck scraping brush for screening testing cervical carcinoma using cell smear - CN2414730 (Y); em 2000 as Structure of brush for examining uterine cervical cancer - WO0009984 (A2), Cervical scaler with light source - CN2386775 (Y); em 1998 a Cervical tissue sampling device - CN1177917 (A); em 1994 as Cervical and vaginal cell specimens collecting device - WO9416627 (A1), Two-purpose instrument for

4/14

taking cell sample from cervical canal - CN2157743 (Y); em 1993 a Womb cell sampler - JPH0531115 (A); em 1991 a Instrument for taking cervical smears - SE484499 (B); em 1989 as Cervix cytological apparatus - JPS842634 (A), Cervical sampling device - GB2208803 (A); em 1988 a Endocervical sampling brush and smear method - US4759376 (A); em 1985 a Endocervical sampling brush and smear method - GB2159420 (A); em 1980 a Endometrial brush with slidable protective sleeve - US4227537 (A); em 1975 a Sampling device and method - US3881464 (A); todas de escova com finalidade de coleta cervical e kits de coleta cervicais, porém com diferentes formas nas figuras e praticamente sem outras funcionalidades a serem agregadas à técnica. Apesar de tantas tentativas durante tantas décadas como descrito acima, nas invenções citadas, estas não consideraram a inovação tecnologia no design com tripla anatomia na área da escova proporcionando solução técnica de baixo custo e coleta eficaz de amostra para detecção de infecção por HPV, não consideraram inserção de sonda de alimentação em toda área de escova para irrigação, dispersão e fricção de substâncias e soluções, nem a presença e uso do canal da sonda para sucção de substâncias, soluções e/ou líquidos orgânicos, envolvendo canal e quadrantes externos e área de interesse, nem presença de verificador de pH na haste que tem alcance de genitália e áreas adjacentes, bem como não consideraram uso de substâncias ou soluções a serem utilizadas na região de irrigação da escova nem massagem para maior adesão da substância ou soluções. Em nenhuma das patentes supracitadas a solução técnica permitiu a realização de quatro ou mais procedimentos em um só instrumento médico de baixo custo e com tecnologia tão inovadora o qual poderá ser amplamente utilizado por instituições governamentais ou não para programas de alcance em saúde coletiva e por empresas privadas.

PROBLEMA QUE A INVENÇÃO SE PROPÕE A RESOLVER

[004] A Patente de Invenção refere-se a uma escova citológica que auxilia no rastreamento de lesões pré-cancerígenas e cancerígenas e da infecção por Papilomavirus humano e doença genital e cervical na prática médica. A solução técnica compreende uma coleta eficaz de células epiteliais das genitálias feminina e masculina, onde no homem a

5/14

coleta pode ser no sulco bálamo-prepucial e prepúcio distal, glânde, coroa e corpo do pênis e na região anal e perianal. Na mulher a coleta pode ser realizada com esta escova na ectocérvice e endocérvice do colo do útero, fundo de saco, no canal vaginal, na vulva e região anal e perianal.

- [005] O instrumento inovador médico de triplo design de escova e tripla funcionalidade, para procedimento invasivo ou não e descartável, é caracterizado por uma escova com design anatômico do canal cervical, do orifício externo do útero e com alcance das áreas circundantes dos quadrantes externos do colo, quando utilizado no órgão genital masculino o alcance ocorre do canal urinário, ao redor do mesmo e em toda glânde. O design se adequa a toda possível área a ser coletada amostras de células, fungos, bactérias e outros parasitas.
- [006] Os contornos rugosos da superfície da escova ou das cerdas macias (podendo ser de nylon, silicone ou outro material macio, atóxico e esterilizável) e a anatomia trazem à escova alta tecnologia com simplicidade proporcionando uma coleta uniforme de amostra, seja coletado no homem ou na mulher ou outro mamífero. Para coleta na mulher os contornos demonstrados na figura 1 item 1.4, encaixa-se especificamente do epitélio colunar simples e do epitélio escamoso estratificado, com total cobertura da junção escamo colunar (JEC) seja a mais externa (JEC -4, JEC -3, JEC -2, JEC -1 e JEC 0) a mais interna (JEC 0, JEC+1, JEC +2, JEC +3 e JEC +4) devido o encaixe anatômico perfeito na JEC pelas cerdas em degradê ou a superfície gramosa, área de maior transição celular, sendo assim onde o câncer de colo uterino tem sua principal origem.
- [007] A área externa dos quadrantes seja da glânde ou do colo é contemplada na coleta devido os contornos rugosos ou às cerdas na forma de uma árvore Araucária invertida. É por meio deste instrumento, que por toda sua composição é inovador de coleta, que se obtêm amostras biológicas para a detecção da presença do papilomavírus humano (HPV) e de células anormais pré-malignas ou cancerosas no colo uterino. O material amostral coletado com este instrumento de composição funcional inovadora, de alta tecnologia e baixo custo. Quando essas amostras são analisadas por testes eficazes,

6/14

instrumentaliza o Ministério da Saúde na prevenção e identificação de infecção do HPV no pênis e de HPV no colo e em câncer uterino. Com este último, fortalece o Programa Nacional de Detecção Precoce de Câncer Cervical e de Mama reduzindo assim a morbimortalidade da mulher.

- [008] A Patente de Invenção, constitui-se por ser escova citológica auxiliar no rastreio de lesões pré-cancerígenas e cancerígenas e infecção por Papilomavírus humano (HPV), sendo constituída de sonda interna presente na haste alimentadora da área da escova, design anatômico triplo inovador e de superfície grumosa ou cerdas macias que permitem simplificar o método de coleta para um só movimento de giro de 360° após o encaixe da primeira parte da escova, que por sua vez apresenta 2 cm de comprimento conforme é mostrado na figura 1. Além disso, pretende agilizar o trabalho médico, reduzir o sofrimento e sangramento do paciente e a possibilidade de contaminação, sendo imprescindível ressaltar que a manipulação de mais de um instrumento em coleta de procedimento invasivo, aumenta as chances de contaminação.
- [009] Contudo é salutar enfatizar que a presente Patente de Invenção corrobora para a redução em mais de 75% o número de infecções, considerando que o procedimento dispensará uso de espátula, de irrigadores externos e materiais para fricção (quando indicado ou prescrito pelo profissional médico) priorizando conforto, rapidez e menor agressão no procedimento. O formato de cerdas ou a superfície rugosa macia reduzem sangramento durante o procedimento invasivo tomando a coleta mais precisa, e eficiente.
- [0010] A haste contém ainda um verificador de Potencial Hidrogeniônico (pH), que quando é encostando na parede vaginal identifica o pH segundo uma escala em cores. O verificador de pH orquestralmente encontra-se no terço médio da haste da escova envolvendo toda esta porção (figura 1, item 1.6). A importância desta inovação neste instrumento é que a mudança de pH torna o ambiente vaginal susceptível a infecções, que se não prevenidas, identificadas e tratadas, dependendo da microbiota, permitem lesão de mucosa cervical e assim a perda de uma barreira imunológica deixando o colo do útero mais vulnerável à infecção e reinfecções pelo Papilomavírus humano

7/14

(HPV), fato clínico que aumenta as chances de desenvolvimento do câncer cervical. Nos casos de neoplasia intra-epitelial, o DNA do HPV humano foi encontrado entre 70% e 100% e entre 40% e 50% dos casos de câncer de pênis (Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetria. Papilomavírus Humano (HPV): Diagnóstico e Tratamento. Projeto diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2002. Acesso em 26 de março de 2016. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/079.pdf).

- [0011] Estima-se que nos Estados Unidos surjam seis milhões de casos novos de HPV humano a cada ano, sendo esta a infecção viral mais frequente em todo o mundo, e que existam 34 milhões de portadores do papilomavírus (mais conhecido como HPV) entre homens e mulheres (Programa Municipal de DST/Aids de São Paulo, Setor de Assistência, Núcleo de Doenças Sexualmente Transmissíveis. Diretrizes para o diagnóstico e tratamento do HPV na rede municipal especializada em DST/Aids – SMS/SP. 2ª ed. 2008. Acesso em 28 de março de 2016. Disponível em:

8/14

de Janeiro: INCA, 2006. Acesso em: 26 de março de 2016. Disponível em: http://bvsm.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/situacao_cancer_brasil.pdf).

[0012] Segundo Ministério da Saúde em 2012 foi realizado 10,9 milhões de exames citopatológicos no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo 8,5 milhões na faixa prioritária, o que representa 68,3% do público alvo, ao considerar que todas as mulheres desse grupo façam um exame a cada três anos (Acesso em 15 de março de 2016. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2013/07/saude-vai-investir-r-23-familhoes-para-qualificar-exame-papanicolau-no-pais>).

[0013] Desde 2010, o Ministério da Saúde já investiu R\$ 223,5 milhões nessa ação, contudo em 2011 surgiram 18 mil casos novos e ocorreram 4,9 mil óbitos. Vale ressaltar que se realizada adequadamente e na rotina do exame Papanicolau, pode ser reduzido drasticamente o número de casos novos de câncer de colo em mulheres, bem como, a mortalidade por esta patologia.

[0014] A Patente de Invenção descrita prioriza alta tecnologia de baixo custo na coleta para identificação da presença do HPV e no mesmo tipo de procedimento invasivo este instrumento médico descartável pode ser utilizado para coletar o material biológico do exame Papanicolau. Após o recolhimento da amostra são realizados os testes de reação em cadeia de polimerase (PCR), o qual identifica com alta sensibilidade o DNA viral do HPV, onde a coleta e teste inadequado estão entre os fatores de um possível falso negativo para presença do HPV (Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. Papilomavirus Humano (HPV): Diagnóstico e Tratamento. Projeto diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2002. Acesso em 26 de março de 2016. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/079.pdf).

[0015] A Patente de Invenção está sendo apresentada em três versões, onde na Figura 3 o método de fabrico, utiliza a mesma matéria prima que a indústria utiliza, não requer nova tecnologia quanto a maquinário, é de baixo custo e acessível ao mercado. Na atualidade o mercado fornece ao SUS um kit para coleta do Papanicolau com escova, espátula, espéculo, luvas e lâmina (<http://www.cancer.gov/types/cervical/pap-hpv/testing-fact-sheet#q1>). A Figura 1 e 2 apresenta inovação tecnológica de baixo

9/14

custo abrindo possibilidades de uso dos mais diversos materiais esterilizáveis que se adequem a presente Patente de Invenção com mais de três funções.

[0016] A presente solução técnica é para uso individual da escova citológica auxiliar no rastreamento de lesões pré-cancerígenas e cancerígenas e infecção por Papilomavirus humano (HPV) que dispensa uso de espátula no kit supracitado, disseminando a inovação tecnológica desta escova de rastreamento usada na coleta citológica, para população no quesito viabilidade industrial de baixo custo, como para irrigação, aplicação e fricção de substâncias indicadas ou prescritas pelo médico propondo em um instrumento triplo design e mais de três funções com a mais alta inovação tecnológica.

OBJETO DA INVENÇÃO

[0017] A invenção escova citológica possui a tarefa de auxiliar no rastreamento de lesões pré-cancerígenas e cancerígenas e da infecção por Papilomavirus humano (HPV), irrigar e/ou aplicação de soluções e/ou medicações e/ou friccionar em áreas de interesse, possibilita verificação de pH em um instrumento.

[0018] O terço médio da haste da escova foi inovado com um verificador de Potencial Hidrogeniônico (pH). A inovação da presente Patente de Invenção tem tecnologia inovadora por seu design com tripla anatomia na área da escova (Figura 1) proporcionando solução técnica para coleta eficaz de amostra para identificação de lesões pré-cancerígenas e cancerígenas e detecção de infecção por HPV, com ou sem sonda de alimentação para área de escova e verificação de pH, três procedimentos constituindo um instrumento médico e alcance específico da junção escama colunar (JEC) seja a mais externa (JEC -4, JEC -3, JEC -2, JEC -1 e JEC 0) a mais interna (JEC 0, JEC+1, JEC +2, JEC +3 e JEC +4) devido o encaixe anatômico perfeito na JEC.

CAMPO DE ATUAÇÃO

[0019] A Patente de Invenção pretende atuar na inovação tecnológica de produção de instrumento médico com escova citológica auxiliar no rastreamento de lesões pré-cancerígenas e cancerígenas e infecção por Papilomavirus humano (HPV) para potencializar a coleta satisfatória de células viáveis para detecção diagnóstica por

10/14

PCR e citológica; agregando de forma inovadora irrigação, aplicação e fricção com substâncias indicadas ou prescritas pelo médico na área do procedimento e verificação do pH.

DESCRIÇÃO DA TÉCNICA

- [0020] A Patente de Invenção proposta está sendo apresentada em três versões de escova de coleta citológica em desenhos ilustrativos dispostos em figuras neste documento. Se fazendo referência a Figura 1: descrição das dimensões da escova em todas as versões (identificadas nas figuras 2, 3 e 4 as quais tem o mesmo design de forma) onde no item 1.1 - tamanho da haste é identificada com 20 cm, item 1.2 - tamanho total da cabeça da escova com 4,0 cm, item 1.3 - identifica a primeira parte da cabeça da escova com 2,0 cm de tamanho e forma de um pingo de vela, item 1.4 - segue a segunda parte da cabeça da escova com 0,75 cm de tamanho e forma de um bigode em corte de grade da área central para fora e 2,0 cm de largura, item 1.5 - é a terceira parte da cabeça tem a forma de uma árvore Araucária invertida com 2,6 cm de largura e 0,75 cm de tamanho, permitindo recolher amostras de células em todos os quadrantes da área de coleta, item 1.6 - leitor de pH fixada na haste da escova, para a detecção do pH do canal vaginal onde este foi orquestralmente posicionado no terço médio da haste da escova envolvendo toda esta porção, item 1.7 - identifica área de alcance da coleta de células com raio igual a 0,2 cm.
- [0021] A Figura 2 descreve uma escova de superfície rugosa e continua mais de três funções, a Figura 3 – escova de sistema triplo de escovas com tripla funcionalidade e a Figura 4 – escova sistema triplo de dupla funcionalidade, sendo todas passíveis de produção de versão estéril ou não atóxica ou não, embebida de substâncias ou não, fato condicionado ao tipo de procedimento e a orientação ou prescrição médica, sendo todas maleáveis, de material macio (reivindicação 1 e 2). As Figuras 2 e 3 tem mesmas dimensões e funcionalidades em toda sua extensão. As Figuras 3 e 4 tem mesmo sistema design das cerdas em toda extensão da cabeça da escova.
- [0022] A Figura 5 mostra em dimensão ampliada a cabeças das três versões de escova mostrado nos itens 5.1, 5.2 e 4.3. Ainda na Figura 5, no item 5.4 mostra a sonda uma sonda interna no centro da haste que compreende toda a extensão da haste e da

11/14

escova, presentes nas versões da Figura 3 e 4.

- [0023] A Figura 6 detalha a forma das hastes sendo o item 6.1 referente à escova da Figura 4 e sem sonda interna, o item 6.2 mostra a haste sem sonda que pode ser fabricada nas versões das Figuras 3 e 4, no item 6.3 mostra a haste com sonda interna e ponta de silicone (ou outro material flexível) para conectar dispersores de substâncias ou soluções prescritas por profissional de saúde e no item 6.4 mostra em detalhe uma trava que pode ser fabricada nas versões das Figuras 2, 3 e 4 (reivindicação 4).
- [0024] A Figura 7 mostra exemplos de dispersores de substâncias que poderão ser conectados nas versões de escova da Figura 3 e 4 onde no item 7.1 o conector pode ter encaixado um bloco luer de seringa ou a um alimentador com extensão no item 7.2 (reivindicação 3).
- [0025] A Figura 8 mostra o canal sonda alimentador/irrigador, item 8.1, com êmbolo móvel com tamanho de 24 cm, conforme item 8.3, cuja função é empurrar todo o conteúdo inserido do percurso da sonda para a área recomendada, segundo pode ser identificado no item 8.2.
- [0026] As Figuras 9, 10 e 11 mostram como as escovas descritas nesta patente de invenção se acomodarão nos colos de útero, no pênis ou em outras áreas genitais e/ou adjacentes.

APLICAÇÃO INDUSTRIAL/ COMERCIAL

- [0027] Em todo o mundo as indústrias buscam atender a demanda do mercado. Considerando que no Brasil, através de ações do Ministério da Saúde em 2012, foi realizado 10,9 milhões de exames citopatológicos no Sistema Único de Saúde (SUS), com 68,3% do público alvo e da orientação do governo para que todas as mulheres do grupo prioritário, entre 25 e 64 anos, realizem o exame Papanicolau e que a detecção do HPV seja uma das medidas do governo a longo prazo (Acesso em 15 de março de 2016. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2013/07/saude-vai-investir-23-6-milhoes-para-qualificar-exame-papanicolau-no-pais>). Sendo uma recomendação que a detecção do HPV humano no rastreamento do cancro do colo do útero como um complemento para screening citológico na rotina clínica, trazendo a perspectiva de 10,9 milhões ou mais de exames (ANHANG, R.; GOODMAN, A.; GOLDIE, S. J. HPV

12/14

Communication: Review of Existing Research and Recommendations for Patient Education. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:248–259.) fato que toma premissor o investimento na presente Patente de Invenção.

ATIVIDADE INVENTIVA

[0028] A necessidade de escova citológica auxiliar no rastreio de infecção por Papilomavirus humano (HPV) veio decorrente de ter o maior número de células possíveis coletadas em áreas suspeitas de infecção. Fato que associado à técnica de detecção diagnóstica adequada proporciona um laudo fidedigno para presença ou ausência do HPV. Embora a coleta de material biológico também dependa do profissional que a realiza, o instrumento adequado reduz em até 50% as chances de coleta ineficaz e consequentemente amostra insatisfatória que no caso da avaliação oncológica ocorre devido material acelular ou hipocelular (Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas recomendações para profissionais de saúde. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, Rio de Janeiro, v. 28, n. 8, p. 486-504, Aug. 2006. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010072032006000800008&lng=en&nm=iso>. access on 03 Apr. 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S010072032006000800008>.) e não havendo material celular suficiente nenhum método de rastreio como a detecção da presença do HPV no material será possível ou confiável.

[0029] Na atividade inventiva buscou-se resolver esse problema técnico e também atender as necessidades que os procedimentos invasivos supracitados requerem como irrigar a região de coleta para minimizar a presença de secreção no material coletado, possibilitar outros procedimentos de rastreio de células pré-cancerígenas como a Inspeção Visual por Ácido Acético (IVA) (CÓRDEIRO, Maria Rachel Aguiar; COSTA, Hélio de Lima F. Fernandes; ANDRADE, Rosângela Pontes de; BRANDÃO, Virginia Ribes Amorim; SANTANA, Raquel. Inspeção visual do colo uterino após aplicação de ácido acético no rastreamento das neoplasias intra-epiteliais e lesões induzidas por HPV. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, Rio de Janeiro, v. 27, n. 2, p. 51-57, Feb. 2005. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010072032005000200002&lng=en&nm=iso>.

13/14

g=en&nm=iso>. access on 03 Apr. 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S010072032005000200002>.), possibilitar a aplicação de outras soluções, medicações, cremes, anestésicos, entre outros, sem que para isso haja a necessidade de outros instrumentos, fato que reduz o potencial de contaminação seja do paciente, seja do profissional de saúde.

VANTAGENS E MELHORAMENTOS EM RELAÇÃO ÀS TÉCNICAS JÁ EXISTENTES

[0030] A Patente de Invenção possui vantagem e inovação tecnológica por permitir coleta de células epiteliais em toda junção escamo colunar (JEC) seja se estiver externa (JEC -4, JEC -3, JEC -2, JEC -1 e JEC 0) a mais interna (JEC 0, JEC+1, JEC +2, JEC +3 e JEC +4) devido o encaixe anatômico perfeito na JEC, arraste maior de células com um só movimento, redução de sangramento neste procedimento e menor agressão ao órgão ou tecido exposta, seja no colo uterino ou no órgão sexual masculino. Ainda possibilita a vantagem de uma coleta de células de maior alcance das áreas adjacentes do tecido. Tem a vantagem de por meio de a escova realizar antes, durante ou após o procedimento, com um só instrumento, a lavagem da área a ser coletada e áreas circundantes, aplicação de soluções, medicamentos, cremes e anestésicos, entre outras substâncias orientadas ou prescritas pelo médico. A patente de invenção tem também a vantagem de uso como instrumento de aplicação interna e externa com ou sem fricção de medicamentos, cremes e soluções em regiões de escolha médica com aplicação da dose certa devido ao uso de um êmbolo móvel, também pode ter a função de aspirar substâncias, soluções ou líquidos orgânicos. Outra vantagem é decorrente de no terço médio da haste ter uma área de verificação de pH e de a escova ser destacável. Sendo todas estas vantagens em um só instrumento médico e que reduz significativamente o tempo de procedimento, infecção cruzada seja para o profissional de saúde ou para o paciente, desconforto no manuseio do instrumento para o profissional e para paciente diante de procedimento invasivo ou não e redução de sangramento.

REFERÊNCIAS

[0031] ANHANG, R.; GOODMAN, A.; GOLDIE, S. J. HPV Communication: Review of

- Existing Research and Recommendations for Patient Education. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:248–259.
- [0032] Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetria. Papilomavirus Humano (HPV): Diagnóstico e Tratamento. Projeto diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2002. Acesso em 26 de março de 2016. Disponível em: http://www.projetoDiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/079.pdf
- [0033] SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. *Cancer Statistics, 2016. CA CANCER J CLIN* 2016;66:7–30
- [0034] http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agenciaNoticias/site/home/noticias/2014/ministerio_saude_recebe_vacinas_contra_hpv
- [0035] Programa Municipal de DST/Aids de São Paulo, Setor de Assistência, Núcleo de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Diretrizes para o diagnóstico e tratamento do HPV na rede municipal especializada em DST/Aids – SMS/SP. 2ª ed. 2008. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2013/07/saude-vai-investir-r-23-6-milhoes-paraqualificar-exame-papanicolau-no-pais>
- [0036] <http://www.cancer.gov/types/cervical/pap-hpv-testing-fact-sheet#q1> Acesso em: 26 de março de 2016. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/cajclin.54.5.248/epdf>

1/2

REINDICAÇÕES**1) ESCOVA CITOLÓGICA AUXILIAR NO RASTREIO DE LESÕES PRÉ-CANCERÍGENAS E CANCERÍGENAS E DE INFECÇÃO POR PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)**, caracterizada por

usar no método de detecção de patologias de colo de útero, vaginais, perianais, anais e áreas adjacentes, causadas por vírus, fungos e parasitas em geral, uma escova constituída de material(s) semiflexível estruturada em três partes, em que uma primeira parte inclui haste suporte que funciona como guia, verificador de pH (que pode ser localizado em qualquer parte da haste), canal sonda e a segunda é um êmbolo móvel (figura 8) onde o conjunto pode ser utilizado para aplicar no canal da endocérvice e/ou intrauterino e/ou fora do útero e possíveis área de interesse as soluções de lavagem, medicações na forma de pomadas, cremes, géis, aerossóis, particulados e nano particulados e ainda sólidos na dose certa, e/ou canal auxiliar para aspirar soluções, substâncias ou líquidos orgânicos, podendo a haste ter formato cilíndrico, elíptico, quadrado ou ainda cônico e a terceira parte é a cabeça da escova constituída de três partes, triplo design, que se ajusta as áreas de difícil acesso com potencial de fricção, massagem, irrigar, dispersar e introduzir no colo uterino e nas áreas adjacentes ao colo uterino, canal vaginal, vulva, pênis, anus e área perianal soluções de lavagem e medicamentosa de diversas composições.

2) ESCOVA CITOLÓGICA AUXILIAR NO RASTREIO DE LESÕES PRÉ-CANCERÍGENAS E CANCERÍGENAS E DE INFECÇÃO POR PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV), de acordo com a

reivindicação 1, caracterizada por ter em sua terceira parte, a cabeça da escova, possuir formato anatômico triplamente diferenciado para o encaixe em áreas com cavidade, podendo ser constituída de material siliconado ou outro que possa ser moldado para ter superfície rugosa ou similares (figura 1), cerdas de nylon ou similares (figuras 2 e 3 e figuras 1 e 2) apresentando cerdas de nylon siliconadas ou materiais similares, podendo as cerdas serem distribuídas uniformemente ou não, podendo a escova ter dimensões aumentadas ou diminuídas a depender o procedimento médico a ser realizado e ao mamífero que se pretenda realizar o procedimento.

3) ESCOVA CITOLÓGICA AUXILIAR NO RASTREIO DE LESÕES PRÉ-CANCERÍGENAS E CANCERÍGENAS E DE INFECÇÃO POR PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV), de acordo com as

reivindicações 1 e 2, caracterizada por possuir na parte anterior da haste um encaixe siliconado ou de materiais similares para uma canal sonda com êmbolo móvel (figura 8 Item 8.2 e 8.3) para aplicação de solução de lavagem e medicações que podem estar na forma de pomadas, cremes, géis, aerossóis, particulados e nano particulados e aspiração de substâncias, soluções ou líquidos orgânicos, que percorre todo o comprimento da haste e parte central da

2/2

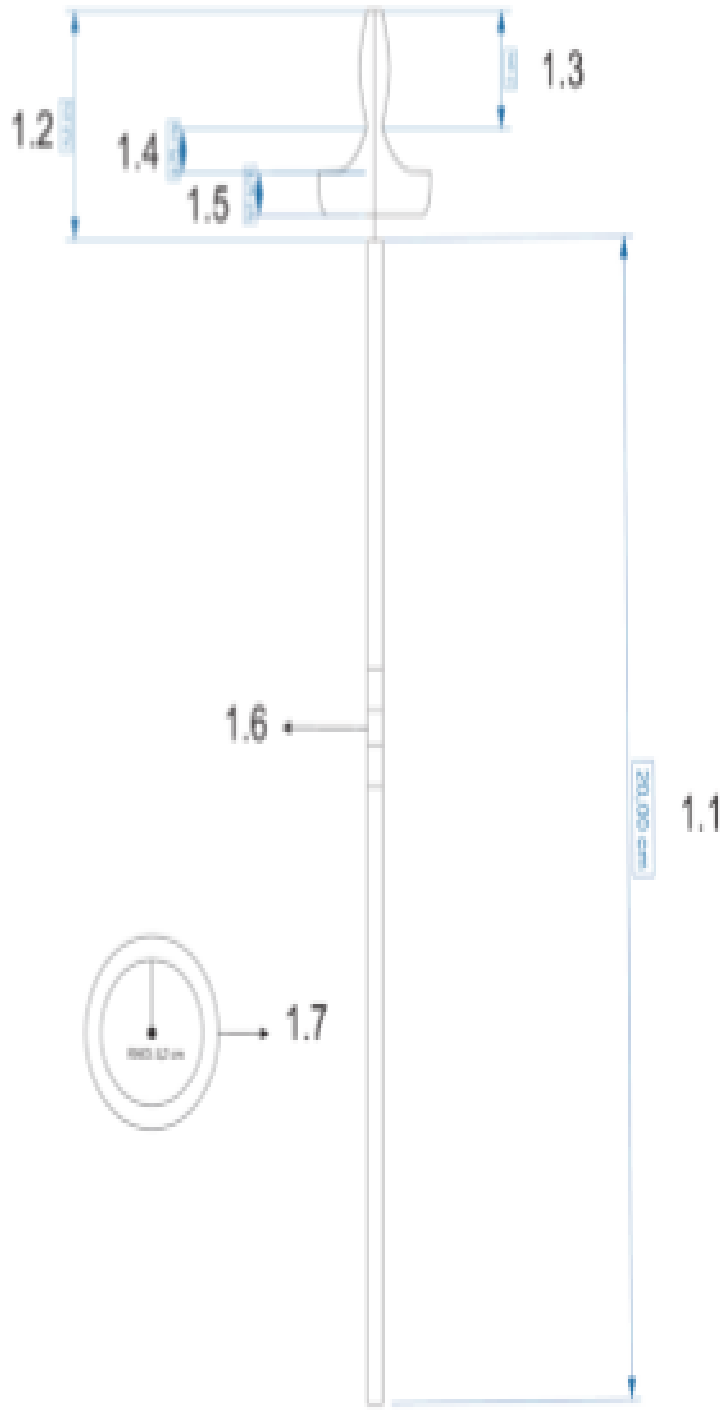
escova, podendo ter dimensões aumentadas ou diminuídas, dependendo do procedimento que se pretenda realizar e ao mamífero que se pretenda realizar o procedimento.

4) ESCOVA CITOLÓGICA AUXILIAR NO RASTREIO DE LESÕES PRÉ-CANCERÍGENAS E CANCERÍGENAS E DE INFECÇÃO POR PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV), de acordo com as reivindicações 1, 2 e 3, caracterizada por possuir duas partes desmembráveis: cabeça, haste e êmbolo.

1/1**RESUMO**

- 1 ESCOVA CITOLÓGICA AUXILIAR NO RASTREIO DE LESÕES PRÉ-CANCERÍGENAS E CANCERÍGENAS E DE INFECÇÃO POR PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)**. A presente patente de invenção compreende uma escova de design triplo, superfície rugosa ou com cerdas, sonda interna (de irrigação, aplicação e/ou aspiração) em toda extensão com êmbolo móvel e verificador de pH na haste . Este instrumento da área médica para procedimentos em mamíferos. Auxilia na coleta células epiteliais e/ou micro-organismos e parasitas nas áreas colo de útero, intrauterino, vaginais, áreas internas e externas penianas, anais e áreas adjacentes. As dimensões podem ser ajustáveis conforme a necessidade do procedimento a que for destinado no ato de sua fabricação.

FIGURA 1



2/11

FIGURA 2

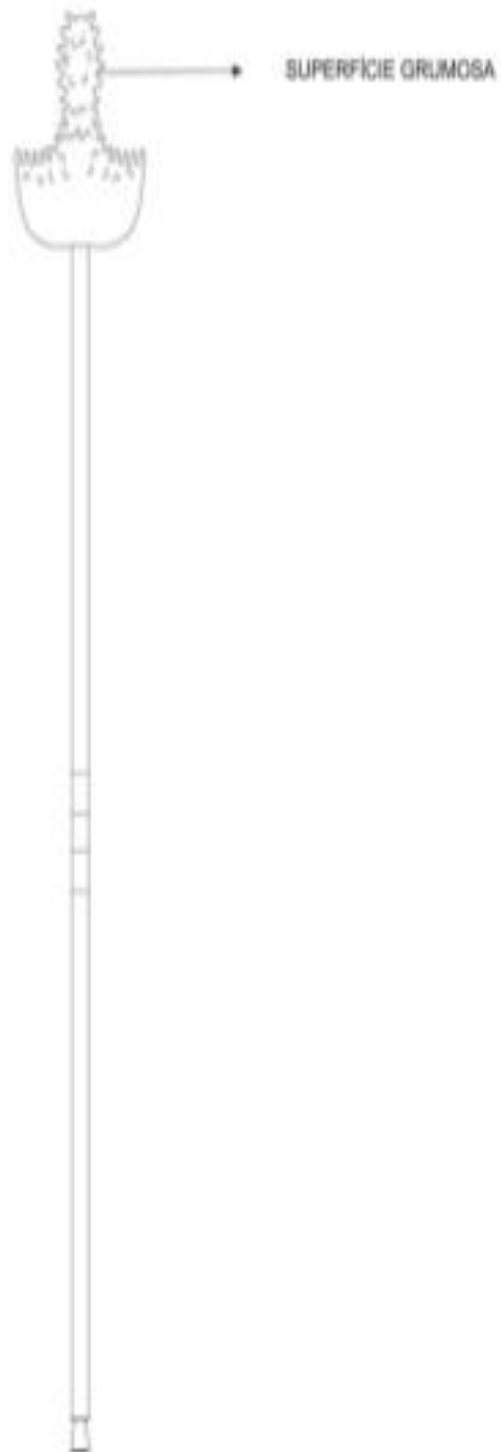
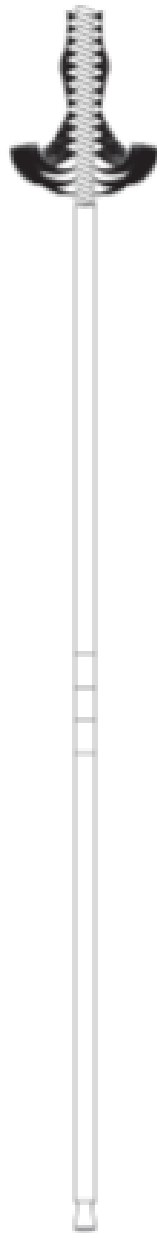


FIGURA 3



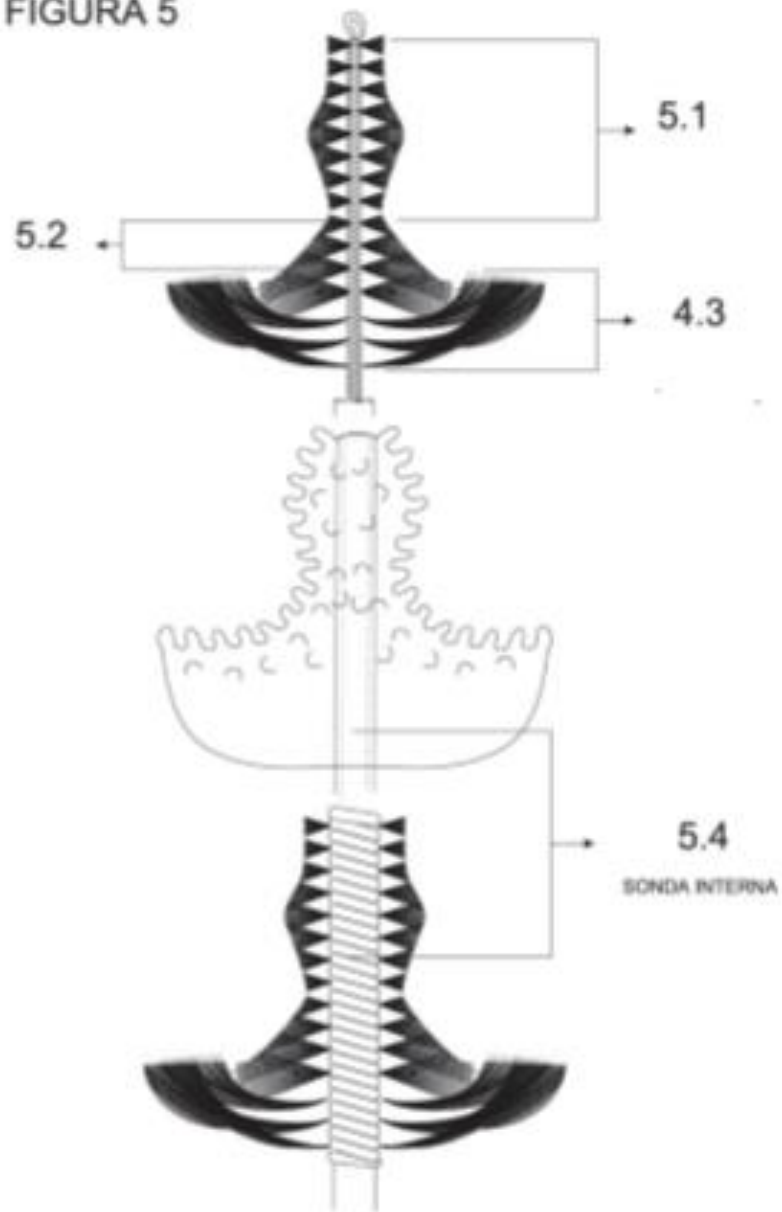
4/11

FIGURA 4



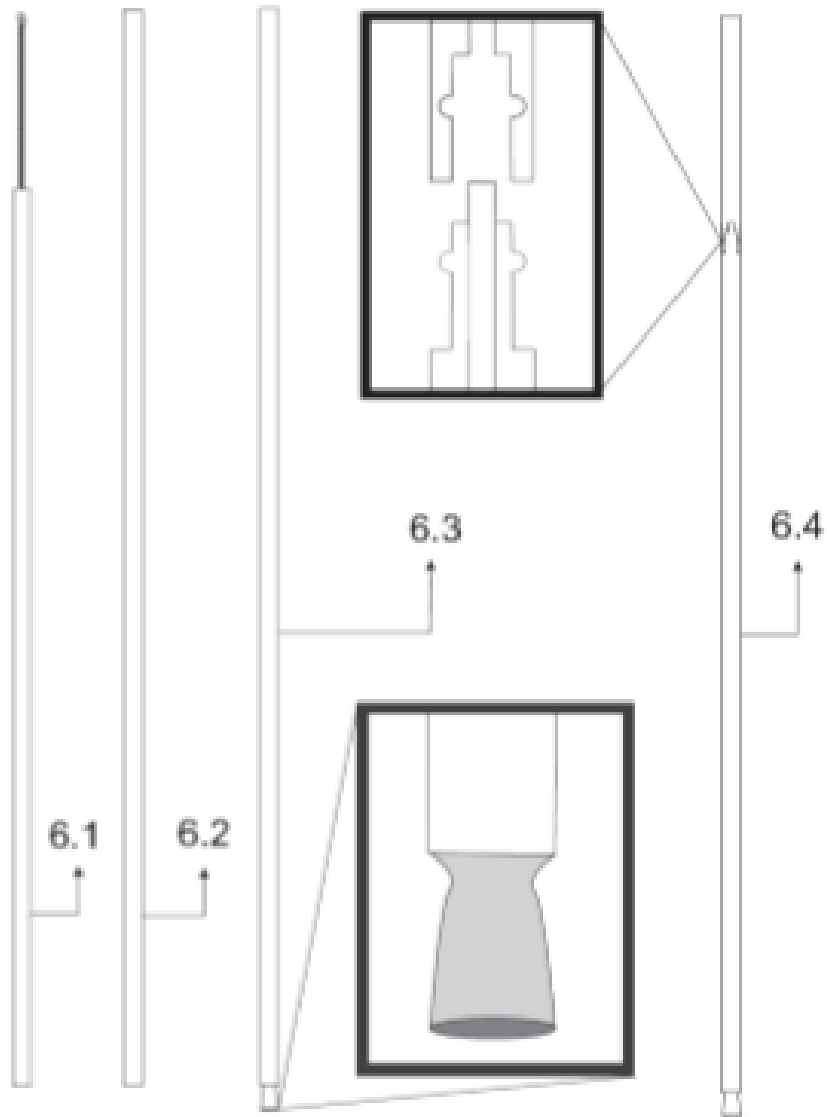
5/11

FIGURA 5



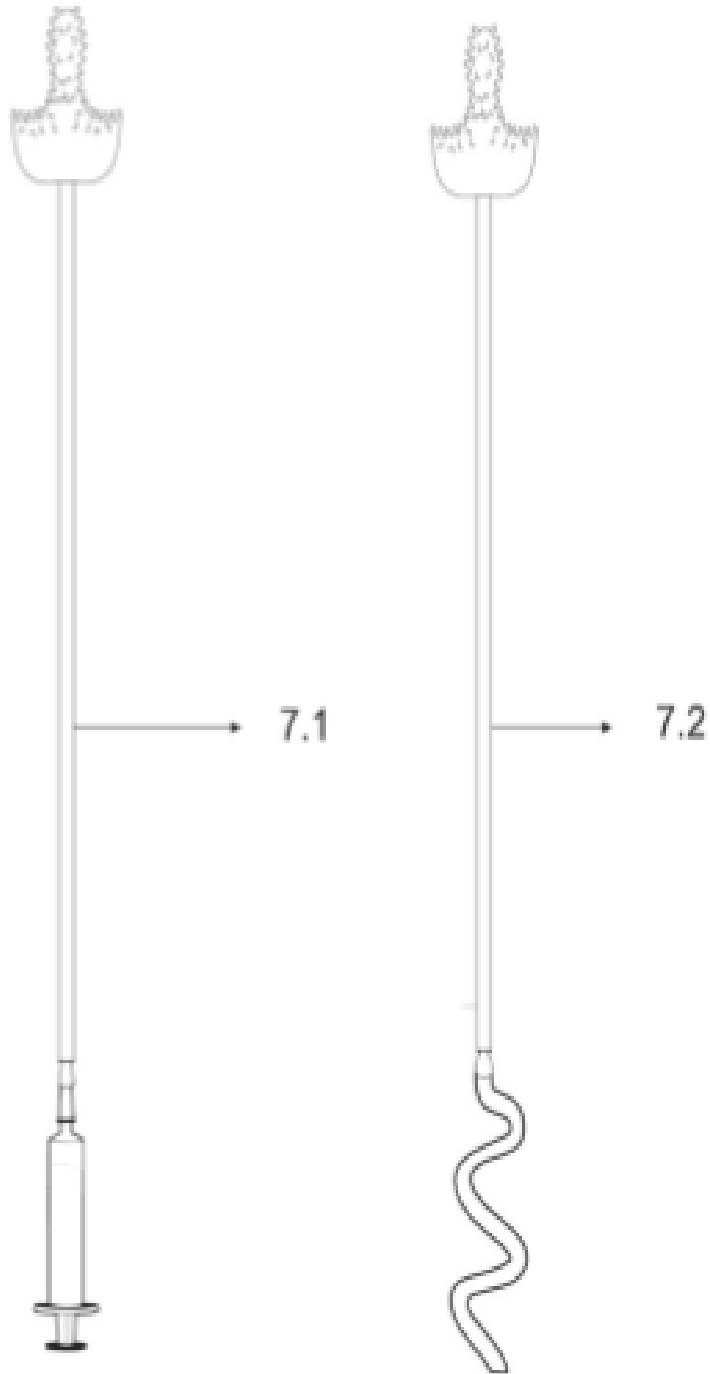
6/11

FIGURA 6

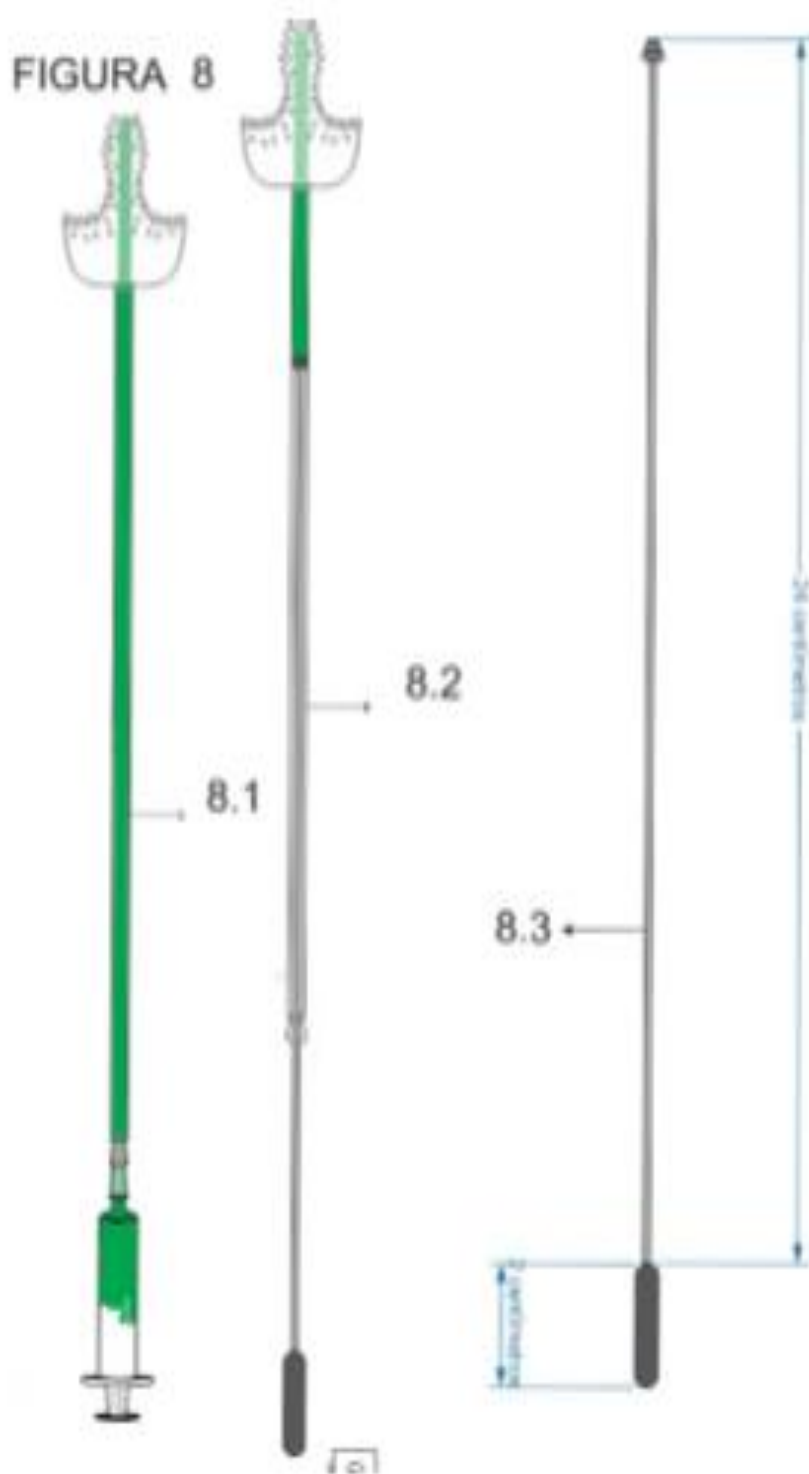


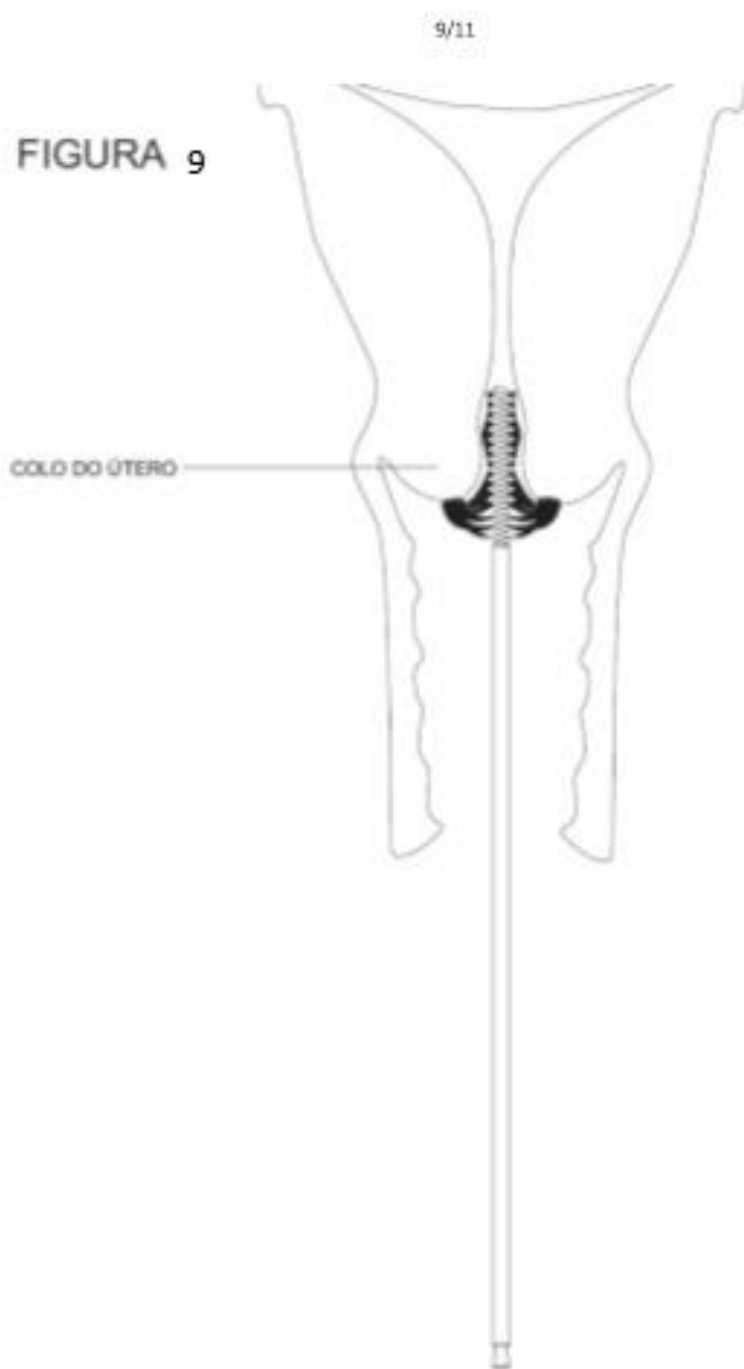
7/11

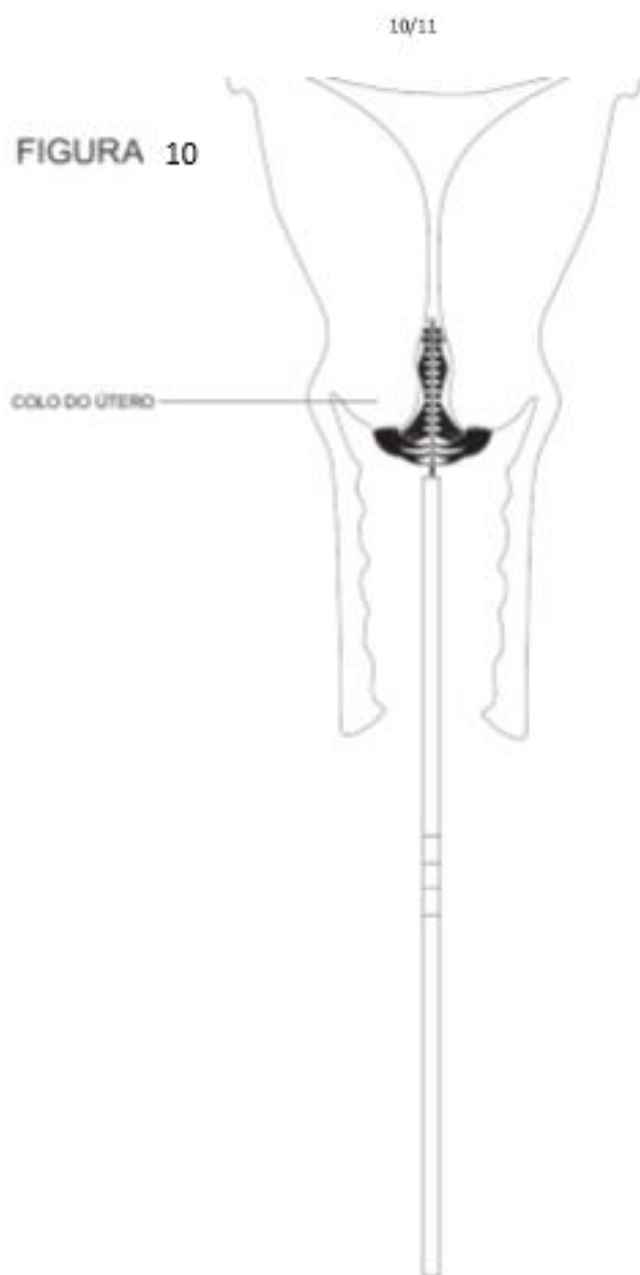
FIGURA 7

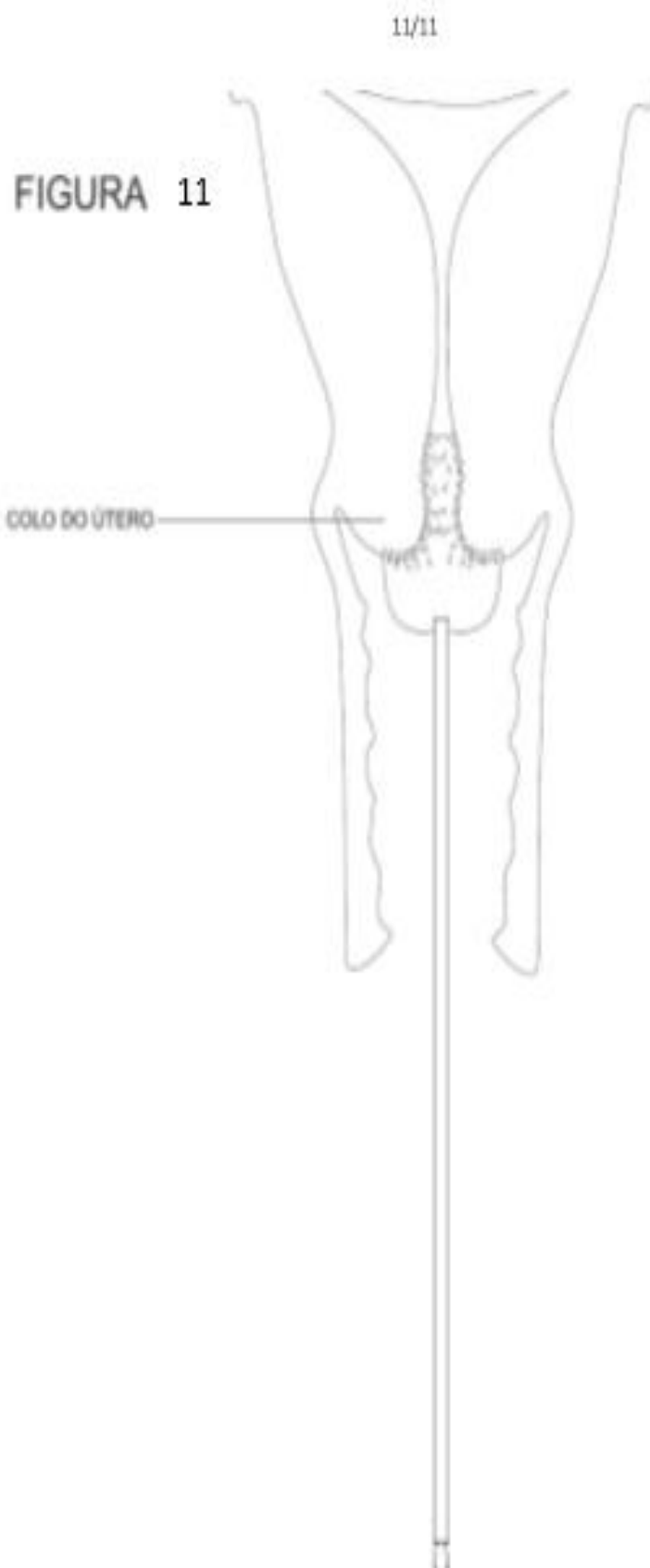


8/11









ANEXO D
Desenho Industrial – ESCOVA CITOLÓGICA

Desenho Industrial – ESCOVA CITOLÓGICA

14/06/2017 870170041070
16:34
00.000.2.1.16.0636829.3

Pedido de registro de desenho industrial

Número do Processo: BR 30 2017 002474 2

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 2

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 24464109000148

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins

Cidade: Maceió

Estado: AL

CEP: 57072-870

País: Brasil

Telefone: 82-3214-1064

Fax: 82-3214-1035

Email: ni@propap.ufal.br

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 14/06/2017 às 16:34, Petição 870170041070

Depositante 2 de 2**Nome ou Razão Social:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**Tipo de Pessoa:** Pessoa Jurídica**CPF/CNPJ:** 24134488000108**Nacionalidade:** Brasileira**Qualificação Jurídica:** Instituição de Ensino e Pesquisa**Endereço:** Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária**Cidade:** Recife**Estado:** PE**CEP:** 50670-801**País:** BRASIL**Telefone:** (81) 212 68958**Fax:****Email:** patentes_dire.proposo@ufpe.br**Dados do Registro de DI**

Objeto do Desenho: Tridimensional**Natureza:** Depósito de Pedidos de Registro de Desenho Industrial (DI)**Título:** Configuração aplicada a'em ESCOVA CITOLÓGICA TRIFLICE***Campo de Aplicação Principal:** 24-04 ARTIGOS PARA CURATIVOS, CUIDADOS E ENFERMAGEM MÉDICA**Demais Campos de Aplicação:** 04-99 ESCOVAS E SIMILARES - DIVERSOS
24-02 INSTRUMENTOS MÉDICOS, INSTRUMENTOS E FERRAMENTAS PARA USO EM LABORATÓRIO

Dados do Autor (72)

Autor 1 de 9**Nome:** TATIANE LUCIANO BALLIANO**CPF:** 00869931431**Nacionalidade:** Brasileira**Qualificação Física:** Professor do ensino superior**Endereço:** AV. MENINO MARCELO, 1391, COND. RES. TABULEIRO DOS MARTINS, BL. 3º, APTO 100, CIDADE UNIVERSITÁRIA**Cidade:** MACEIÓ**Estado:** AL**CEP:** 57073-470**País:** BRASIL**Telefone:** (82) 966 056651**Fax:****Email:****Autor 2 de 9****Nome:** JOSÉ LUIZ DE LIMA FILHO**CPF:** 21638241449**Nacionalidade:** Brasileira**Qualificação Física:** Professor do ensino superior**Endereço:** AV. PROF. MORAES REGO, S/N, CIDADE UNIVERSITÁRIA**Cidade:** RECIFE**Estado:** PE**CEP:** 00670-901**País:** BRASIL**Telefone:** (81) 967 347454**Fax:****Email:** joseluz80@gmail.com**Autor 3 de 9****PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 14/09/2017 às 16:34, Petição 870170041070

Nome: KAROL FIREMAN DE FARIAS

CPF: 85600112434

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Outras ocupações não especificadas anteriormente

Endereço: RUA JOSÉ MUNES DA SILVA, 424, RES. ALTO JARDIM, Q.L,
LOTE 10

Cidade: ARAPIRACA

Estado: AL

CEP: 57315-784

País: BRASIL

Telefone: (82) 996 206444

Fax:

Email:

Autor 4 de 9

Nome: SHEYLA WELMA DUARTE SILVA

CPF: 03601556421

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: RUA PROF. DOMINGOS RODRIGUES, 540, CENTRO

Cidade: ARAPIRACA

Estado: AL

CEP: 57300-470

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Autor 5 de 9

Nome: ELAINE VIRGÍNIA MARTINS DE SOUZA FIGUEIREDO

CPF: 04138254475

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Av. NOVO NORDESTE, 04, COND: PARC VILLE, Q.C

Cidade: ARAPIRACA

Estado: AL

CEP: 57301-400

País: BRASIL

Telefone: (82) 999 310827

Fax:

Email:

Autor 6 de 8

Nome: CRISTIANE ARAUJO NASCIMENTO

CPF: 02204463455

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Outras ocupações não especificadas anteriormente

Endereço: RODOVIA AL 220, RES. OURO VERDE, 2188, Q.E, 22

Cidade: ARAPIRACA

Estado: AL

CEP: 57315-745

País: BRASIL

Telefone: (82) 988 012137

Fax:

Email:

Autor 7 de 8

Nome: ANA CAROLINE MELO DOS SANTOS

CPF: 00971049479

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Outras ocupações não especificadas anteriormente

Endereço: RUA GUANABARA, 321

Cidade: ARAPIRACA

Estado: AL

CEP: 57310-105

País: BRASIL

Telefone: (82) 996 033197

Fax:

Email:

Autor 8 de 8

Nome: WILLIAN MIGUEL

CPF: 09565366465

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Outras ocupações não especificadas anteriormente

Endereço: RUA PERSIGAS, ROTA 20, DOM CONSTANTINO

Cidade: PENEDO

Estado: AL

CEP: 57200-000

País: BRASIL

Telefone: (82) 996 078571

Fax:

Email:

Autor 9 de 9

Nome: EDILSON LEITE DE MOURA

CPF: 05231910490

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Outras ocupações não especificadas anteriormente

Endereço: RUA WALDIR NOVAES, 425, PRIMAVERA

Cidade: ARAPIRACA

Estado: AL

CEP: 57304-160

País: BRASIL

Telefone: (82) 996 565324

Fax:

Email:

Documentos anexados

Tipo Anexo	Nome
Relatório Descritivo	DI_Tati_01.pdf
Reivindicações	DESENHO INDUSTRIAL REIVINDICA+ç+ões.pdf
Desenhos e/ou Fotografias	DI_Tati_Figuras.pdf
Comprovante de Pagamento	GRU DI Tati.pdf

Declaração de veracidade

Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

“CONFIGURAÇÃO APLICADA EM ESCOVA CITOLÓGICA TRÍPLICE”

Refere-se o presente desenho industrial à “configuração aplicada em escova citológica triplice” para ser aplicada no campo médico e de enfermagem. A aludida escova, fruto da configuração ora pleiteada diferente das demais do gênero por apresentar um
5 desenho com características próprias e originais, diferenciada das demais encontradas no mercado consumidor e com uma série de vantagens operacionais.

A presente escova cervical triplice está dentro dos critérios que definem o Registro de Desenho Industrial, por tratar de uma forma plástica e ornamental de um objeto que trás resultado novo e original nas suas configurações externa, em relação aos objetos
10 anteriores, satisfazendo plenamente o disposto nos artigos 95 e 97 das LPI. É importante ser ressaltado que a escova cervical triplice é eficiente, fator necessário, pois faz parte do dia a dia do médico e do enfermeiro.

A seguir descreve-se a escova cervical triplice com referências aos desenhos anexos nos quais estão representados:

- 15 Figura 1: Vista em perspectiva da escova cervical triplice com superfície grumosa;
- Figura 2: Vista em perspectiva dos cabos da escova cervical triplice;
- Figura 3: Vista em perspectiva das cabeças da escova cervical triplice com superfície grumosa;
- Figura 4: Vista em perspectiva da escova cervical triplice com superfície grumosa com
20 embolo;
- Figura 5: Vista em perspectiva versão da escova cervical triplice com cerdas, cabo com sonda e verificador na região média do cabo;
- Figura 6: Vista em perspectiva versão da escova cervical triplice com cerdas;
- Figura 7: Vista em perspectiva versão da escova com laterais arredondadas e superfícies
25 lisas;
- Figura 8: Vista em perspectiva versão da escova cervical triplice com laterais retangulares e superfícies grumosas;
- Figura 9: Vista em perspectiva versão da escova cervical triplice com laterais arredondadas e superfícies grumosas;

Figura 10: Vista em perspectiva versão da escova cervical triplice com laterais arredondadas e superfícies grumosas com embolo.

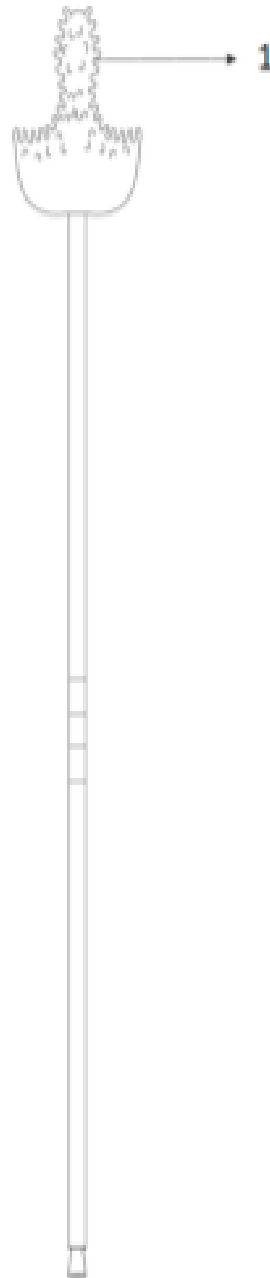
1/1

REINDICAÇÃO

- 1) "CONFIGURAÇÃO APLICADA EM ESCOVA CITOLÓGICA TRIPLICE", caracterizado por ser substancialmente conforme as figuras e suas variantes em anexo.

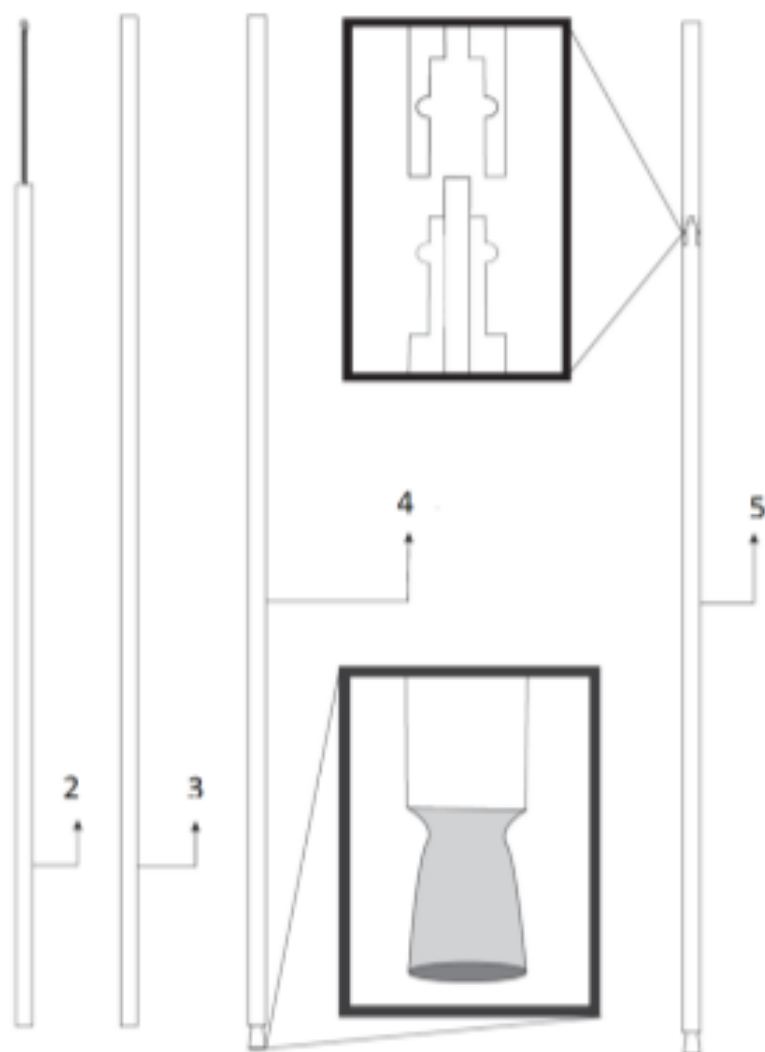
1/8

FIGURA 1



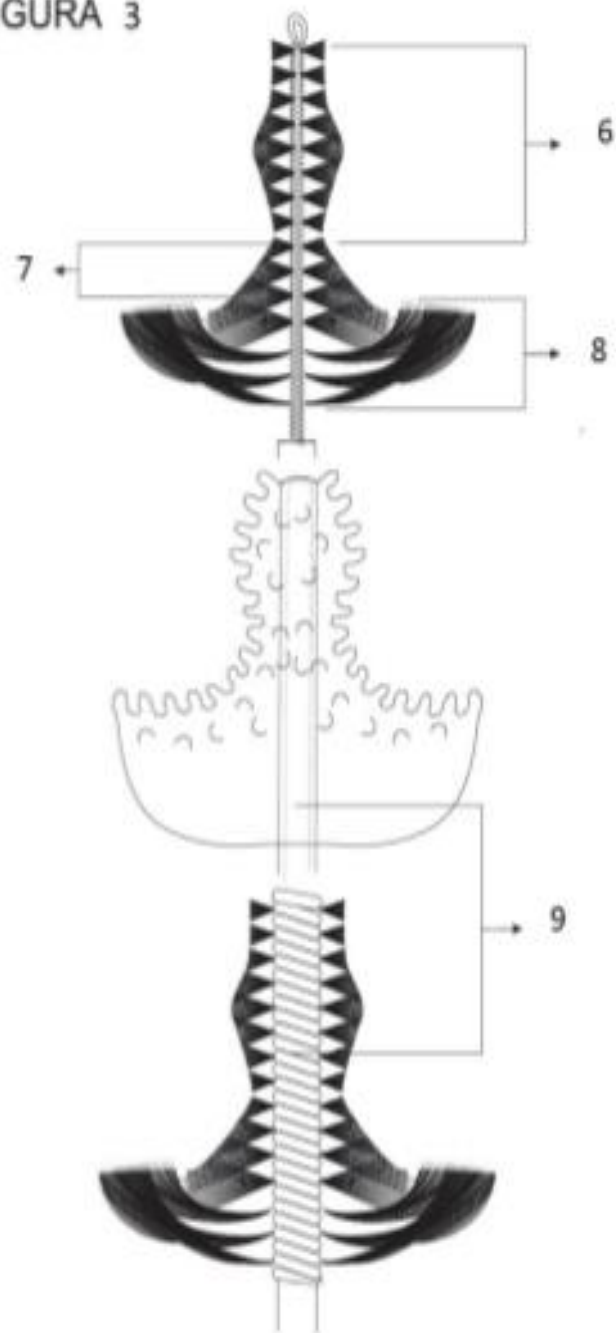
2/8

FIGURA 2

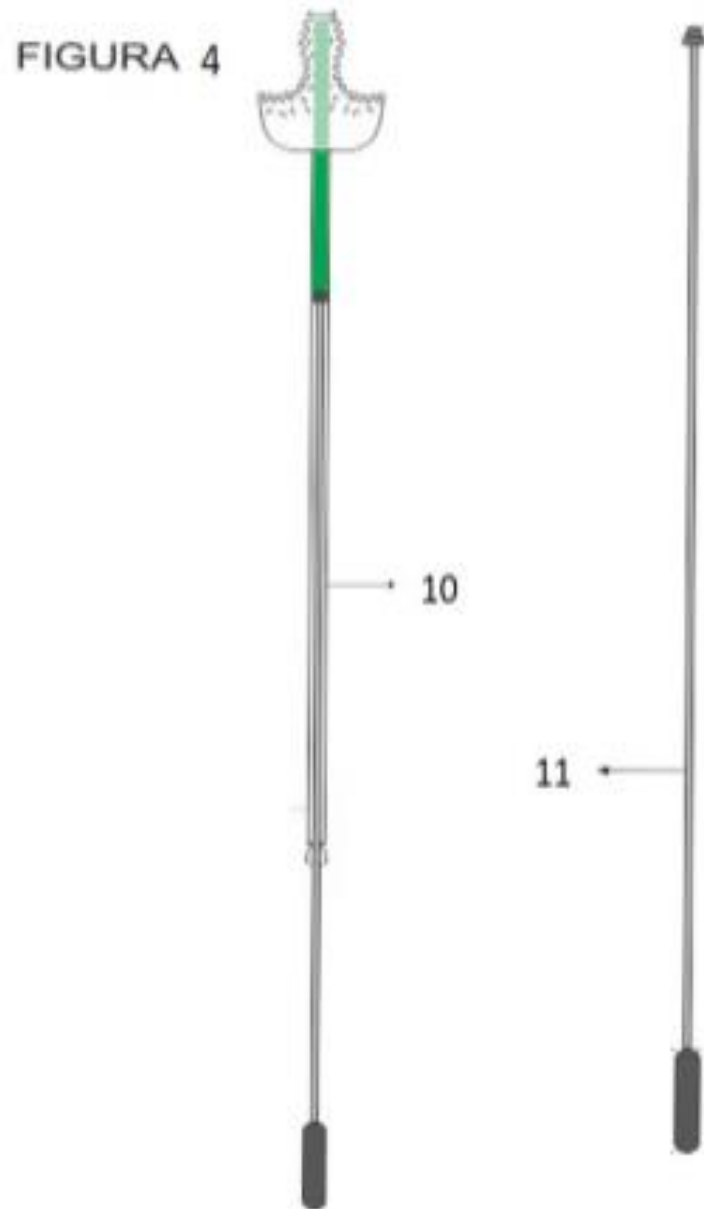


3/8

FIGURA 3

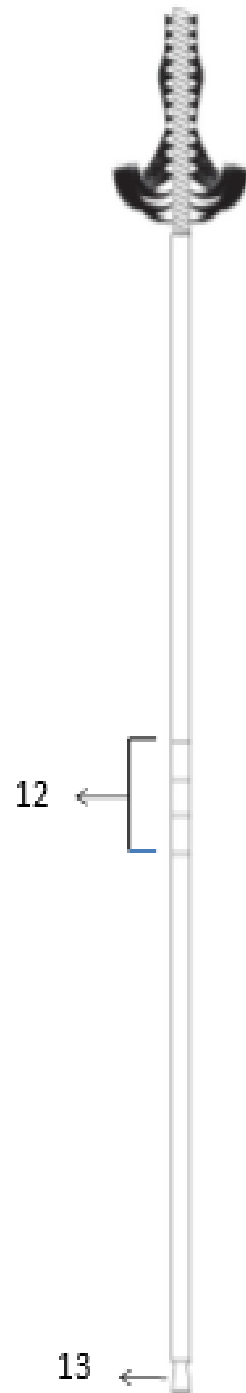


4/8



5/8

FIGURA 5



6/8

FIGURA 6



7/8

FIGURA 7



FIGURA 8



8/8

FIGURA 9




FIGURA 10




ANEXO E
REGISTRO DE PROGRAMA DE COMPUTADOR – APLICATIVO MÓVEL –
Intitulado “COLOSAUDÁVEL”

**REGISTRO DE PROGRAMA DE COMPUTADOR – APLICATIVO MÓVEL –
Intitulado “COLOSAUDÁVEL”**

01 de 03 pag

 **INPI**


 09/08/2017 0191700346
 07/05/01/2017
 BR 51 2017 001066 8

PEDIDO
REGISTRO DE PROGRAMA DE COMPUTADOR

2.2.1.- DADOS DO TITULAR DOS DIREITOS PATRIMONIAIS

Nº de Titulares Se mais de um Titular, preencher o ANEXO II.

*CNPJ/CPF Nacionalidade *E-mail

*Nome ou Nome Social

*Endereço

Cidade UF País

CEP Telefone Celular

2.2.2.- DADOS DO AUTOR DO PROGRAMA

Nº de Autores Se mais de um Autor, preencher o ANEXO IV.

*CPF

*Nome

*Endereço

Cidade UF País

CEP Telefone E-mail

2.2.3.- DADOS DO PROGRAMA

*Título

*Data de Criação do Programa ou *Data de Publicação

*Linguagem XML

*Campo de Aplicação SD - 01 SD - 02 SD - 03 SD - 04 SD - 05 SD - 06 SD - 07 SD - 08

*Tipo de Programa AP - 01 LG - 01 CD - 01 TC - 01

SIM, este Programa é uma Derivação Autorizada. Caso afirmativo, informe o Título do Programa Original ou o Número de Registro do INPI.

Observação: O documento de esta origem assinado pelo INPI só aplica derivada, deve ficar sob a responsabilidade e guarda do titular deste solicitação de registro.

2.2.4.- DOCUMENTOS ANEXADOS (Informe as quantidades de documentos anexados ao pedido)

Guia de Recebimento Provisório Envelopes de Segurança contendo CD ou DVD/ROM
Outros (especificar ANEXO V)

2.2.5.- DADOS DO PROCURADOR

*CPF Num. APL Num. CAR

*Nome

*Endereço

Cidade UF País

CEP Telefone E-mail

E-mail

2.2.6.- DADOS DO ESCRITÓRIO

Nome

CNPJ

2.2.7.- DECLARO, SOB AS PENAS DA LPI, SEMEM VERDADEIRAS AS INFORMAÇÕES PRESENTES

ANEXO F

**Artigo 7 – ESCOVA CITOLÓGICA NO RASTREAMENTO DE LESÕES PRÉ-
CANCERÍGENAS E CANCERÍGENAS: PROSPECÇÃO CIENTÍFICA E
TECNOLÓGICA**

ESCOVA CITOLÓGICA NO RASTREAMENTO DE LESÕES PRÉ-CANCERÍGENAS E CANCERÍGENAS: PROSPECÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA

Cad. Prospec., Salvador, v. 9, n. 4, p.493-502, out./dez.2016 D.O.I.: doi.org/10.9771/S.CPROSP.2016.009.048

ESCOVA CITOLÓGICA NO RASTREAMENTO DE LESÕES PRÉ-CANCERÍGENAS E CANCERÍGENAS: PROSPECÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA

Karol Fireman de Farias¹, Tatiane Luciano Balliano^{2*}, Sílvia Beatriz Beger Uchôa³, Denise Macêdo da Silva⁴, Edison Martins de Souza⁵, Ana Caroline Melo dos Santos⁶, Adriely Ferreira da Silva⁷, Elaine Virgínia Martins de Souza Figueiredo⁸, José Luiz Lima Filho⁹

^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}Universidade Federal do Alagoas, Campus Arapiraca, AL, Brasil.

⁹Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

Rec.: 23.09.2016 Ace.: 22.12.2016

RESUMO

Cerca de meio milhão de casos novos de câncer cervical são registrados anualmente no mundo, considerando limitações nos instrumentos de coleta e metodologias clínicas no rastreamento dessa patologia. Este trabalho objetivou a prospecção tecnológica sobre instrumentos na coleta de células cervicais, e avaliação do potencial tecnológico de um novo modelo de escova citológica. Foi realizada uma prospecção nos principais bancos de patentes e periódicos do mundo, utilizando os termos selecionados. Foram constatadas 47 patentes e 251 artigos, apresentando a maior parte do conhecimento na área através de artigos científicos. No Brasil, não foi encontrado registro de patentes, sugerindo um escasso investimento em tecnologia no país. Os Estados Unidos apresentou maior expressividade no número de patentes em relação à jurisdição. Foi observado um déficit no desenvolvimento de tecnologia nessa temática no Brasil, portanto, o presente estudo serve de alicerce para instigar o interesse no investimento tecnológico no país.

Palavras-chave: Escova citológica. Escova cervical. Vassoura Cervical.

ABSTRACT

About half a million new cases of cervical cancer are reported annually in the world, even in the limitations on collection instruments and clinical methodology tracking of this pathology. This study aimed to perform prospecting technological of equipment related to the collect of cervical cells, as well as to evaluate the technological potential of a new model of cytological brush. Technological prospecting was realized in the main banks of patents and periodicals of the world using the selected terms. 47 patents and 251 articles were found, presenting the most part of the knowledge in the area through scientific articles. In Brazil it was not found patent registration, suggesting a scarce investment in technology in the country. The United States presented major expressivity in the number of patents in relation to the jurisdiction. A deficit was observed in the development of technology in this theme in Brazil, therefore, this study serves as a foundation to instigate interest in technological investment in country.

Keywords: Cytology Brush. Cervical Brush. Cervical Broom.

Área tecnológica:

*Autor para correspondência: ffb@qui.ufal.br

INTRODUÇÃO

O Papilomavírus Humano (HPV) é considerado a infecção viral mais comum do trato reprodutivo (WHO, 2016). Estudos apontam que o HPV está presente em mais de 90% dos casos de câncer cervical, sendo considerado o principal agente etiológico desta patologia (BRINGHENTI, 2010). Mais que isso, estima-se que anualmente ocorrem cerca de meio milhão de casos novos de câncer cervical no mundo, destes, 270 mil resultam em morte. No Brasil, o câncer cervical é o terceiro mais frequente entre as mulheres e o número de mortes por este tipo de câncer, passou de 4.091 óbitos no ano de 2002 para 5.264 em 2012 (WHO, 2016; PORTAL DA SAÚDE 2004).

No Brasil, através da Atenção Básica, o Ministério da Saúde difundiu como a estratégia de rastreamento do câncer cervical priorizando o exame Papanicolau, nas mulheres de faixa etária de 25 a 59 anos, considerada faixa de maior risco. Recomendado as mulheres com vida sexual ativa, e que se enquadre nessa faixa etária, a realização do exame a cada três anos após dois resultados normais consecutivos em um ano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

Apesar de a evolução do câncer cervical em geral, ser lenta, com fases pré-clínicas detectáveis, podendo ser rastreado pelo exame citológico do esfregaço cervical (Papanicolau), o número elevado de mortes está diretamente associado ao fato de uma parcela considerável de mulheres está em estágio avançado da doença quando é diagnosticada.

O rastreamento do câncer cervical através do exame citológico é, há mais de 50 anos, a base para identificação do câncer cervical, pois, através dele, é possível identificar lesões pré-malignas, prevenindo a progressão do câncer para estados mais agressivos, bem como diminuindo a incidência e aumentando a sobrevida das mulheres, indicando-as para tratamento adequado quando necessário.

Apesar da eficácia na prevenção deste tipo de câncer, a citologia apresenta algumas limitações. Dentre elas, é possível citar a má qualidade das amostras colhidas, margem de erro aceitável na interpretação das lâminas citológicas, intervalo inadequado entre a coleta e a leitura da lâmina, conservação e transporte inadequado, os quais são responsáveis por limitações na sensibilidade da citologia, resultando na não identificação de aproximadamente 30% de neoplasias intraepiteliais cervicais de graus 2 e 3. Cerca de 22% dos casos de lesão de grau 2 (NIC2) que não são tratadas evoluem para lesão de grau 3 (NIC3), lesões que oferecem riscos substanciais para o desenvolvimento do carcinoma invasivo. Cerca de 10% das lesões identificadas são classificadas histologicamente como lesão intraepitelial cervical de grau 1 (NIC1).

É com base neste contexto que surgiu a problemática da pesquisa realizada: Como melhorar a qualidade das amostras colhidas na citologia e aprimorar a realização da técnica de coleta? Para responder a esta questão o artigo apresenta os resultados de uma pesquisa que tem como objetivo realizar uma prospecção tecnológica sobre equipamentos para coleta de material cervical. Assim, este trabalho foi conduzido para ilustrar o mapa das patentes e artigos correlacionadas a escovas para coleta de amostras cervicais através da pesquisa de anterioridade. O estudo, então, evolui com a representação e análise dos resultados obtidos.

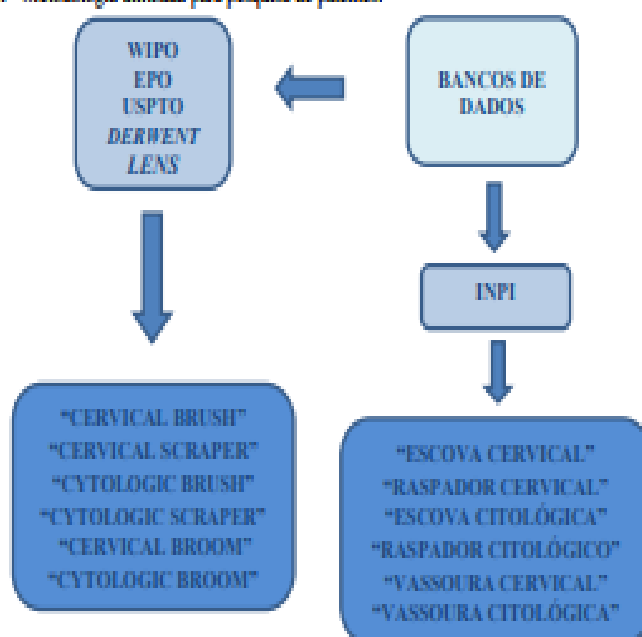
A escova citológica auxiliar na identificação de infecção por Papilomavírus humano (HPV) surgiu da necessidade de ser coletado um número maior de células em áreas suspeitas de infecção e reduzir sangramento no ato da coleta citológica. Fato que, associado à técnica de detecção diagnóstica adequada, proporciona um laudo fidedigno na presença ou ausência do HPV. Embora a coleta de material biológico também dependa do profissional que a realiza, o instrumento adequado reduz em até 50% as chances de coleta ineficaz e consequentemente amostra insatisfatória que no caso da avaliação oncológica ocorre devido material acelular ou hipocelular.

O presente trabalho tem como objetivo apresentar os resultados de uma pesquisa de prospecção tecnológica sobre equipamentos relacionados à coleta de células cervicais, bem como avaliar o potencial tecnológico de um novo modelo de escova citológica que auxilia no rastreamento de lesões pré-cancerígenas e cancerígenas e da infecção HPV genital e cervical na prática médica.

METODOLOGIA

Esta prospecção foi baseada na investigação de patentes e artigos científicos. Para a realização da pesquisa das patentes foram utilizadas as seguintes bases de dados gratuitas: Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), *World Intellectual Property Organization* (WIPO), *European Patent Office* (EPO), *United States Patent and Trademark Office* (USPTO) e *Derwent Innovations Index* (Derwent), utilizando o termo "cervical brush", "cervical scraper", "cytologic brush", "cytologic scraper", "cervical broom", "cytologic broom" nas bases de dados internacionais e os mesmos termos em português na base de dados do INPI. Os dados do portal *lens.org* foram utilizados a fim de identificar as citações patentárias, os documentos mais relevantes sobre a temática, principais autores e inventores, e as empresas que lideram no segmento. O *Lens* engloba aproximadamente 95% das patentes mundiais. A pesquisa de patentes ficou compreendida entre 1973 a 2016, ressaltando que algumas patentes estavam protegidas pelo período de sigilo (Figura 1).

Figura 1 - Metodologia utilizada para pesquisa de patentes.



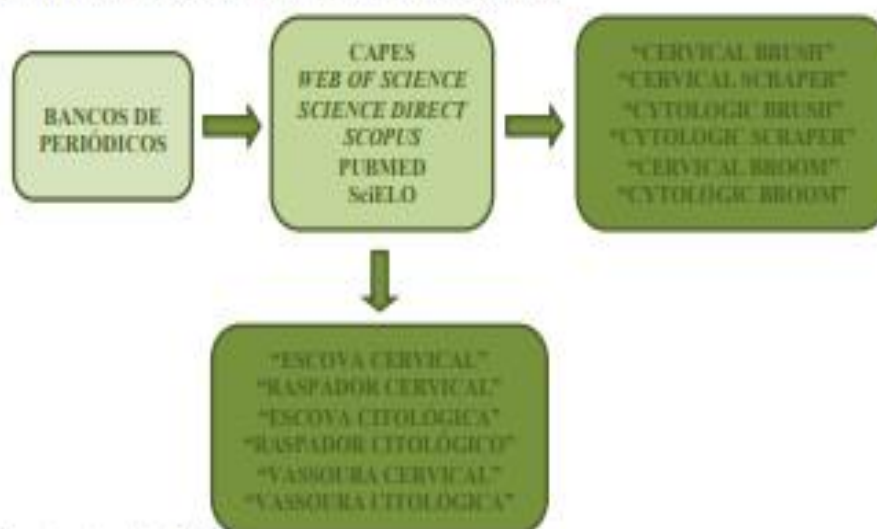
Fonte: Autoria própria, 2016.

Os artigos científicos foram mapeados nas bases de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), *Web of Science*, *Science Direct*, *Scopus*, *PubMed* e *SciELO* (*Scientific Electronic Library Online*). Para a pesquisa utilizou-se os termos "cervical brush", "cervical scraper", "cytologic brush", "cytologic scraper", "cervical broom", "cytologic broom" e os respectivos termos em português, tendo sido validados os documentos que continham esses

Farias, K.F. et al. Escova citológica no rastreamento de lesões pré-cancerígenas e cancerígenas: prospecção científica e tecnológica.

termos no título e/ou resumo (Figura 2). A pesquisa foi realizada entre os meses de Agosto a Setembro de 2016. Para a construção dos gráficos empregou-se o *GraphPad Prism version 7.00* e *Microsoft Office Excel 2010*.

Figura 2 - Metodologia utilizada para pesquisa de artigos científicos.



Fonte: Autoria própria, 2016.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1 apresenta as palavras-chave utilizadas nas buscas de patentes e periódicos com os respectivos números de documentos encontrados. O maior número de patentes depositadas até o momento foi encontrado na base de dados *Lens* com 1.286 patentes, seguida pela WIPO com 92 patentes. Em relação às bases de periódicos foram levantados 251 periódicos, o maior número de artigos científicos foi encontrado na base de periódicos da PubMed.

Tabela 1 - Número de patentes e documentos encontrados segundo as palavras-chave por base de dados.

Patentes						
Palavras-chave	INPI	WIPO	EPO	USPTO	DERWENT	LENS
"Cervical brush"	-	64	13	46	11	317
"Escova cervical"	0	-	-	-	-	-
"Cervical scraper"	-	11	3	5	2	31
"Raspador cervical"	0	-	-	-	-	-
"Cytologic brush"	-	4	2	13	0	872
"Escova citológica"	0	-	-	-	-	-
"Cytologic scraper"	-	2	1	0	0	11
"Raspador citológico"	0	-	-	-	-	-
"Cervical broom"	-	11	0	6	0	46
"Vassoura cervical"	0	-	-	-	-	-
"Cytologic broom"	-	0	0	0	0	9
"Vassoura citológica"	0	-	-	-	-	-
Total	0	92	19	70	13	1.286
Publicações						
	<i>Web of Science</i>	<i>Science Direct</i>	<i>Scopus</i>	<i>PubMed</i>		
Todas as combinações de palavras-chave	9	25	30	106		

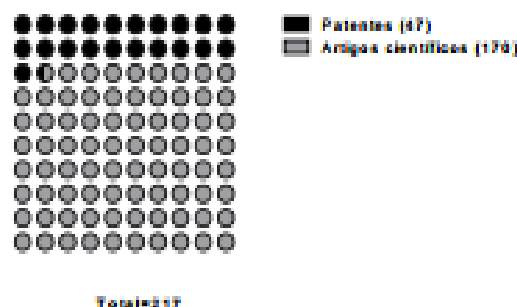
Fonte: Autoria própria, 2016.

Após apuração das 1.286 patentes encontradas na *LENS*, houve um refinamento nas buscas com base nas famílias de patentes, reduzindo esse número a 509 patentes. Diante desse resultado foi realizado um austero refinamento das patentes encontradas através da leitura de cada documento, assim foram detectadas 35 duplicatas de patentes. Posteriormente, restaram 47 patentes que realmente faziam alusão ao tipo de dispositivo almejado nesta pesquisa.

O refinamento minucioso dos artigos científicos foi realizado com base nos resultados gerados nas seguintes bases de periódicos: *Web of Science*, *Science Direct*, *Scopus* e *PubMed*. A posteriori, 251 artigos encontrados nas referidas bases de periódicos foram fiéis à temática, destes 81 artigos eram duplicados, resultando em 170 artigos, distribuindo da seguinte forma entre as bases: *PubMed* (106), *Scopus* (30), *Science Direct* (25), *Web of Science* (9).

Com base na análise dos dados, ficou evidente que a maior parte do conhecimento na área está sendo difundido por meio de artigos científicos (Figura 3). Esse número no Brasil é ainda mais discrepante, visto que, o nível de investimento em tecnologia é refletido nas produções identificadas, deixando em destaque a diferença das produções dos países mais desenvolvidos.

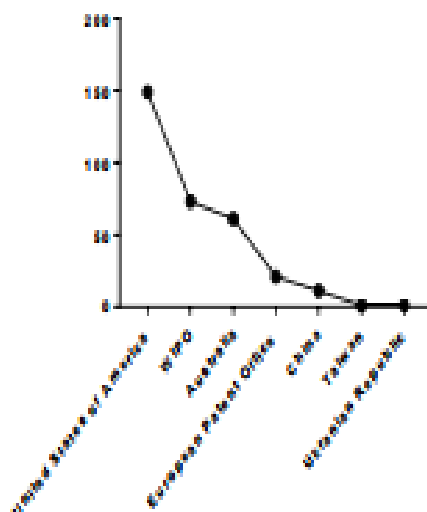
Figura 3 - Número total de patentes e artigos científicos encontrados nas bases de dados.



Fonte: Autoria própria, 2016.

A Figura 4 denota os países mais expressivos no número de patentes em relação à jurisdição. Os *United States of America* (EUA) aparece em destaque com 149 patentes, esse fato está relacionado aos investimentos dos EUA na área de tecnologia. Os países da América Latina não despontam nesse ranking, o que ressalta a importância de maior investimento no ramo da tecnologia, a fim de estimular as invenções e o progresso tecnológico, principalmente as tecnologias com potencial mercadológico, posto que, a inovação tecnológica concebe vantagens competitivas que são valorizadas pelo mercado financeiro.

Figura 2 - Número de patentes em relação à jurisdição.



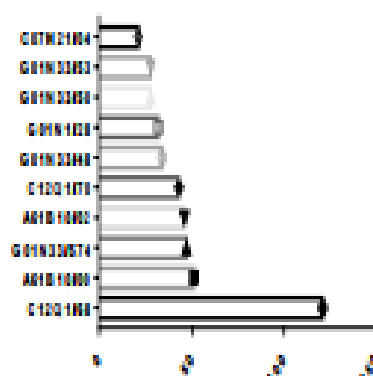
Fonte: Autoria própria, 2016.

Farias, K.F. et al. Escova citológica no rastreamento de lesões pré-cancerígenas e cancerígenas: prospecção científica e tecnológica.

Em conformidade com a Classificação Internacional de Patentes (IPC) e utilizando-se o termo "cervical brush", as classes de patentes mais presentes foram C: Química; metalurgia, com subclasse em Química Orgânica 2 abrangendo compostos contendo duas ou mais unidades mononucleotídicas tendo grupo fosfato ou polifosfato separados, ligados por radicais sacarídeos de grupos nucleosídeos com desoxirribosila como radical sacarídeo (C07H21/04) com 21 patentes, e pertencentes a subclasse Bioquímica; cerveja; álcool; vinho; vinagre; microbiologia; enzimologia; engenharia genética ou de mutação com processos de medição ou ensaio envolvendo enzimas ou microrganismos; suas composições ou seus papéis de teste; processos de preparação dessas composições; controle responsivo a condições do meio nos processos microbiológicos ou enzimáticos envolvendo ácidos nucleicos (C12Q1/68) com 121 patentes, envolvendo vírus ou bacteriófagos (C12Q1/70) 43 patentes.

A classe "A" trata das Necessidades humanas com subclasse Diagnóstico; Cirurgia; Identificação envolvendo outros métodos ou instrumentos para diagnósticos (A61B10/00) com 51 patentes e instrumentos para coletar amostras de células ou para biópsia (dispositivos para coleta de amostras de sangue) (A61B10/02) com 46 patentes. E classe G: Física com subclasse Medição; Teste com foco em investigação ou análise dos materiais pela determinação de suas propriedades químicas ou físicas para câncer (G01N33/574) 47 patentes, Material biológico; Hemocitrômetros (G01N33/48) 34 patentes, Análise química de material biológico; Testes por métodos envolvendo a formação ligações biospecíficas de ligantes; Testes imunológicos (G01N33/50) 28 patentes, Imuno-ensaio; Ensaio envolvendo ligantes biospecíficos; Materiais para os mesmos (G01N33/53) 28 patentes e Preparação de espécimes para investigação (G01N1/28) com 32 patentes (Figura 3).

Figura 3 - Número de patentes segundo a Classificação Internacional de Patentes (IPC).

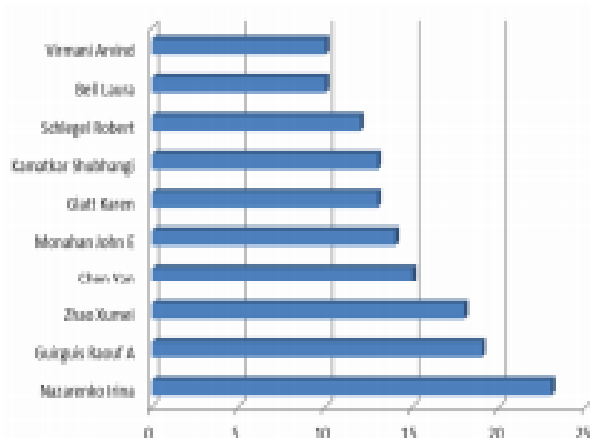


Fonte: Autoria própria, 2016.

Com relação à invenção, os principais inventores das patentes foram Nazarenko Irina, Guirguis Raouf A, Zhao Xumei, Chen Yan, Monahan John E, Glatt Karen, Kamatkar Shubhangi, Schlegel Robert, Bell Laura, Virmani Arvind. Nazarenko Irina tem o maior número de invenções, sendo 23 invenções ao todo (Figura 4).

Farias, K.F. et al. Escova citológica no rastreamento de lesões pré-cancerígenas e cancerígenas: prospecção científica e tecnológica.

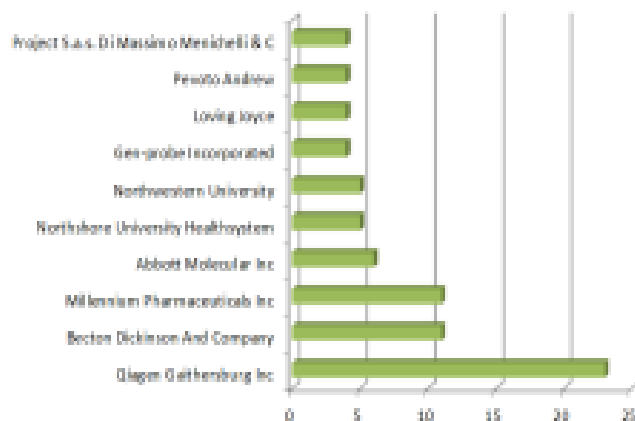
Figura 4 - Número de patentes por inventor.



Fonte: Autoria própria, 2016.

Dentre os principais proprietários das patentes, constam apenas duas universidades Norte-Americanas, *Northshore University Healthsystem* e *Northwestern University*, as demais são pertencentes a empresas (Figura 5).

Figura 5 - Principais proprietários das patentes.



Fonte: Autoria própria, 2016.

CONCLUSÃO

Algumas ponderações devem ser feitas a respeito dos dados supracitados. Os investimentos em inovação e a evolução do conhecimento humano com base em novas tecnologias e práticas são fundamentais para o alcance de níveis de excelência em produção e inovação tecnológica, mesmo

Farias, K.F. *et al.* Escova citológica no rastreamento de lesões pré-cancerígenas e cancerígenas: prospecção científica e tecnológica.

sendo evidentes os riscos em relação ao resultado e seu tempo de retorno. O fato de nenhuma patente sobre a temática ser encontrada no INPI, revela um déficit de desenvolvimento tecnológico na área, porventura isso se deva a dificuldade de financiamento das pesquisas.

Outrossim, ressalta-se a necessidade da realização de novas pesquisas na área para que se possam traçar estratégias para a expansão e consolidação de atividades científicas e tecnológicas.

PERSPECTIVAS

O mercado tecnológico no Brasil tem fortes tendências à expansão. Um fator que pode contribuir para a ascensão da tecnologia no país é a melhoria nas interações institucionais, como as universidades e empresas, com o objetivo de desenvolver e aplicar novos conhecimentos que são imprescindíveis para a disseminação da informação e o desenvolvimento econômico.

REFERÊNCIAS

WORLD HEALTH ORGANIZATION; Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>>. Acesso em: 20 jul. 2016.

BRINGHENTI, M. E. Prevenção do Câncer Cervical: Associação da Citologia Oncótica a Novas Técnicas de Biologia Molecular na Detecção do Papilomavírus Humano (HPV). *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, v. 22, n. 3, p. 135-140, 2010.

PINHO, A. A.; FRANCA-JUNIOR, I. Prevenção do câncer de colo do útero: um modelo teórico para analisar o acesso e a utilização do teste de Papanicolaou. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant., Recife*, v. 3, n. 1, p. 95-112, mar. 2003.

RAMA, C.; ROTELI-MARTINS, C.; DERCHAIN, S.; LONGATTO-FILHO, A.; GONTIJO, R.; SARIAN, L.; SYRJANEN, K.; CHING, T.; ALDRIGHI, J. Rastreamento anterior para câncer de colo uterino em mulheres com alterações citológicas ou histológicas. *Rev. Saúde Pública, São Paulo*, v. 42, n. 3, p. 411-419, June 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa da incidência de câncer no Brasil 2016. Rio de Janeiro: INCA; 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Diretrizes Brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do Útero. Rio de Janeiro: INCA; 2011.

KOSS, L. G. The Papanicolaou test for cervical cancer detection: a triumph and a tragedy. *J Am Med Assoc* 1989;261:737-43.

BRENNA, S. M. F.; HARDY, E.; ZEFERINO, L. C.; NAMURA, I. Conhecimento, atitude e prática do exame de Papanicolaou em mulheres com câncer de colo uterino. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*, 17(4):909-914, jul-ago, 2001.

VALE, D. B. A. P.; MORAIS, S. S.; PIMENTA, A. L.; ZEFERINO, L. C. Avaliação do rastreamento do câncer do colo do útero na Estratégia Saúde da Família no Município de Amparo, São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*, v.26, n. 2, p.383-390, fev.2010.

Farias, K.F. et al. Escova citológica no rastreamento de lesões pré-cancerígenas e cancerígenas: prospecção científica e tecnológica.

FRIGATO, S.; HOGA, L. A. K. Assistência à mulher com câncer de colo uterino: o papel da Enfermagem. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2003, 49(4): 209-214.

BESSEN, J. (2005) "Patents and the diffusion of technical information". *Economic Letters*, 86 (1): 121-128.

SILVA, K.; GODINHO, M. M.; TONHOLO, J.; UCHOA, S. B. B.; VASCONCELLOS, A. G. Patentes Acadêmicas x Patentes Universitárias: uma avaliação do inventor acadêmico nas patentes depositadas pela via PCT 2002-2012. *Cadernos de Prospecção*, Salvador-BA, v. 7, n. 3, p. 335-344, 2014.

BOLDRIN, M.; LEVINE, D. (2002) "The Case Against Intellectual Property". *The American Economic Review*, 92 (2): 209-212.

ABRANTES, A. C. S. Introdução ao Sistema de Patentes - Aspectos Técnicos, institucionais e Econômicos. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Lumen Júris, 2011, p 418.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em: Acesso em: 05 set. 2016.

CYSNE, M. R. F. P. Transferência de tecnologia entre a universidade e a indústria. *Revista Eletrônica de Biblioteconomia e Ciência da Informação*, Florianópolis (SC), v. 10, n. 20, p. 54 - 74, julho/dezembro, 2005.

SERAFINI, M. R.; SILVA, G. F. Prospecção Tecnológica no Brasil: Características da Propriedade Intelectual no Nordeste. *Revista GEINTEC*, v.1 n. 1. p. 01-11, 2011.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Normas e recomendações do INCA: prevenção do colo do útero. *Revista brasileira de cancerologia* 2003;49(4):205.

ANEXO G
PRÊMIO ENAPID E PROSPECT&I

PRÊMIO ENAPID E PROSPECT&I



IX ENCONTRO ACADÊMICO DE PROPRIEDADE INTELECTUAL, INOVAÇÃO E DESENVOLVIMENTO
 VI CONGRESSO BRASILEIRO DE PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA
 III CONGRESSO INTERNACIONAL: INOVAÇÃO ABERTA NA INDÚSTRIA DE ALIMENTOS E BEBIDAS
 III WORKSHOP BRASILEIRO DA CIÊNCIA DE DADOS, TECH MINING E INOVAÇÃO
 SIMPÓSIO INTERNACIONAL DAS ACADEMIAS DE PROPRIEDADE INTELECTUAL DA AMÉRICA LATINA E CARIBE

MENÇÃO HONROSA

O TRABALHO INTITULADO

"ESCOVA CITOLÓGICA NO RASTREAMENTO DE LESÕES PRÉ-CANCERÍGENAS E CANCERÍGENAS: PROSPECÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA"

DE AUTORIA DE KAROL FIREMAN DE FARIAS, TATIANE LUCIANO BALLIANO, SILVIA BEATRIZ BEGER
 UCHÔA, DENISE MACÉDO DA SILVA, EDILSON MARTINS DE SOUZA, ANA CAROLINE MELO DOS
 SANTOS, ADRIELY FERREIRA DA SILVA, ELAINE VIRGÍNIA MARTINS DE SOUZA FIGUEIREDO, JOSÉ LUIZ
 LIMA FILHO

É MERECEDOR DESTA MENÇÃO HONROSA POR TER SIDO CONSIDERADO O
MELHOR TRABALHO DA SESSÃO COORDENADA – PROSPECÇÃO

REALIZADA EM 25 DE NOVEMBRO DE 2016,

o evento conjunto IX ENAPID 2016 e VI ProspeCT&I 2016, realizado de 22 a 25 de
 novembro de 2016, pelo Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Rede NIT-NE,
 FORTEC e a Universidade Federal de Santa Catarina, em Florianópolis, SC, Brasil.

RIO DE JANEIRO, 25 DE NOVEMBRO DE 2016

COMISSÃO ORGANIZADORA

Rita P. Machado
 Academia / INPI

Cristina M. Quintella
 Rede NIT-NE

Organização



INPI



Coorganização



NIT

Apoio



FIESC



ANEXO H

Artigo 1 em colaboração Título: Meta-analysis of the relationship between TNF- α (-308G/A) and IL-10 (-819C/T) gene Polymorphisms and susceptibility to dengue



Meta-analysis of the Relationship between TNF- α (-308G/A) and IL-10 (-819C/T) Gene Polymorphisms and Susceptibility to Dengue

Ana Caroline Melo dos Santos, Edilson Leite de Moura, Jean Moisés Ferreira, Barbara Rayssa Correia dos Santos, Verônica de Medeiros Alves, Karol Fireman de Farias & Elaine Virgínia Martins de Souza Figueiredo

To cite this article: Ana Caroline Melo dos Santos, Edilson Leite de Moura, Jean Moisés Ferreira, Barbara Rayssa Correia dos Santos, Verônica de Medeiros Alves, Karol Fireman de Farias & Elaine Virgínia Martins de Souza Figueiredo (2016): Meta-analysis of the Relationship between TNF- α (-308G/A) and IL-10 (-819C/T) Gene Polymorphisms and Susceptibility to Dengue, *Immunological Investigations*, DOI: [10.1080/08870139.2016.1248560](https://doi.org/10.1080/08870139.2016.1248560)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/08870139.2016.1248560>



Published online: 16 Dec 2016.



Submit your article to this journal



View related articles



View Crossmark data

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=imm20>

Meta-analysis of the Relationship between TNF- α (-308G/A) and IL-10 (-819C/T) Gene Polymorphisms and Susceptibility to Dengue

Ana Caroline Melo dos Santos^{1,2}, Edilson Leite de Moura³, Jean Moisés Ferreira³,
 Barbara Rayssa Correia dos Santos³, Verônica de Medeiros Alves³,
 Karol Fireman de Farias³ and Elaine Virginia Martins de Souza Figueiredo^{1,2*}

¹Institute of Biological and Health Sciences, Federal University of Alagoas, Maceió, Brazil; ²Laboratory of Molecular Biology and Gene Expression, Federal University of Alagoas, Maceió, Brazil; ³Nursing Department, Federal University of Alagoas, Maceió, Brazil

ABSTRACT

Objective: This study determined whether tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin-10 (IL-10) polymorphisms are associated with susceptibility to dengue.

Method: a systematic review with meta-analysis was conducted of the associations between the TNF- α (-308G/A) and IL-10 (-819C/T) polymorphisms and dengue.

Results: A total of eight case-control studies involving 384 individuals with symptomatic dengue, 571 individuals with dengue hemorrhagic fever, and 995 healthy controls were considered in the meta-analysis. There was no significant association between TNF- α (-308G/A) and IL-10 (-819C/T) polymorphism and dengue in overall population. However, stratifying meta-analysis by groups, the meta-analysis revealed association between the TNF- α -308 G/G (OR: 1.62, CI: 1.02-2.57, $p = 0.04$) genotype and allele G (OR: 1.62, CI: 1.04-2.55, $p = 0.03$) that confers susceptibility to symptomatic dengue, while the TNF- α -308 G/A genotype (OR: 0.60, CI = 0.39-0.93, $p = 0.04$) and allele A (OR: 0.64, CI: 0.41-1.00, $p = 0.05$) confers protection to symptomatic dengue. No difference was observed for the TNF- α (-308) and IL-10 (-819C/T) polymorphisms in the comparisons of hemorrhagic dengue versus control and hemorrhagic dengue versus symptomatic dengue.

Conclusion: This meta-analysis showed that TNF- α (-308) polymorphism is associated with dengue symptomatic susceptibility.

KEYWORDS

Dengue; interleukin-10;
 TNF-alpha; meta-analysis;
 polymorphism

Introduction

Dengue is the most common arboviral diseases in humans; it is mainly transmitted through the bite of mosquitoes of the genus *Aedes* (*Aedes Aegypti* and *Aedes Albopictus*) in regions tropical and subtropical. Dengue virus (DENV), member of the genus *Flavivirus* in the family *Flaviviridae*, has four infectious serotypes: DENV 1-4, and there are reports of a fifth serotype (DENV 5) that was located in the forests of South East Asia (Mustafa et al., 2015; Gushiraba and Ryffel, 2014; Pozzetto et al., 2015). This disease is a major cause of hospitalization and

CONTACT Elaine Virginia Martins de Souza Figueiredo  elainevm@ufal.br  Federal University of Alagoas (UFAL) - Campus Arapiraca, Al. 115, Km 05, Bom Sucesso, city of Arapiraca-Alagoas, CEP/580190, Brazil

Color versions of one or more of the figures in this article can be found online at www.tandfonline.com/links.

© 2016 Taylor & Francis

ANEXO I
PATENTE 1 – COLABORAÇÃO – DENGUE ADESIVO



Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2017 0 16730 5

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CNPJ: 24464109000148

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins

Cidade: Maceió

Estado: AL

CEP: 57072-970

País: Brasil

Telefone: 82-3214-1064

Fax: 82-3214-1035

Email: nit@propep.ufal.br

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 03/08/2017 às 16:43, Petição 870170025666

Dados do Pedido

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): DISPOSITIVO AUXILIAR PARA CONTAGEM DO NÚMERO DE PETÉQUIAS E OUTRAS LESÕES CUTÂNEAS

Resumo: A patente de invenção compreende um adesivo de material polimérico, como por exemplo polietileno de alta ou baixa densidade, ou papel plastificado, podendo ser em forma quadrada, redonda ou outra, que permite a sua fixação no braço do paciente que apresenta uma área delimitada de 6,25 cm², vazada ou não, podendo apresentar qualquer forma geométrica plana. Este instrumento da área médica para procedimentos em humanos, auxilia na contagem do número de petéquias decorrentes de contaminação por dengue, ou de qualquer outro problema clínico patológico cujo sintoma principal sejam as petéquias ou outras lesões cutâneas. Visa dar celeridade à delimitação de área para a identificação de petéquias ou outras lesões cutâneas, tendo em vista que substitui a marcação realizada na pele do paciente com régua e caneta.

Figura a publicar: 01

Nome: ELAINE VIRGINIA MARTINS DE SOUZA FIGUEIREDO

CPF: 04139254475

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Ffelo: Professor do ensino superior

Endereço: End. Av. novo nordeste, Residencial Parc V, Sem número, Bloco C, casa 10, Bairro são luiz

Cidade: ARAPIRACA

Estado: AL

CEP: 57301-400

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email: elainevms@yahoo.com.br

Inventor 8 de 11

Nome: ANA CAROLINE MELO DOS SANTOS

CPF: 08971849479

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Ffelo: Outras ocupações não especificadas anteriormente

Endereço: Rua guanabara, 322, bairro Caplata

Cidade: ARAPIRACA

Estado: AL

CEP: 57310-105

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email: anacaroline12305@gmail.com

Inventor 9 de 11

Nome: CRISTIANE ARAÚJO NASCIMENTO

CPF: 02294463455

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Ffelo: Professor do ensino superior

Endereço: End. Rodovia 220. s/n Condomínio Ouro Verde. Bairro:Senador Arnon de Melo

Cidade: ARAPIRACA

Estado: AL

CEP:

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email: crisnasci@arapiraca.ufal.br

Inventor 10 de 11

Nome: KAROL FIREMAN DE FARIAS

CPF: 95960112434

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Ffelo: Professor do ensino superior

Endereço: End. Rua Joné Nunes da Silva, 424. Condomínio Alto Jardim. Qd I, Lote 10. Bairro: Senador Arnon de Melo

Cidade: ARAPIRACA

Estado: AL

CEP:

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email: karolfireman@hotmail.com

Inventor 11 de 11

Documentos anexados

Tipo Anexo	Nome
Relatório Descritivo	relatório_descritivo_dengue_ADESIVO_ajustado.pdf
Reivindicação	REIVINDICAÇÕES_adesivo_dengue_ajuste.pdf
Desenho	Figuras_dengue_adesico.pdf
Resumo	RESUMO_patente_dengue_adesivo.docx (1).pdf
Comprovante de pagamento de GRU 200	GRU_Comprovante.pdf

Acesso ao Patrimônio Genético

- Declaração Negativa de Acesso - Declaro que o objeto do presente pedido de patente de invenção não foi obtido em decorrência de acesso à amostra de componente do Patrimônio Genético Brasileiro, o acesso foi realizado antes de 30 de junho de 2000, ou não se aplica.

Declaração de veracidade

- Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 03/08/2017 às 16:43, Petição 870170055666

ANEXO J
PATENTE 2 – COLABORAÇÃO – DENGUE PULSEIRA



03/08/2017 07:0170055708
17:44
03.158.8.8.17.0684106.0

Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2017 018747 0

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CNPJ/CNPJ: 24454109000148

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins

Cidade: Maceió

Estado: AL

CEP: 57072-970

País: Brasil

Telefone: 82-3214-1064

Fax: 82-3214-1035

Email: nit@propep.ufal.br

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 03/08/2017 às 17:44, Petição 870170055708

Dados do Pedido**Natureza Patente:** 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): DISPOSITIVO AUXILIAR PARA CONTAGEM DO NÚMERO DE PETÉQUIAS E OUTRAS LESÕES CUTÂNEAS

Resumo: A patente de invenção compreende um dispositivo em forma de filme polimérico, que apresenta uma área delimitada de 6,25 cm², vazada ou não, podendo apresentar qualquer forma geométrica plana, incorporada a um sistema para ser fixado junto aos membros do corpo humano por meio de pulseira, correia, bracelete e/ou tornozeleira. A área delimitada pode apresentar um dispositivo de aumento para facilidade de contagem. Este instrumento da área médica para procedimentos em humanos, auxilia na contagem do número de petéquias decorrentes de contaminação por dengue, ou de qualquer outro problema clínico patológico cujo sintoma principal sejam as petéquias ou outras lesões cutâneas. Visa dar celeridade à delimitação de área para a identificação de petéquias ou outras lesões cutâneas, tendo em vista que substitui a marcação realizada na pele do paciente com régua e caneta.

Figura a publicar: 06**PETICIONAMENTO ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 03/08/2017 às 17:44, Petição 870170055708

Dados do Inventor (72)**Inventor 1 de 9****Nome:** ANA CAROLINE MELO DOS SANTOS**CPF:** 08971849479**Nacionalidade:** Brasileira**Qualificação Fielca:** Outras ocupações não especificadas anteriormente**Endereço:** Rua guanabara, 322, bairro Capiata**Cidade:** ARAPIRACA**Estado:** AL**CEP:** 57310-105**País:** BRASIL**Telefone:****Fax:****Email:** anacaroline12305@gmail.com**Inventor 2 de 9****Nome:** ELAINE VIRGÍNIA MARTINS DE SOUZA FIGUEIREDO**CPF:** 04139254475**Nacionalidade:** Brasileira**Qualificação Fielca:** Professor do ensino superior**Endereço:** End. Av. novo nordeste, Residencial Parc V, Sem número, Bloco C, casa 10, Bairro são luz**Cidade:** ARAPIRACA**Estado:** AL**CEP:** 57301-400**País:** BRASIL**Telefone:****Fax:**

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 03/08/2017 às 17:44, Petição 870170055708

Petição 870170055708, de 03/08/2017, pág. 3/21

Nome: KAROL FIREMAN DE FARIAS
CPF: 95960112434
Nacionalidade: Brasileira
Qualificação Física: Professor do ensino superior
Endereço: End. Rua Joné Nunes da Silva, 424. Condomínio Alto Jardim. Qd I, Lote 10. Bairro: Senador Arnon de Melo ARAPIRACA.
Cidade:
Estado: AL
CEP:
País: BRASIL
Telefone:
Fax:
Email: karolfireman@hotmail.com

Inventor 4 de 9

Nome: TATIANE LUCIANO BALLIANO
CPF: 00869931431
Nacionalidade: Brasileira
Qualificação Física: Professor do ensino superior
Endereço: AV. MENINO MARCELO, 1391, COND. RES. TABULEIRO DOS MARTINS, BL. 3ª, APTO 103, CIDADE UNIVERSITÁRIA Macaib
Cidade:
Estado: AL
CEP: 57073-470
País: BRASIL
Telefone: (82) 996 056651
Fax:
Email: tlb@qui.ufal.br

Inventor 5 de 9**Documentos anexados**

Tipo Anexo	Nome
Comprovante de pagamento de GRU 200	GRU_Comprovante.pdf
Relatório Descritivo	relatório_descritivo_dengue_pulseira_depositar.pdf
Reivindicação	REIVINDICAÇÕES dengue_pulseira.pdf
Desenho	Figuras_dengue_pulseira.pdf
Resumo	RESUMO_patente_dengue_pulseira.docx (1).pdf

Acesso ao Patrimônio Genético

- Declaração Negativa de Acesso - Declaro que o objeto do presente pedido de patente de invenção não foi obtido em decorrência de acesso à amostra de componente do Patrimônio Genético Brasileiro, o acesso foi realizado antes de 30 de junho de 2000, ou não se aplica.

Declaração de veracidade

- Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 03/08/2017 às 17:44, Petição 870170055708

Petição 870170055708, de 03/08/2017, pág. 7/21

ANEXO L**DESENHO INDUSTRIAL 1 – COLABORAÇÃO – DENGUE PULSEIRA**



Pedido de registro de desenho industrial

Número do Processo: BR 30 2017 003386 5

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 24464109000148

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins

Cidade: Maceió

Estado: AL

CEP: 57072-970

País: Brasil

Telefone: 82-3214-1064

Fax: 82-3214-1035

Email: nit@propep.ufal.br

Dados do Registro de DI

Objeto do Desenho: Tridimensional

Natureza: Depósito de Pedidos de Registro de Desenho Industrial (DI)

Título: Configuração aplicada a/em PULSEIRA AUXILIAR NO
DIAGNÓSTICO DE DENGUE

Campo de Aplicação Principal: 24-99 MEDICINA E LABORATÓRIOS - DIVERSOS

Dados do Autor (72)

Autor 1 de 9

Nome: ANA CAROLINE MELO DOS SANTOS
CPF: 08971849479
Nacionalidade: Brasileira
Qualificação Física: Outras ocupações não especificadas anteriormente
Endereço: Rua guanabara, 322, bairro Capiata
Cidade: ARAPIRACA
Estado: AL
CEP: 57310-105
País: BRASIL
Telefone:
Fax:
Email: anacaroline12305@gmail.com

Autor 2 de 9

Nome: ELAINE VIRGÍNIA MARTINS DE SOUZA FIGUEIREDO
CPF: 04139254475
Nacionalidade: Brasileira
Qualificação Física: Professor do ensino superior
Endereço: End. Av. novo nordeste, Residencial Parc V, Sem número, Bloco C, casa 10, Bairro são luiz
Cidade: ARAPIRACA
Estado: AL
CEP: 57301-400
País: BRASIL
Telefone:
Fax:
Email: elainevms@yahoo.com.br

Nome: KAROL FIREMAN DE FARIAS
CPF: 95960112434
Nacionalidade: Brasileira
Qualificação Física: Professor do ensino superior
Endereço: End. Rua Joné Nunes da Silva, 424. Condomínio Alto Jardim. Qd I, Lote 10. Bairro: Senador Arnon de Melo
Cidade: ARAPIRACA
Estado: AL
CEP:
País: BRASIL
Telefone:
Fax:
Email: karolfireman@hotmail.com

Autor 4 de 9

Nome: TATIANE LUCIANO BALLIANO
CPF: 00869931431
Nacionalidade: Brasileira
Qualificação Física: Professor do ensino superior
Endereço: AV. MENINO MARCELO, 1391, COND. RES. TABULEIRO DOS MARTINS, BL. 3º, APTO 103, CIDADE UNIVERSITÁRIA
Cidade: Maceió
Estado: AL
CEP: 57073-470
País: BRASIL
Telefone: (82) 996 056651
Fax:
Email: tlb@qui.ufal.br

Autor 5 de 9

Documentos anexados

Tipo Anexo	Nome
Reivindicações	REIVINDICAÇÕES_DI_pulseira.pdf
Desenhos e/ou Fotografias	Figuras_dengue_pulseira.pdf
Comprovante de Pagamento	GRU_Comprovante.pdf

Declaração de veracidade

Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

PETICIONAMENTO ELETRÔNICO

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 03/08/2017 às 18:22, Petição 870170055725

Petição 870170055725, de 03/08/2017, pág. 6/11

PETICIONAMENTO ELETRÔNICO

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 03/08/2017 às 18:22, Petição 870170055725

Petição 870170055725, de 03/08/2017, pág. 6/11

REIVINDICAÇÕES

“CONFIGURAÇÃO APLICADA EM PULSEIRA AUXILIAR NO DIAGNÓSTICO DE DENGUE” caracterizado por ser substancialmente conforme as figuras e suas variantes em anexo.

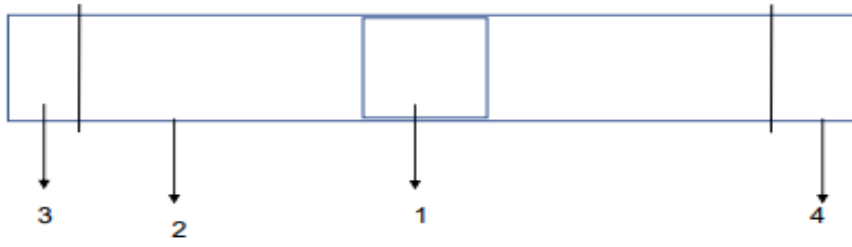


Figura 2

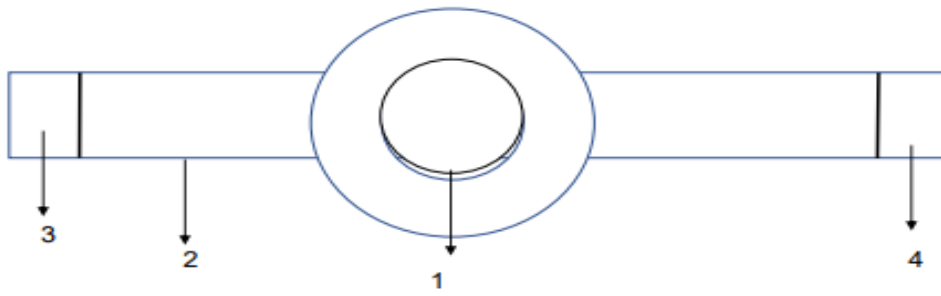


Figura 3

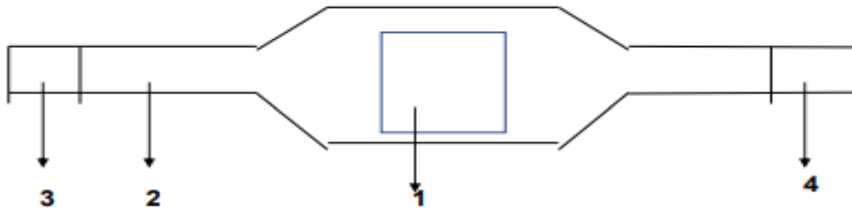


Figura 4



Figura 5

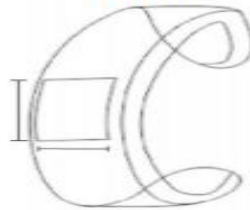
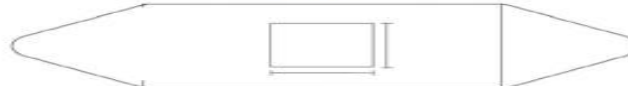


Figura 6



Figura 7



ANEXO M**Artigo 2 colaboração – PERFIL DOS REGISTROS CLÍNICOS EM
PRONTUÁRIOS DE FUMICULTORES EM ALAGOAS**

Perfil dos registros clínicos em prontuários de fumicultores em Alagoas

Profile of the clinical information in medical records of tobacco farmers in Alagoas

Ana Caroline Melo dos Santos¹, Imaculada Pereira Soares², Josino Costa Moreira³,
Maria Betânia Monteiro de Farias⁴, Renise Bastos Farias Dias⁴, Karol Fireman de Farias⁴

RESUMO | **Introdução:** O estudo do perfil dos registros clínicos em prontuários de fumicultores favorece a discussão do estabelecimento do diagnóstico e donexo causal com o trabalho. **Objetivo:** Identificar o perfil dos registros clínicos em prontuários de fumicultores. **Método:** Trata-se de um estudo descritivo de campo e documental com abordagem quantitativa dos registros em 149 prontuários de fumicultores que frequentaram Unidades Básicas de Saúde da Família de comunidades rurais do município de Arapiraca, Alagoas, no período de 2008 a 2013. **Resultados:** Foi identificado que 66% dos usuários são do sexo feminino, com média de idade de 58,6 anos (desvio padrão = DP±16,4). As queixas clínicas mais expressivas registradas nos prontuários estavam relacionadas à cefaleia (16,71%), seguida por dor lombar (10,20%), disúria ou outros problemas urinários (8,90%) e epigastralgia (8,30%). Quanto aos diagnósticos médicos, destacaram-se gastrite/epigastralgia (15,1%), depressão (7,1%), ansiedade (7,1%), mialgia (7,1%) e artrite/artralgia (5,3%). A correlação das queixas clínicas como trabalho desenvolvido pelos fumicultores foi registrada em apenas um prontuário. **Conclusão:** O perfil clínico dos fumicultores apresentado nos prontuários poderia estar associado às condições sociais e de trabalho e inter-relacionado com a intoxicação por agrotóxicos e nicotina. Porém, a escassez de registros contextualizando o ambiente e os riscos ocupacionais torna limitante o nexo causal. Pela relevância do quadro clínico-ocupacional desses trabalhadores, faz-se necessária a melhoria dos registros, o que poderia justificar os sintomas apresentados levando em consideração as relações temporais entre a exposição e o desfecho.

Palavras-chave | praguicidas; saúde do trabalhador; vigilância em saúde pública; registros médicos.

ABSTRACT | **Background:** The study of the profile of medical records of tobacco farmers contributes to discussions on the establishment of diagnosis and its causal correlation with work. **Objective:** To investigate the profile of clinical information in medical records of tobacco farmers. **Methods:** The present was a descriptive field and documentary study, with quantitative approach, of 149 medical records of farmers who visited basic health units in rural communities in the municipality of Arapiraca, Alagoas, Brazil, from 2008 to 2013. **Results:** About 66% of the investigated population was female, with average age 58.6 years old (standard deviation = SD±16.4). The most significant clinical complaint found in the records was headache (16.71%), followed by low back pain (10.20%), dysuria or other urinary problems (8.90%) and epigastric pain (8.30%). Medical diagnoses included gastritis (15.1%), depression (7.1%), anxiety (7.1%), myalgia (7.1%) and arthritis/arthralgia (5.3%). Correlation between clinical complaints and work performed by tobacco farmers was registered in one single medical record. **Conclusion:** The clinical profile of tobacco farmers described in the medical records might be associated with their social and work conditions and related to pesticide and nicotine poisoning. However, the scarcity of information on the environmental and occupational risk context limits the establishment of a causal link. As a function of the relevance of the occupational-clinical conditions of this population of workers, improvement of medical records is necessary, as the temporal relationship between exposure and outcomes might account for the occurrence of the reported symptoms.

Keywords | pesticides; occupational health; public health surveillance; medical records.

ANEXO N

**Artigo 3 colaboração – Association of TNFA (-308G/A), IFNG (+874 A/T) and IL
– 10 (-819 C/T) polymorphisms with protection and susceptibility to dengue
in Brazilian population**

HOSTED BY



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Asian Pacific Journal of Tropical Medicine

journal homepage: <http://ees.elsevier.com/apjtm>Original research <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.10.009>Association of *TNFA* (-308G/A), *IFNG* (+874 A/T) and *IL-10* (-819 C/T) polymorphisms with protection and susceptibility to dengue in Brazilian population

Ana Caroline Melo dos Santos¹, Edilson Leite de Moura¹, Jean Moises Ferreira¹, Alexandre Wendell Araujo de Moura¹, Ailson Darlan Sales Ferreira¹, Rubens Pereira Bezerra¹, Diego de Siqueira Figueiredo¹, Karol Fireman de Farias¹, Tiago Gomes de Andrade^{1,2}, Elaine Virgínia Martins de Souza Figueiredo^{1a}

¹Molecular Biology and Gene Expression Laboratory, Federal University of Alagoas, Campus Arapiraca, Av Manoel Severino Barbosa, Bom Sucesso, Arapiraca, AL, 57309-005, Brazil

²Faculty of Medicine, Federal University of Alagoas, Campus AC Simões, Tabuleiro dos Martins, Maceió, Alagoas, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 Jul 2017

Received in revised form 23 Aug 2017

Accepted 24 Sep 2017

Available online 28 Oct 2017

Keywords:

Immune system

*IFNG**TNFA**IL-10*

Dengue

Polymorphism

ABSTRACT

Objective: To evaluate gene polymorphisms and their association with susceptibility to dengue.

Methods: A retrospective case-control study was performed with 262 subjects, comprising 78 dengue fever (DF) patients, 49 dengue hemorrhagic fever (DHF) patients and 135 healthy controls. Genotypic and allelic profiles were identified using polymerase chain reaction based in real time and amplification-refractory mutation system.

Results: We observed a protective association of *IL-10* (-819 C/T) C allele ($P = 0.028$, $OR = 0.56$, $CI = 0.34-0.91$) against DHF, while the C/T ($P = 0.047$, $OR = 2.10$, $CI = 1.01-4.38$) and T/T ($P = 0.008$, $OR = 3.82$, $CI = 1.38-10.59$) genotypes were associated with DHF and DF, respectively. The dominant model *TNFA* -308 GA + AA ($P = 0.043$, $OR = 0.45$, $CI = 0.20-1.00$) genotypes were found to have protective effect against dengue infection. A protective association among the *IFNG* (+874 A/T) A/T genotype against DF ($P = 0.02$, $OR = 0.46$, $CI = 0.24-0.89$) and DHF ($P = 0.034$, $OR = 0.43$, $CI = 0.19-0.95$) was observed. When the studied single-nucleotide polymorphism was analyzed in combination, the combination GTA ($P = 0.022$, $OR = 2.95$, $CI = 1.18-7.41$) was statistically significantly associated with susceptibility to DF and the combination GCT ($P = 0.035$, $OR = 0.28$, $CI = 0.08-0.90$) with protection against the development of DHF.

Conclusions: This research identifies the association of the *IFNG* (+874 A/T), *TNFA* (-308G/A), *IL-10* (-819 C/T) genotypes as a factor for protection, susceptibility and severity to dengue.

ANEXO O

Artigo 4 colaboração - Green Tobacco Sickness among Brazilian farm workers and genetic polymorphisms

RESEARCH NOTE

Open Access



Green Tobacco Sickness among Brazilian farm workers and genetic polymorphisms

Marcelo Soares da Mota e Silva^{1*}, Maria da Glória da Costa Carvalho¹, Josino Costa Moreira², Emiliano de Oliveira Barreto³, Karol Fireman de Farias⁴, Cristiane Araújo Nascimento⁴, Francisca Maria Nunes da Silva⁴, Tiago Gomes de Andrade⁴, Ronir Raggio Luiz⁴, Rodrigo Soares de Moura Neto⁷ and Fernanda Lattario Ribeiro³

Abstract

Objective: Green Tobacco Sickness (GTS) is an occupational illness caused by dermal absorption of nicotine from tobacco leaves. It affects thousands of farm workers worldwide. Brazil is the second tobacco producer in the world; despite this, there are few studies on GTS among Brazilian harvesters. This study aimed to determine the prevalence of GTS among a population of tobacco workers from a producing area in northeastern Brazil and investigate whether the occurrence of the disease was influenced by factors such as age, gender and smoking status. In addition, it was investigated if there was association between the onset of GTS and genetic polymorphisms in genes that encode some detoxification enzymes. A semi-structured questionnaire was used to collect demographic, behavioral and occupational data from the referred workers. Polymorphisms were tested through the Polymerase Chain Reaction technique.

Results: The total prevalence of GTS found was 56.9%, with a significant difference between genders (71.7% for women and 35.3% for men, $p < 0.0001$). No association was identified between the investigated polymorphisms and GTS. This study confirms the occurrence of GTS among tobacco harvesters in Brazil with high prevalence. The investigation suggests the need to take preventive measures to protect tobacco workers against this disease.

Keywords: Occupational health, Nicotine, Tobacco farm workers, Genetic polymorphisms

Introduction

Green Tobacco Sickness (GTS) is an acute poisoning caused by transdermal absorption of nicotine. It can affect tobacco farm workers as they come into contact with green tobacco leaves [1–3]. The most common symptoms are: dizziness, headache, muscle weakness, nausea and vomiting [1, 3, 4]. Visual changes have also been described in association with GTS [5]. Generally, the disease is relieved without medication. However, severe cases require hospitalization for treatment [6]. GTS is an important public health issue in tobacco-producing countries [7]. There are studies reporting the occurrence of the disease in several nations including

Brazil [2–4, 6–8]. There are many risk factors linked to GTS such as contact with moist tobacco leaves (nicotine is water soluble), failure to use personal protective equipment during harvest, lack of experience in tobacco work and presence of skin cuts or rashes, [1, 2, 9]. It has been suggested in the literature that smoking can reduce the risk of GTS [1, 3]. The metabolism of nicotine is mediated by detoxification enzymes [10–12]. Polymorphisms in genes that encode these enzymes can decrease the efficiency or even prevent enzyme expression [13, 14]. This could impair the metabolism of nicotine.

This study aimed to investigate the occurrence of GTS in tobacco harvesters of northeastern Brazil. The prevalence of the disease was determined. The research investigated whether the occurrence of GTS was influenced by age, gender, smoking status, schooling and experience in tobacco fields. The study also analyzed

*Correspondence: marcelosoaresdamota@gmail.com

¹Department of Pathology, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2018. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

ANEXO P

**Artigo 5 colaboração - A história da educação em saúde e seus modelos de prática
impostos à sociedade**



A história da educação em saúde e seus modelos de prática impostos à sociedade

Ailson Darlan Sales Ferreira⁰¹, Ellyda Fernanda Lopes Costa⁰²,
Karol Fireman de Farias⁰³, Rubens Pereira Bezerra⁰⁴, Tiago Ferreira Dantas⁰⁵,
Vinicius Silva Zacarias⁰⁶

Página | 48

⁰¹Estudante de Licenciatura em Química – Licenciatura Plena; Universidade Federal de Alagoas – Campus Arapiraca; Arapiraca, Alagoas; ailsondarlan@hotmail.com; ⁰²Estudante de Ciências Biológicas – Licenciatura Plena; UFAL – Campus Arapiraca; ⁰³Professora Assistente; UFAL – Campus Arapiraca; ⁰⁴Estudante de Ciências Biológicas – Licenciatura Plena; UFAL – Campus Arapiraca; ⁰⁵Estudante de Enfermagem – Bacharelado; UFAL – Campus Arapiraca; ⁰⁶Estudante de Arquitetura e Urbanismo – Bacharelado; UFAL – Campus Arapiraca.

Tudo o conteúdo expresso neste artigo é de inteira responsabilidade dos seus autores.

Recebido em: 20 de fevereiro de 2016; Aceito em: 20 de março de 2016; Publicado: 06 de novembro 2016. Copyright © Ailson, 2016.

RESUMO: A educação em saúde representa a formação de atitudes e valores que levam a sociedade ao comportamento inteligente, contribuindo para o benefício de sua saúde e da saúde dos outros, a exemplo da educação em saúde. As atividades de educação em saúde estão inseridas entre os compromissos dos profissionais de saúde, sendo perceptível que tais profissionais possuem um caráter informativo, repassando e explicando hábitos e comportamentos saudáveis, onde a disseminação dessas informações, geralmente são realizadas por meio de campanhas e publicadas pelos meios de comunicação em massa a toda a população. Esse estudo teve como objetivo compreender um pouco da história da educação em saúde e a sua importância para a sociedade. A pesquisa para a construção da revisão bibliográfica foi realizada através de livros e portal de dados. Os resultados mostraram que a eficácia da educação em saúde depende apenas das tecnologias de ensino e aspectos relativos ao conteúdo sem haver o mínimo questionamento quanto aos resultados individuais e coletivos e, sem colocar em questão o vínculo dos problemas de saúde e condições de vida de grupos sociais específicos. Desta forma, os métodos atualmente adotados podem não ser muito viáveis para a população, uma vez que deixam a desejar quanto ao seu tempo de duração, alcance de classes sociais e afins.

Palavras-chave: Comportamento, População, Problemas.

ABSTRACT: Health education is the formation of attitudes and values that lead the company to intelligent behavior, contributing to the benefit of your health and the health of others, such as health education. Health education activities are inserted between the commitments of health professionals, with noticeable that these professionals have an informative character, reviewing and explaining healthy habits and behaviors, where the dissemination of such information, are generally carried out through campaigns and published by from mass media to all the population. This study aimed to understand some of the health education of history and its importance to society. The research for the construction of the literature review was performed using books and data portal. The results showed that the effectiveness of health education depend solely on the educational technologies and aspects of content without having the least question about the individual and collective results, without putting into question the relationship of health problems and living conditions of groups specific social. Thus, methods currently used can't be very feasible for the duration, range of social and related classes.

Keywords: Behavior, Population, Problems.

ANEXO Q

Artigo 6 colaboração - A modalidade de educação a distância a partir de seu planejamento, currículo e avaliação da aprendizagem

ISSN 2542-2412
DOI: 10.17648/diversitas-journal-v11i1.260



Volume 1, Número 1 (Jan./abr. 2016) pp. 23-63.
www.kentron.ifal.edu.br/index.php/diversitas_journal
© Diversitas Journal

A modalidade de educação a distância a partir de seu planejamento, currículo e avaliação da aprendizagem

Ailson Darlan Sales Ferreira⁰¹; Adélma Talline Silva⁰¹;
Any Raphaely Soares de Melo⁰²; Karol Fireman de Farias⁰³;
Luciana Cavalcante Lima⁰⁴; Rubens Pereira Bezerra⁰⁵

Página | 55

⁰¹Estudante de Química – Licenciatura Plena; Universidade Federal de Alagoas – Campus Arapiraca; Arapiraca, Alagoas; Ailsondarlan@hotmail.com; ⁰²Estudante de Química – Licenciatura Plena; UFAL – Campus Arapiraca; ⁰³Estudante de Química – Licenciatura Plena; UFAL – Campus Arapiraca; ⁰⁴Professora Assistente; UFAL – Campus Arapiraca; ⁰⁵Estudante de Química – Licenciatura Plena; UFAL – Campus Arapiraca; ⁰⁶ Estudante de Ciências Biológicas – Licenciatura Plena; UFAL – Campus Arapiraca.

Tudo o conteúdo expresso neste artigo é de inteira responsabilidade dos seus autores.

Recebido em: 20 de fevereiro de 2016; Aceito em: 20 de março de 2016; Publicado: 06 de novembro 2016. Copyright © Janu, 2016.

RESUMO: Visando proporcionar ao leitor uma notável apresentação da modalidade de ensino Educação à Distância (EAD), desde seu surgimento até o seu reconhecimento enquanto modalidade pela lei, tem-se como principal objetivo expor as bases conceituais que fundamentam o planejamento da EAD, os autores buscaram discutir o currículo da mesma, a partir da leitura de artigos e diálogos com docentes e discentes dessa modalidade, e fazendo uma breve discussão sobre a mesma em relação à modalidade presencial. Tencionando um meio assistencial para os professores já atuantes na área de ensino, a modalidade surgiu como um meio alternativo para estes que buscam uma segunda formação para que possam atender a demanda da profissão principalmente em regiões do interior, as quais estão cada vez mais precárias de profissionais qualificados. No entanto, a EAD também não deixa de acometer áreas de Bacharelado, suprindo a necessidade daqueles que trabalham e buscam uma formação acadêmica. Pode-se notar que como um meio de transmitir a educação, e formar cidadãos, a EAD sofre com problemas como qualquer outro meio de ensino. Mas que, em suma, a modalidade vem como um meio alternativo de incentivo para estudantes que não têm a mesma disponibilidade de horários que um aluno de ensino presencial. Vale ressaltar que a EAD veio não para exterminar o modelo de ensino presencial, mas para suprir as necessidades na qual este não estava dando conta.

Palavras-chave: Modalidade de ensino, Visão discente e docente, Modalidade de ensino presencial.

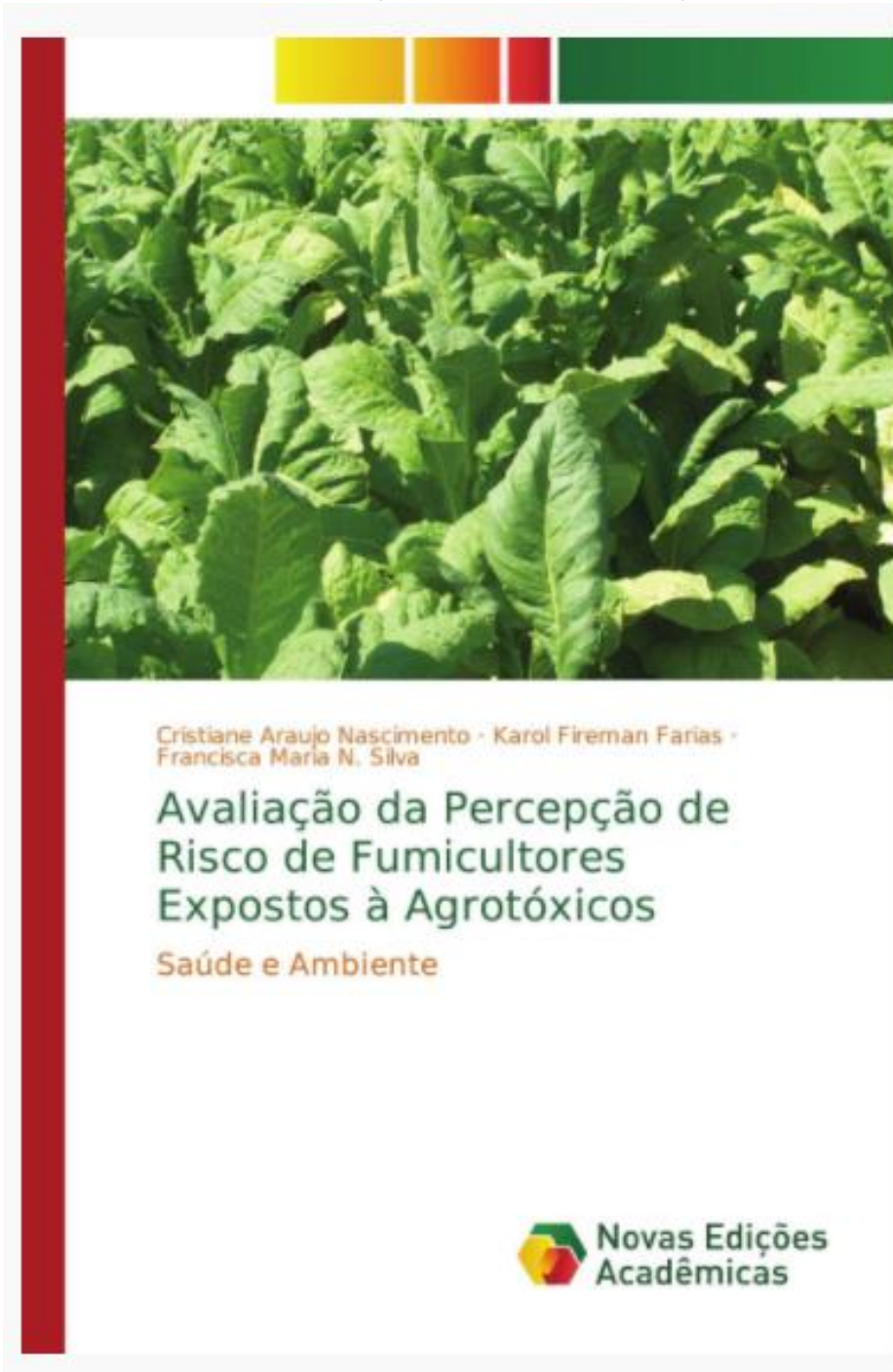
ABSTRACT: In order to provide the reader a remarkable presentation of Education teaching mode Distance (EAD), from its inception to its recognition as a method for the main law has as objective to expose the conceptual bases underlying the planning of ODL, the authors sought to discuss the curriculum of it, from reading articles and dialogues with students and teachers of this modality, and with a brief discussion of the same for the face modality. Intending to an assistance means for already active teachers in education, the sport has emerged as an alternative means for those seeking a second training so that they can meet the demands of the profession especially in the interior regions, which are increasingly precarious qualified professionals. However, the EAD also does not fail to affect areas of Bachelor, meeting the needs of those who work and seek an academic background. It may be noted that as a means of imparting education and form citizens, distance education suffers from problems as any other means of education. But, in short, the mode comes as an alternative means of encouragement for students who do not have the same availability times a classroom teaching student. Note that DL came not to exterminate the classroom teaching model, but to meet the needs in which this was not realizing.

Keywords: Type of education, Student and teacher vision, Classroom teaching mode.

ANEXO R
LIVRO 1 colaboração - Avaliação da Percepção de Risco de Fumicultores
Expostos à Agrotóxicos

Autores: Cristiane Araújo Nascimento, Karol Fireman de Farias, Francisca Maria Nunes da Silva.

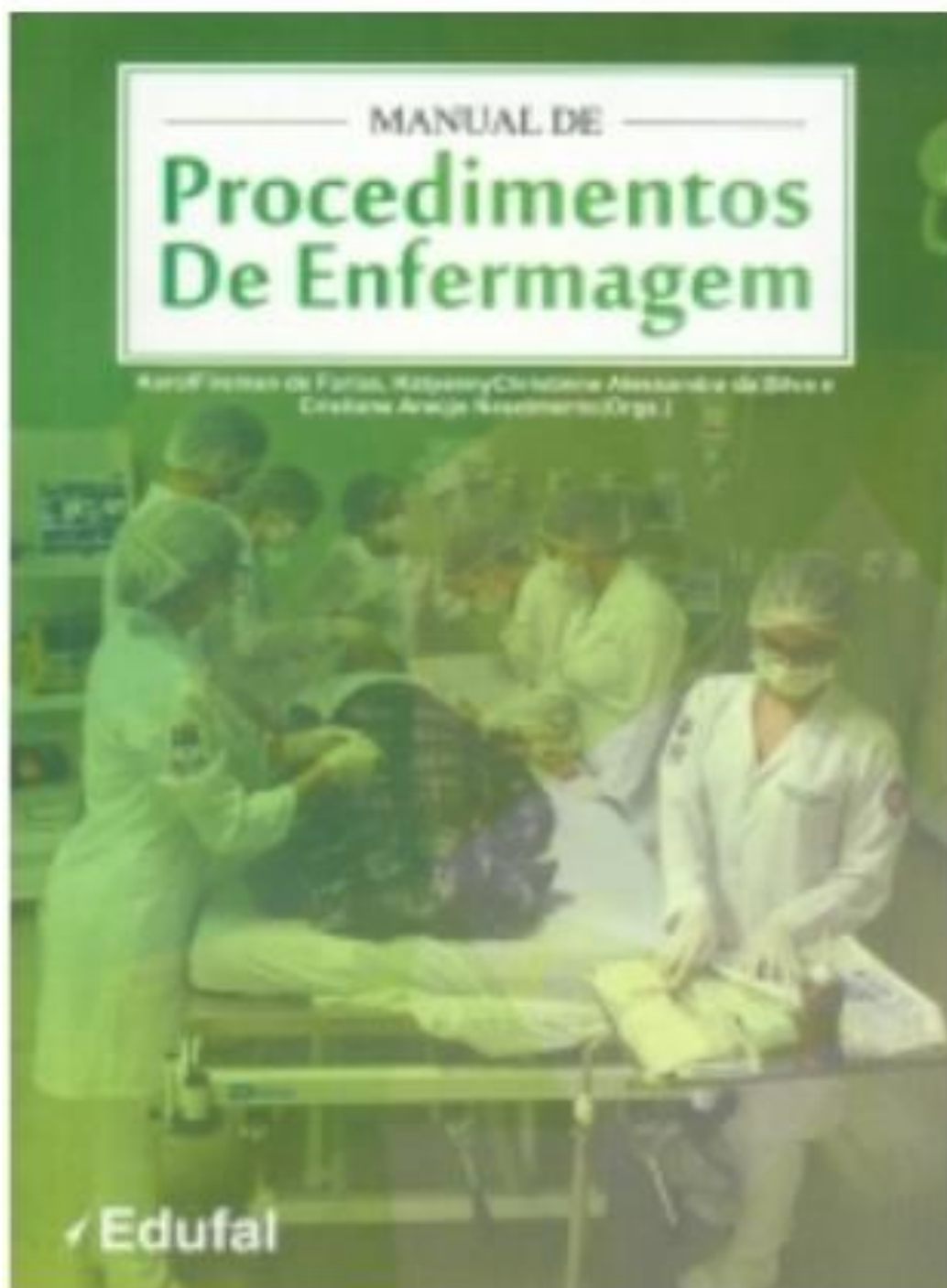
ISBN-13: 978-620-2-03296-4; ISBN-10: 6202032960; EAN: 9786202032964



ANEXO S

LIVRO 2 colaboração: Manual de procedimentos de enfermagem

Autores: Karol Fireman de Farias; Katyenny Christinne Alessandra da Silva; Cristiane Araújo Nascimento (Orgs.). ISBN: 9788571779389. Edição 1ª. Ano: 2015.

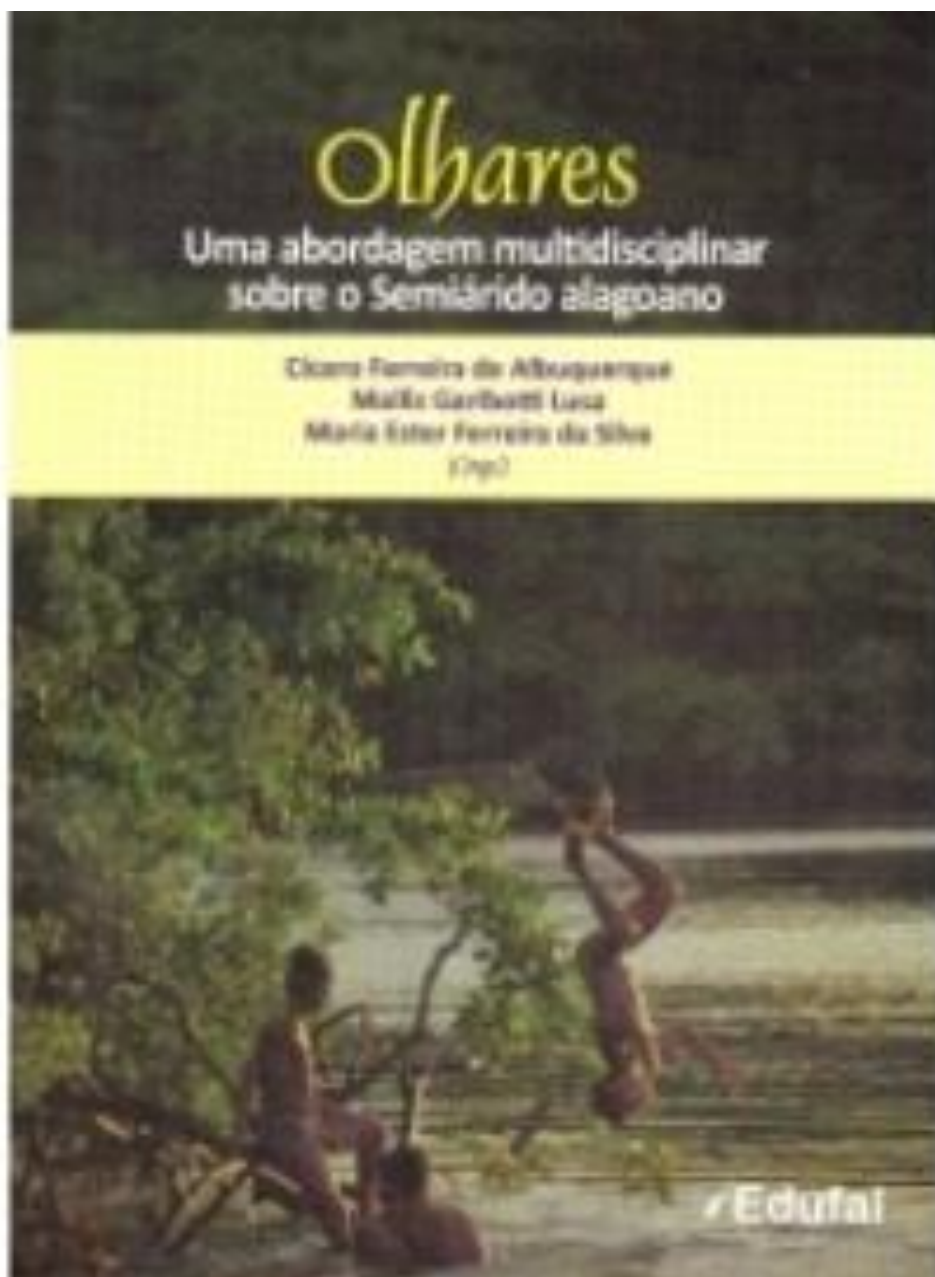


ANEXO T

**LIVRO 3 colaboração - Olhares: uma abordagem multidisciplinar sobre o
Semiárido alagoano**

ISBN: 978-85-7177-882-5. Editora: EDUFAL

I Parte Trabalho, cultura e ruralidade no Semiárido alagoano: Capítulo 5 - Caracterização do trabalhador rural fumageiro do Agreste alagoano: um enfoque social (Cristiane Araújo Nascimento, Karol Fireman de Farias, Francisca Maria Nunes da Silva, Andreivna Kharenine Serbim, Sandra Márcia da Costa Pereira Lima, Tiago Gomes de Andrade e Emiliano de Oliveira Barreto)



ANEXO U
REPORTAGEM PUBLICADA SOBRE A PESQUISA

<https://arapiraca.7segundos.com.br/noticias/2014/11/25/40977/ufal-fortalece-o-atendimento-a-saude-da-mulher-em-arapiraca.html>

naíl - karolfireman@hc X Google Tradutor X The HPV virus is small w X Replication and Assemb X UFAL fortalece o atendi

Seguro | <https://arapiraca.7segundos.com.br/noticias/2014/11/25/40977/ufal-fortalece-o-atendimento-a-saude-da-mulher-em-arapiraca.html>

UFAL fortalece o atendimento à saúde da mulher em Arapiraca

POR: 7 Segundos 25 novembro 2014, 11h11



Victor Silva

Apesar dos fortes problemas financeiros que Arapiraca e os demais municípios alagoanos vêm enfrentando, as mulheres da cidade contarão com o apoio dos estudantes do Campus Arapiraca da Universidade Federal de Alagoas na luta contra o Papiloma Vírus. O projeto coordenado pela Profª. Ms. Karol Fireman tem como principal objetivo a detecção de casos do HPV, comumente conhecido por "verruca genital", "crista de galo" e "figueira", uma doença sexualmente transmissível, causada pelo vírus papiloma.

Os acadêmicos ofertarão, a princípio, a citologia do colo uterino, que é uma importante forma de detecção, também, do câncer de colo do útero, o

tipo que mais atinge as mulheres depois do câncer de mama. As consultas ginecológicas de enfermagem

estarão sob a supervisão da Enfª. Msc. Cristiane Araújo Nascimento, especialista em saúde de mulher e professora da Universidade Federal de Alagoas no grupo "Saúde da Mulher".

Além das consultas de enfermagem, as pacientes terão acesso à "Educação e Saúde", com aulas voltadas para seu dia a dia com temas diversos sobre a saúde. Essa parte do projeto será ministrada por graduandos em Educação Física e Biologia, além de acadêmicas de Enfermagem.

O 1º Centro de Saúde, localizado no Bairro São Luiz, será o primeiro a receber o projeto, que em breve será estendido para outras unidades de saúde.

No total, o projeto conta com 7 acadêmicos de enfermagem, são eles: Thiago Dantas, Emilly Melo, Márcia Gleica, Marcela Laís, Imaculada Soares, Adrielle Sonara e Nayse Dantas, o graduando em Educação Física, Victor Silva, Thallyta Tenório, acadêmica de Biologia e Adriely Ferreira e Dayane Porto, do Tronco Inicial da instituição, além da supervisão das professoras Karol Fireman e Cristiane Araújo Nascimento.

Galeria de Fotos



ANEXO V
COMPROVANTE DE SUBMISSÃO AO COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DE POLIMORFISMOS EM GENES RELACIONADOS COM HPV EM AMOSTRAS CERVICAIS NAS PACIENTES ATENDIDAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO AGRESTE ALAGOANO.

Pesquisador: KAROL FIREMAN DE FARIAS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 21460/14.8.000.8013

Instituição Proponente: Universidade Federal de Alagoas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 738.340

Data da Relatoria: 24/07/2014

Apresentação do Projeto:

Serão analisadas amostras de pacientes, mulheres, atendidas no SUS do agreste alagoano que forem realizar o exame Papanicolaou. As pacientes que irão participar do estudo serão aquelas encaminhadas e que forem espontaneamente para a realização do exame Papanicolaou e que consentirem participar da pesquisa após a assinatura do termo de consentimento e livre esclarecimento. O material biológico a ser coletado serão amostra de secreção vaginal e de sangue periférico, para tipagem HPV e sequenciamento genético, diagnósticos moleculares em plataforma diagnóstica e PCR, atividade e expressão de enzima e proteína. A amostra coletada será encaminhada para o Laboratório de biologia molecular expressão gênica (LABMEG) no Campus Arapiraca – UFAL, onde serão realizados os procedimentos necessários para análise dos polimorfismos genéticos das pacientes, tipagem viral e onde ficarão armazenados as enzimas, proteínas e os DNAs extraídos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Analisar polimorfismos em genes relacionados com HPV em amostras cervicais nas pacientes atendidas no Sistema Único de Saúde do Agreste Alagoano.

Objetivo Secundário:

Endereço: Campus A. D. Diniz - Cidade Universitária

Bairro: Tabuleiro dos Martins

CEP: 57.075-000

UF: AL

Município: Irapuê

Telefone: (82)3214-1501

Fax: (82)3214-1708

E-mail: comitecestauris@gmail.com

Continuação do Parecer: 739.340

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- Identificar a presença do HPV por PCR em amostras cervicais;
- Avaliar os principais marcadores genéticos (polimorfismos) de risco envolvidos nas infecções por HPV;
- Investigar os fatores de risco socioambientais para o câncer cervical em mulheres infectadas;
- Avaliar a associação de polimorfismos dos genes envolvidos na resposta imune inata humana e a susceptibilidade à infecção pelo vírus HPV;
- Identificar a correlação dos polimorfismos com os fatores ambientais para a predisposição de infecção por HPV com a construção do banco de dados;
- Mensurar a atividade e expressão de enzimas humanas e proteínas presentes nas amostras das pacientes atendidas no SUS;
- Realizar diagnósticos de biologia molecular e celular na plataforma diagnóstica;
- Identificar os tipos de vírus circulantes na população de mulheres do agreste alagoano.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa se classifica como risco mínimo e será utilizado o sangue do indivíduo saudável ou com o vírus do HPV com o consentimento do mesmo. A coleta sanguínea é um procedimento simples e que não traz nenhum risco para a população de estudo, e será realizada utilizando as boas práticas laboratoriais. No momento da coleta de sangue poderá haver alguma dor decorrente da punção da veia. Complicações de coleta de sangue

rotineira são raras e geralmente de pequeno porte. O acesso ao prontuário do paciente poderá conter informações pessoais e sigilosas, e a exposição dessas poderá ser constrangedora para os participantes da pesquisa. Porém, os pesquisadores envolvidos afirmam que os resultados da pesquisa não terão os pacientes identificados. O sigilo e a privacidade do pesquisado será mantida e após o término da pesquisa, os resultados

serão divulgados em encontros científicos e em publicação em revistas especializadas.

Benefícios:

Todos os resultados serão analisados com o intuito de gerar e ampliar o conhecimento sobre o polimorfismo na doença e informações referentes ao acompanhamento, caso esteja ocorrendo com algum dos sujeitos. Obter na população de estudo a frequência gênica na população normal e com HPV, bem como o efeito do polimorfismo no organismo com a doença.

O Relator não entende que a minimização dos riscos encontrem-se adequados a resolução

Endereço: Campus A . C Simões Cidade Universitária
Bairro: Tabuleiro dos Martins **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **Fax:** (82)3214-1700 **E-mail:** comitedeeticaufal@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 739.340

466/12.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados de acordo com a Resolução 466/12

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As solicitações apontadas para adequação do protocolo de pesquisa foram realizadas, portanto o mesmo encontra-se de acordo com a 466/12.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

MACEIO, 05 de Agosto de 2014

Assinado por:
Deise Juliana Francisco
(Coordenador)

Endereço: Campus A . C Simões Cidade Universitária
Bairro: Tabuleiro dos Martins **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **Fax:** (82)3214-1700 **E-mail:** comitedeeticaufal@gmail.com