



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA
CAMPUS II – IMPERATRIZ/MA
CURSO DE MEDICINA

Prof.^a Ma. EVELINE BRANDÃO MADEIRA

ERMANDO JOSÉ DE SOUSA JÚNIOR

**ESTUDO SOBRE A RELAÇÃO ENTRE O GRAU DE LESÃO INTRAEPITELIAL
DO COLO DO UTERINO E A EXPRESSÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA PARA
P16INK4A**

ERMANDO JOSÉ DE SOUSA JÚNIOR

**ESTUDO SOBRE A RELAÇÃO ENTRE O GRAU DE LESÃO INTRAEPITELIAL
DO COLO DO UTERINO E A EXPRESSÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA PARA
P16INK4A**

Projeto de Trabalho de Conclusão de Ciclo
apresentado ao Curso de Medicina da Universidade
Federal do Maranhão - UFMA/Imperatriz, como
parte dos requisitos para a obtenção do título de
Bacharel em Medicina.

Orientador(a): Ma. Eveline Brandão Madeira.

Imperatriz, Maranhão

2021

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

de Sousa Júnior, Ermando José.

Estudo sobre a relação entre o grau de lesão intraepitelial do colo uterino e a expressão imuno-histoquímica para p16INK4a / Ermando José de Sousa Júnior. - 2021.

39 p.

Orientador(a): Eveline Brandão Madeira.

Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz, 2021.

1. Imuno-histoquímica. 2. NIC. 3. P16. I. Brandão Madeira, Eveline. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA
CURSO DE MEDICINA

Candidato: Ermando José de Sousa Júnior

Título do TCC: Estudo sobre a relação entre o grau de lesão intraepitelial do colo uterino e a expressão imuno-histoquímica para p16INK4a.

Orientador: Eveline Brandão Madeira

A Banca Julgadora de Trabalho de Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso, em sessão pública realizada a/...../....., considerou

Aprovado

Reprovado

Examinador (a): Nome: Alexsandro Guimarães Reis
Instituição: Universidade Federal do Maranhão

Examinador (a): Nome: Katerine Bertoline Serafim de Carvalho
Instituição: Universidade Federal do Maranhão

Presidente: Nome: Eveline Brandão Madeira
Instituição: Universidade Federal do Maranhão

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço à minha família, por todos os sacrifícios feitos por ele para que eu seguisse sempre determinado até este momento. Ao meu pai, devo toda a disciplina e toda a persistência para que, em situações conturbadas, eu pudesse fazer o meu melhor. À minha mãe, devo a fé e a esperança de que todo esforço será proporcionalmente recompensado.

Agradeço, também, aos meus amigos de São Luís, que sempre me motivaram e nunca deixaram de me apoiar, mesmo nos momentos mais difíceis, mesmo apesar da distância. Ao “Bida”, digo que um de seus membros será eternamente grato por todas as experiências vividas, desde sua criação. Vos carrego sempre no coração.

Agradeço à minha namorada, que sempre me ajuda a ver o melhor lado das coisas e é, diariamente, minha inspiração como estudante e como ser humano. Obrigado aos meus “diretores”, por uma amizade formada na faculdade que eu, com certeza, levarei por toda a vida.

Por último, agradeço à minha orientadora, Doutora Eveline, por toda a paciência em ensinar alguém que, em diversos momentos, sentiu-se sem luz e, através de poucas palavras de conforto e várias palavras de solução me ajudou a chegar até aqui. Nunca faltará gratidão. Obrigado aos professores da minha universidade por todos os ensinamentos e direcionamentos. Com certeza, esses itens farão grande parte da minha vida daqui em diante.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG – Alto Grau

BG – Baixo Grau

BI – Biópsia Incisional

DP – Desvio Padrão

CAF – Cirurgia de Alta Frequência

CTRL – Controle

HPV – Papiloma Vírus Humano

HSIL – Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau

IC – Intervalo de Confiança

LSIL – Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau

NIC – Neoplasia Intraepitelial Cervical

RESUMO

Objetivo: esse estudo tem por objetivo compreender a relação entre o grau histológico das neoplasias intraepiteliais do colo do útero e a expressão imuno-histoquímica para o biomarcador p16. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal analítico, no qual foi feita análise de biópsias incisionais em uma amostra final de 46 pacientes. Estas foram divididas em classificações histológicas de NIC de baixo grau (NIC I) e alto grau (NIC II e NIC III). As pacientes com diagnóstico negativo para neoplasia foram utilizadas como grupo controle. A partir das biópsias, foram produzidas lâminas, submetidas à técnica de imuno-histoquímica com biomarcador p16INK4a. O teste foi considerado positivo quando houve expressão nuclear do biomarcador p16 e negativo quando a expressão não foi detectada microscopicamente. Quando positiva, a expressão imuno-histoquímica foi dividida percentualmente em menos de 10%, entre 10% e 50% ou maior que 50%. Após essa etapa, as lâminas foram submetidas a uma análise cega por patologista com experiência clínica. **Resultados:** A média de idade entre as pacientes foi de 32,9 anos. Não houve diferença significativa entre médias de idade e grupos de classificação das lesões. Os resultados mais frequentes entre as amostras foram: Baixo Grau (52,2%), Alto Grau (30,4%) e grupo controle (17,4%). Houve correlação significativa entre grau de lesão intraepitelial do colo do útero e a expressão imuno-histoquímica para p16 ($p < 0,001$), com tendência de maior expressão da proteína quanto maior for o grau de lesão. **Conclusão:** Houve relação estatisticamente significativa entre o grau histológico das neoplasias intraepiteliais cervicais e a expressão imuno-histoquímica para p16.

Descritores: NIC; p16; imuno-histoquímica.

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	9
2.MÉTODOS.....	11
3.RESULTADOS	13
4.DISSCUSSÃO	17
REFERÊNCIAS	20
5.ANEXOS	23
ANEXO A: COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	23
ANEXO B: NORMAS DA REVISTA.....	24

INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero é o terceiro tipo de tumor maligno mais frequente na população feminina, excetuando-se o câncer de pele não melanoma, e a quarta causa de morte por câncer em mulheres no Brasil. No Maranhão, trata-se do segundo tipo de neoplasia maligna mais frequente na população geral e o mais frequente em mulheres, excluindo o câncer de pele não melanoma ⁽¹⁾. Esse tipo de neoplasia é precedido por um longo período de lesão precursora, as chamadas neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC), comumente associadas à infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV), com diversas diferenças de evolução da doença entre as pacientes, incluindo a gravidade dos casos ⁽²⁾.

Dentre os diversos tipos de HPV, pelo menos 13 possuem potencial oncogênico, sendo os tipos HPV-16 e HPV-18 os principais encontrados no câncer de colo de útero. A infecção persistente pelo Papiloma Vírus Humano é o principal fator associado ao tumor maligno do colo uterino e os seus principais subtipos são identificados em até 70% dos casos ⁽³⁾.

O principal método de rastreio para o câncer de colo uterino no Brasil é o exame preventivo, também conhecido como Papanicolau. Nele, é possível fazer a inspeção do colo do útero e da região interior da vagina, além da coleta de células da endocérvice e da ectocérvice para que seja feita uma análise citopatológica. O resultado do exame pode ser negativo para câncer, detectar lesões intraepiteliais de baixo ou alto grau, ou até mesmo indicar uma amostra insatisfatória, devendo ser repetido o mais breve possível ⁽³⁾.

As lesões classificadas como neoplasias intraepiteliais cervicais de alto grau são classificadas em NIC2 (displasia moderada) e NIC3 (displasia acentuada) e são consideradas precursoras do câncer de colo uterino. Alguns estudos apontam que há possibilidade de regressão espontânea em cerca de um terço dos casos de NIC 2 ⁽⁴⁾. No entanto, atualmente não há uma avaliação histopatológica capaz de diferenciar lesões de alto grau e de prever sua regressão espontânea ⁽⁵⁾. Para isso, alguns biomarcadores podem ser úteis na avaliação das pacientes, como a proteína p16 ⁽⁶⁾.

Por conta do diagnóstico não tão claro e da alta taxa de discordância interobservador, as NIC 2 são classificadas de maneira errada de forma corriqueira, seja por subdiagnóstico ou por sobrediagnóstico. Tal fato também ocorre por que as lesões NIC grau 2 são identificadas como uma mistura de lesões transitórias e de lesões verdadeiramente pré-

cancerígenas. Logo, para que não haja erro terapêutico, foi sugerido que as lesões cervicais fossem divididas em Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL) e Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL), em que NIC 1 pertence às LSIL, NIC 3 pertence às HSIL e as lesões NIC 2 são divididas de acordo com a expressão imuno-histoquímica para p16: LSIL para baixa expressão e HSIL para alta expressão ^(4,7).

A p16INK4a é uma proteína supressora tumoral responsável pelo bloqueio da atividade das quinases ciclo-dependentes CDK4/6. Ela se relaciona diretamente ao ciclo celular, especificamente na regulação da transição da fase G1-S ^(8,9). As infecções por HPV são responsáveis por mudanças no ciclo celular através da inativação dessa proteína, promovendo seu acúmulo no núcleo e citoplasma das células afetadas e, conseqüentemente, permitindo a sua identificação por método imuno-histoquímico.

Atualmente, a p16INK4a é considerada um biomarcador útil para a identificação de lesão intraepitelial cervical de alto grau e, além disso, para avaliar as chances de progressão em lesões consideradas ainda de baixo risco. Nesses casos, a porcentagem da expressão desse biomarcador é ascendente de acordo com o grau de lesão cervical ^(2,10). Dessa forma, sugere-se que a pesquisa imuno-histoquímica seja utilizada na avaliação diagnóstica de rotina em pacientes com infecção por HPV ⁽¹¹⁾.

A superexpressão da p16INK4a é mais comum em mulheres classificadas com Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau, em especial, aquelas que estão em progressão da doença mais do que as que estão com persistência ou regressão. Outro achado importante é que a superexpressão desse mesmo biomarcador em mulheres com Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau tem uma tendência significativa de progressão para uma lesão de alto grau comparada àquelas analisadas com baixa expressão ⁽¹²⁾.

Diante do exposto, o objetivo desse estudo é a avaliação do biomarcador p16INK4a na identificação de lesões cervicais de baixo e alto graus, assim como as chances de evolução da neoplasia em questão. Dessa forma, é possível obter informações complementares que auxiliam na investigação do quadro, bem como benefícios conseqüentes do diagnóstico preciso, os quais implicam no impedimento de tratamentos desnecessários.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, analítico, observacional de abordagem quantitativa, feito em laboratório particular na cidade de Imperatriz-MA, no qual foram analisados laudos de biópsia de colo do útero de pacientes com neoplasia intraepitelial cervical no período de novembro de 2020 a maio de 2021, registrados em sistema próprio do local de pesquisa. Todos os dados obtidos pertenciam à rede privada de atendimento. Esse trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Plataforma Brasil (CAAE protocolo 48270221.5.0000.5086), sob o parecer de nº 4.884.645.

Foram incluídas no estudo todas as pacientes com Biópsias Incisionais (BI) de colo uterino analisadas no laboratório. A pesquisa teve como critério de exclusão as pacientes menores de 18 anos. Além disso, não foram incluídas as pacientes que possuíam diagnóstico de carcinoma invasor e aquelas cujos blocos de parafina não estavam disponíveis para a confecção da lâmina de imuno-histoquímica.

Foram separadas todas as 47 pacientes no período de estudo e, após serem utilizados os critérios de exclusão, a amostra final totalizou 46 pacientes. Estas foram divididas em classificações histológicas de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) de baixo grau (NIC I) e alto grau (NIC II e NIC III). Foram utilizadas como grupo controle as pacientes com diagnóstico negativo para neoplasia.

Com os blocos de parafina das respectivas biópsias, foram produzidas lâminas, as quais foram submetidas à técnica de imuno-histoquímica com o biomarcador p16INK4a. A técnica de imuno-histoquímica é um método muito sensível e específico, reconhecendo a localização dos antígenos em amostras histológicas, usando anticorpos. Esta técnica foi realizada em tecido fixado em formalina e incluídos em parafina.

O mecanismo de detecção realizado para pesquisa de antígenos em tecidos foi avidina-biotina peroxidase. Para detecção de p16INK4a, como controles negativos, lâminas sem neoplasia intraepitelial cervical e, como controles positivos, lâminas com neoplasia intraepitelial cervical de alto grau (NIC III). Quanto à interpretação dos marcadores, o teste foi considerado positivo quando houve expressão nuclear do biomarcador p16 e negativo quando a expressão não foi detectada microscopicamente. A expressão imuno-histoquímica, quando positiva, foi dividida percentualmente em menos de 10%, entre 10% e 50% ou maior que 50%. As lâminas foram submetidas a uma análise cega por patologista com experiência clínica.

Todas as informações coletadas foram organizadas, tabuladas e armazenadas em um banco de dados específico no Microsoft Excel, versão 2021. Posteriormente, foi feita análise estatística com dados absolutos e relativos associados às variáveis de interesse do estudo, por meio do software analítico SPSS versão 25.0.

Para análise de correlações significativas, foi utilizado o Teste Qui-quadrado de Pearson, com significância estatística de $p < 0,05$. Além disso, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis para análise entre média de idade e grupos de classificação de alto grau, baixo grau e grupo controle.

RESULTADOS

A amostra foi de 46 pacientes com média de idade de 32,9 anos (tabela 1), sendo o grupo de idade de 30 a 39 anos (tabela 2) o mais frequente (43,5%). Não houve diferença significativa entre as médias de idade e os grupos de classificação das lesões intraepiteliais cervicais.

Tabela 1. Relação entre idade e grau histológico das lesões.

	N	Média	DP	IC (95%)		Mín.	Máx.	P
CTRL	8	29,63	6,413	24,26	34,99	21	38	0,759*
BG	24	32,83	9,536	28,81	36,86	20	54	
AG	14	34,93	15,158	26,18	43,68	22	81	
Total	46	32,91	11,065	29,63	36,20	20	81	

* Teste de Kruskal-Wallis

Tabela 2. Grupos de idade.

	Idade	
	N	%
20 a 29 anos	17	37,0
30 a 39 anos	20	43,5
A partir de 40 anos	9	19,6
Total	46	100,0

Os resultados mais frequentes entre as amostras (tabela 3) foram: Baixo Grau (52,2%), seguidos de Alto Grau (30,4%) e grupo controle (17,4%).

Tabela 3. Grau histológico das lesões.

	N	%
CTRL	8	17,4
BG	24	52,2
AG	14	30,4
Total	46	100,0

Em relação à expressão do biomarcador p16 (tabela 4), os resultados mais frequentes foram 0 ou negativo (63%), entre dez e cinquenta por cento (15,2%), menor que dez por cento (10,9%) e maior que cinquenta por cento (10,9%).

Tabela 4. Frequência da expressão de p16 em porcentagem.

	n	%
0	29	63,0
< 10	5	10,9
10-50	7	15,2
> 50	5	10,9
Total	46	100,0

Já quanto ao grau de lesão intraepitelial do colo do útero e a expressão imunohistoquímica do biomarcador p16 (tabela 5), houve correlação significativa. Quanto maior a porcentagem, maior a classificação da lesão, tendendo para o Alto Grau.

O grupo controle, em sua totalidade, teve expressão 0 ou negativa. O grupo de Baixo Grau também apresentou, em sua maioria, expressão 0 ou negativa. Quanto ao grupo de Alto Grau, apenas uma paciente apresentou expressão 0 ou negativa de p16. Todas as outras pertencentes a esse grupo expressaram, de forma crescente, em: menor que dez por cento, entre dez e cinquenta por cento e maior que cinquenta por cento (3, 5 e 5, respectivamente).

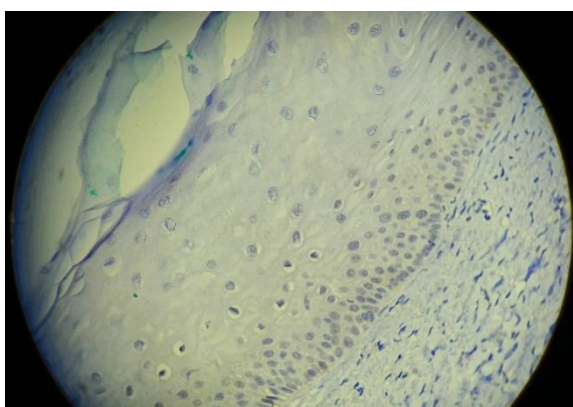


Figura 1. Lesão Intraepitelial de Baixo Grau. Expressão negativa para p16.

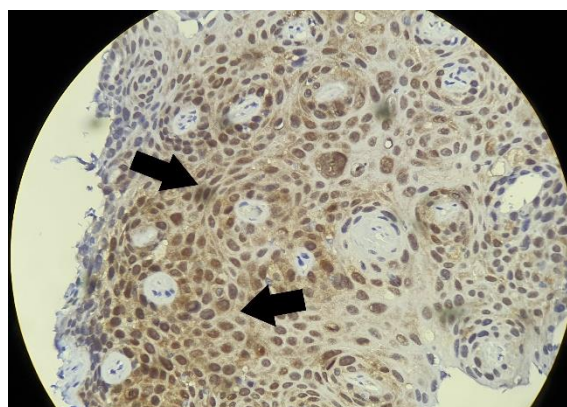


Figura 2. Lesão Intraepitelial de Alto Grau. Expressão maior que 50% para p16. Setas pretas: áreas reagentes ao biomarcador.

Tabela 5. Relação entre grau histológico e expressão imuno-histoquímica para p16.

%p16	AG/ BG/ CTRL						Total	P	
	CTRL		BG		AG				
	n	%	n	%	n	%			
0	8	17,4	20	43,5	1	2,2	29	63,0	< 0,001*
< 10	0	0,0	2	4,3	3	6,5	5	10,9	
10-50	0	0,0	2	4,3	5	10,9	7	15,2	
> 50	0	0,0	0	0,0	5	10,9	5	10,9	
Total	8	17,4	24	52,2	14	30,4	46	100,0	

* Teste Qui-quadrado de Pearson.

Entre os grupos de idade de 20 a 29 anos, de 30 a 39 anos e a partir de 40 anos (tabela 6), não houve correlação significativa com o grau de lesão apresentada ($p = 0,275$).

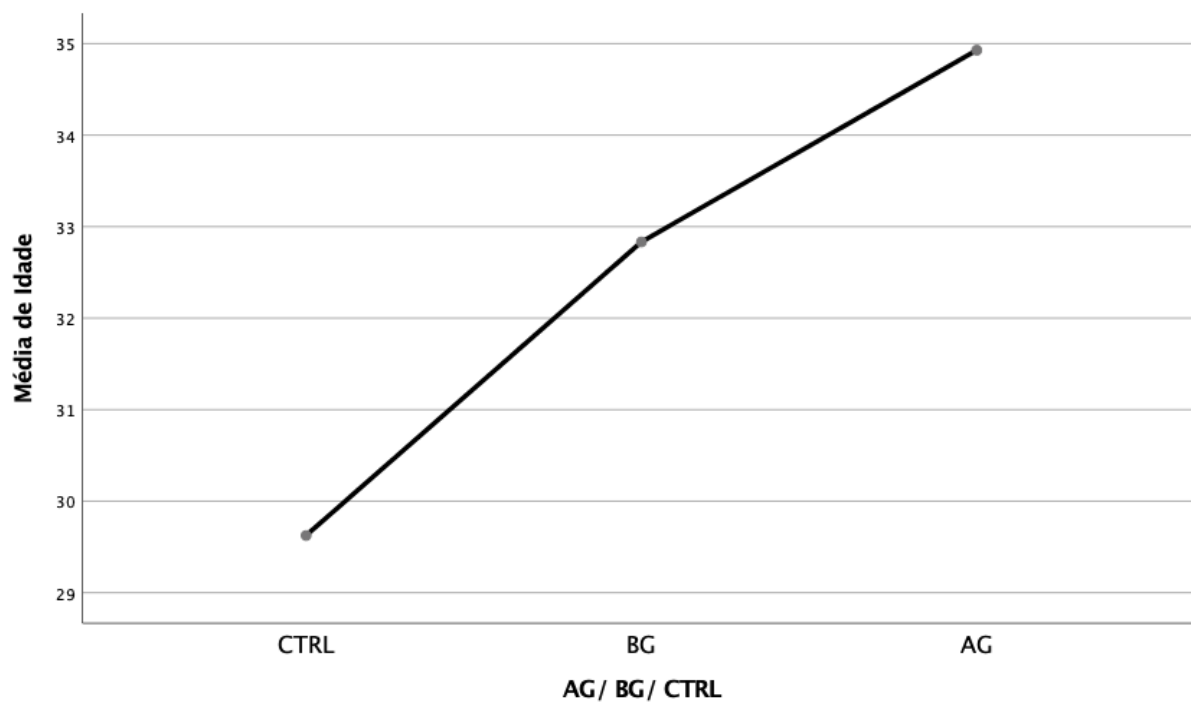
Tabela 6. Relação entre grau histológico e a idade das pacientes.

Idade	AG/ BG/ CTRL						Total	P	
	CTRL		BG		AG				
	n	%	N	%	N	%			
20 a 29 anos	2	4,3	9	19,6	6	13,0	17	37,0	0,275*
30 a 39 anos	6	13,0	10	21,7	4	8,7	20	43,5	
A partir de 40 anos	0	0,0	5	10,9	4	8,7	9	19,6	
Total	8	17,4	24	52,2	14	30,4	46	100,0	

* Teste Qui-quadrado de Pearson

Entre a média de idade de cada grau de lesão separadamente (gráfico 1) não houve diferença significativa, apenas uma crescente da média de idade do grupo controle, grupo de baixo grau e grupo de alto grau, não havendo correlação estatística significativa.

Gráfico 1. Média de idade por grau de lesão.



DISCUSSÃO

O carcinoma de colo uterino está entre as neoplasias malignas com maior perspectiva de prevenção devido às suas alternativas de rastreamento e por ser antecedido por um grande período de lesão precursora. No entanto, ainda é uma questão de saúde pública devido à sua alta incidência e mortalidade, especialmente em países subdesenvolvidos e em mulheres jovens ^(2,13).

Na tentativa de melhorar a efetividade do rastreamento, diversas pesquisas tentam correlacionar métodos que identifiquem antecipadamente as lesões precursoras. O biomarcador p16INK4A tem importante função nesse contexto, posto que um diagnóstico precoce de tais lesões é uma ferramenta fundamental na prevenção do câncer de colo de útero ⁽¹⁴⁾.

No presente estudo, a média de idade entre as pacientes foi de 32,9 anos, fato que coincide com o encontrado na literatura, com média em torno de 30 anos e também está de acordo com a maior frequência de pacientes no grupo de 30 a 39 anos ⁽⁸⁾. Presume-se que o tempo de evolução da lesão precursora, que chega a durar de 10 a 20 anos, contribua para este achado ⁽²⁾. Ademais, a não realização periódica do exame preventivo, principal método de rastreamento para o câncer de colo do útero, pode atrasar o diagnóstico dessa enfermidade.

Além disso, não houve diferença significativa entre o grau de classificação de lesão intraepitelial cervical das pacientes e suas idades, o que vai ao encontro do estudo de Lewitowicz ⁽¹⁵⁾. Isso pode ser justificado pela forma variada pela qual a patologia se apresenta, uma vez que diversas condições, como o estado de imunidade, fatores ambientais e a própria genética podem interferir no curso da evolução da doença ⁽¹⁶⁾.

Quanto ao grau de lesão, 14 pacientes foram classificados como alto grau, 24 pacientes como baixo grau e 8 pacientes compuseram o grupo controle. Tais resultados eram esperados, em virtude de uma maior prevalência de lesões de baixo grau em comparação às lesões de alto grau em pacientes não submetidos à terapia cirúrgica, assim como os números encontrados nos estudos de Ghosh ⁽¹⁷⁾.

Ao analisar individualmente os dados sobre a expressão do biomarcador p16, esperava-se, corretamente, que grande parte fosse classificada como 0 ou negativa, visto que mais da metade dos casos foram classificados como de baixo grau ou grupo controle. Sendo assim, respeitando o processo fisiopatológico da lesão intraepitelial cervical, lesões de baixo grau ou ausência de lesão não são caracterizadas por um acúmulo do biomarcador no núcleo

celular ⁽¹⁰⁾. Logo, em concordância com a literatura, a maior parte das lâminas (63%) não expressaram marcação para a proteína.

Todavia, a partir da análise cruzada entre os dados de grau de lesão intraepitelial do colo do útero e expressão imuno-histoquímica para a proteína p16, foi encontrada correlação significativa entre os fatores. Todas as pacientes classificadas com expressão maior que cinquenta por cento eram do grupo de lesões de alto grau. Esse achado mantém concordância com os atuais estudos, nos quais a superexpressão de p16INK4a é associada à progressão das lesões em neoplasias intraepiteliais de alto grau ^(10,12).

Da mesma forma, a maior parte das lesões de alto grau foi marcada positivamente com o biomarcador p16, o que explica a alta especificidade do método ⁽¹⁸⁾. Esse achado é explicado pela inatividade da proteína causada pela infecção persistente do vírus HPV nas células escamosas. Desse modo, há grande quantidade da proteína sem haver, no entanto, a interrupção do ciclo celular, o que permite a continuidade do processo neoplásico ⁽¹⁹⁾. Esse processo justifica a utilização imuno-histoquímica de p16 para avaliar a progressão dos casos de lesão intraepitelial cervical, uma vez que este é, atualmente, um dos únicos biomarcadores com essa finalidade específica. ^(2,20).

Apenas uma paciente classificada com lesão de alto grau apresentou expressão 0 ou negativa para p16. Presume-se que, mesmo com um alto grau de neoplasia intraepitelial cervical, não houve saturação da atividade da proteína p16 no ciclo celular, o que implica no não acúmulo deste supressor tumoral no núcleo e citoplasma celular ⁽²¹⁾. Ainda assim, o método deve ser utilizado devido ao seu alto grau de especificidade para lesões avançadas, principalmente se houver associação com a utilização de outros biomarcadores, como o Ki-67, uma vez que, dessa forma, a acurácia para a identificação de tais lesões é aumentada ⁽¹⁵⁾.

Houve algumas limitações no estudo. Primeiramente, o estudo foi seccionado, não existindo tempo de acompanhamento das pacientes, fato que impede a associação de outros fatores para contribuir no entendimento de progressão das lesões. Uma pesquisa de longo acompanhamento poderia definir melhor os quadros, principalmente aqueles nos quais havia dúvida diagnóstica.

Segundamente, foi utilizado apenas um biomarcador específico para auxiliar na identificação do grau de lesão, muito em razão dos elevados custos de métodos imuno-histoquímicos. Entretanto, essa é uma discussão interessante para o desenvolvimento de novos estudos com a associação de mais biomarcadores, o que facilitaria o rastreamento e, conseqüentemente, o diagnóstico precoce da patologia em questão.

Todavia, apesar das limitações, esse estudo ressalta a importância da utilização da imuno-histoquímica para p16, relacionando-a à identificação e à progressão de lesões intraepiteliais cervicais. Sendo assim, sua utilização é bem indicada e traz enormes benefícios às pacientes, principalmente no âmbito de sanar dúvidas diagnósticas, realizar o reconhecimento preciso da patologia e de evitar terapias desnecessárias ⁽¹⁴⁾.

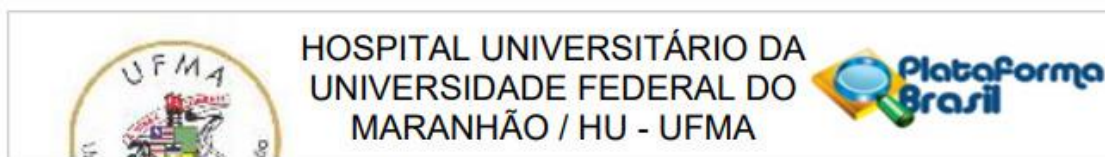
Portanto, o presente estudo permitiu uma análise detalhada sobre a utilização da proteína p16. Houve relação estatisticamente significativa entre o grau histológico das neoplasias intraepiteliais cervicais e a expressão imuno-histoquímica para p16. Dessa forma, justifica-se o uso desse biomarcador para auxílio diagnóstico, de modo que, a acurácia na identificação do grau das lesões seja aumentada, contribuindo para uma estratégia terapêutica bem direcionada.

REFERÊNCIAS

1. INCA. Tipos de câncer | INCA - Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Leucemia. 2020 [cited 2021 May 11]. p. Tipos de câncer. Available from: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero>
2. Goulart APS, Gonçalves MAG, Da-Silva VD. Avaliação da expressão de Telomerase (htert), Ki67 e p16ink4a em lesões intraepiteliais cervicais de baixo e alto grau. *Rev Col Bras Cir*. 2017;44(2):131–9.
3. INCA. Perguntas frequentes: HPV | INCA - Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde [Internet]. 2020 [cited 2021 May 11]; Available from: <https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/hpv>
4. Zhang X, Xu Y, Meng T, Shen D. Analysis of factors affecting the prognosis of patients with cervical intraepithelial neoplasia 2. *Oncol Lett* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Apr 18];20(2):1810–6. Available from: [/pmc/articles/PMC7377098/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34811110/)
5. Koeneman MM, Kruitwagen RFPM, Nijman HW, Slangen BFM, Van Gorp T, Kruse AJ. Natural history of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: A review of prognostic biomarkers [Internet]. Vol. 15, *Expert Review of Molecular Diagnostics*. Expert Reviews Ltd.; 2015 [cited 2021 Apr 18]. p. 527–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25703310/>
6. Miralpeix E, Genovés J, Solé-Sedeño JM, Mancebo G, Lloveras B, Bellosillo B, et al. Usefulness of p16 INK4a staining for managing histological high-grade squamous intraepithelial cervical lesions. *Mod Pathol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2021 Apr 18];30(2):304–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27739439/>
7. Martin CM, O’Leary JJ. Histology of cervical intraepithelial neoplasia and the role of biomarkers [Internet]. Vol. 25, *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall Ltd; 2011 [cited 2021 May 21]. p. 605–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21636328/>
8. Da Costa LBE, Triglia RDM, Andrade LALDA. P16INK4a, Cytokeratin 7, and Ki-67 as Potential Markers for Low-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Progression. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 May 19];21(3):171–6. Available

- from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403025/>
9. Fonseca FV, Tomasich FDS, Jung JE, Maestri CA, de Carvalho NS. O papel da expressão imunoistoquímica do P16INK4a e do P53 na predição da recorrência da nic-ag após tratamento por conização. *Rev Col Bras Cir* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Apr 18];43(1):35–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27096855/>
 10. Zhang X, Shen D. p16INK4a and Ki-67 measurement predict progression of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2018 [cited 2021 May 19];11(8):4109–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31949802>
 11. Bergeron C, Ronco G, Reuschenbach M, Wentzensen N, Arbyn M, Stoler M, et al. The clinical impact of using p16INK4a immunohistochemistry in cervical histopathology and cytology: An update of recent developments. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2021 Apr 18];136(12):2741–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24740700/>
 12. Miyamoto S, Hasegawa J, Morioka M, Hirota Y, Kushima M, Sekizawa A. The association between p16 and Ki-67 immunohistochemistry and the progression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 May 19];134(1):45–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27233813/>
 13. Fernandes NFS, Almeida PF de, Prado NM de BL, Carneiro Â de O, Anjos EF dos, Paiva JAC, et al. Desafios para prevenção e tratamento do câncer cervicouterino no interior do Nordeste. *Rev Bras Estud Popul* [Internet]. 2021 May 21 [cited 2021 Aug 23];38:1–27. Available from: <http://www.scielo.br/j/rbepop/a/VQbssGG5M9tfMj7vpnLmDCL/?lang=pt>
 14. A F, M P, F S, C L, P B, G C, et al. Sensitivity and specificity values of high-risk HPV DNA, p16/ki-67 and HPV mRNA in young women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) or low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 23];23(24):10672–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31858534/>
 15. Rokita W, Lewitowicz P, Nasierowska-Guttmejer A, Adamczyk-Gruszka O, Gluszek

- S, Chrapek M, et al. Clinical research HPV genotyping and p16/Ki-67 test significantly improve detection rate of high-grade cervical squamous intraepithelial lesion. *Arch Med Sci [Internet]*. 2020 [cited 2021 Aug 23];16(1):87–93. Available from: <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.80697>
16. FA C, AB C, MA S. Prognostic value of p16(INK4a) as a marker of clinical evolution in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN 3) treated by cervical conization. *APMIS [Internet]*. 2014 Mar [cited 2021 Aug 23];122(3):192–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23763281/>
 17. Ghosh A, Padmanabha N, Kini H. Assessment of p16 and Ki67 Immunohistochemistry Expression in Squamous Intraepithelial Lesion with Cytomorphological Correlation. *Iran J Pathol*. 2020;15(4):268–73.
 18. E P, N W, C B, M A. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology. *Cancer Cytopathol [Internet]*. 2019 Mar 1 [cited 2021 Aug 23];127(3):169–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30811902/>
 19. Li Y, Fei L, Liu X, Pi X, Wang L, Chen S, et al. Application of p16/Ki-67 dual-staining cytology in cervical cancers. *J Cancer [Internet]*. 2019;10(12):2654–60. Available from: <http://www.jcancer.org>
 20. TM D, TJ C, JT C, DS H, MR H, RD L, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med [Internet]*. 2012 Oct [cited 2021 Aug 23];136(10):1266–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22742517/>
 21. Rodrigues V, Rio De Janeiro S. Fundação Oswaldo Cruz Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira O IMPACTO DA MARCAÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA PARA p16 E Ki-67 NA REPRODUTIBILIDADE DIAGNÓSTICA DAS BIÓPSIAS DO COLO UTERINO. 2017;

ANEXOS**ANEXO A: COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ESTUDO SOBRE A RELAÇÃO ENTRE O GRAU DE LESÃO INTRAEPITELIAL CERVICAL E A EXPRESSÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA PARA P16INK4A

Pesquisador: Eveline Brandão Madeira

Área Temática:

Versão: 4

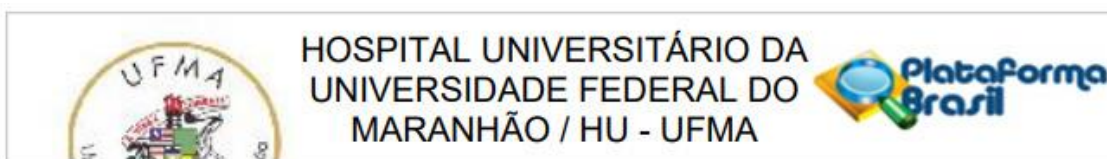
CAAE: 48270221.5.0000.5086

Instituição Proponente: Universidade Federal do Maranhão

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.884.645



Continuação do Parecer: 4.884.645

SAO LUIS, 04 de Agosto de 2021

Assinado por:
Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa
(Coordenador(a))

ANEXO B: NORMAS DA REVISTA

INSTRUÇÃO PARA OS AUTORES

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

1. CSP ACEITA TRABALHOS PARA AS SEGUINTESE SEÇÕES:

- 1.1 – Perspectivas: análises de temas conjunturais, de interesse imediato, de importância para a Saúde Coletiva (máximo de 2.200 palavras).
- 1.2 – Debate: análise de temas relevantes do campo da Saúde Coletiva. Sua publicação é acompanhada por comentários críticos assinados por renomados pesquisadores, convidados a critério das Editoras, seguida de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações).
- 1.3 – Espaço Temático: seção destinada à publicação de 3 a 4 artigos versando sobre tema comum, relevante para a Saúde Coletiva. Os interessados em submeter trabalhos para essa Seção devem consultar as Editoras.
- 1.4 – Revisão: revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva (máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações). São priorizadas as revisões sistemáticas, que devem ser submetidas em inglês. São aceitos, entretanto, outros tipos de revisões, como narrativas e integrativas. Toda revisão sistemática deverá ter seu protocolo publicado ou registrado em uma base de registro de revisões sistemáticas como, por exemplo, o PROSPERO. O Editorial 32(9) discute sobre as revisões sistemáticas (Leia mais).
- 1.5 – Ensaio: texto original que desenvolve um argumento sobre temática bem delimitada (máximo 8.000 palavras e 5 ilustrações) (Leia mais). O Editorial 29(6) aborda a qualidade das informações dos ensaios clínicos.
- 1.6 – Questões Metodológicas: artigos cujo foco é a discussão, comparação ou avaliação de aspectos metodológicos importantes para o campo, seja na área de desenho de estudos, análise de dados, métodos qualitativos ou instrumentos de aferição epidemiológicos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações) (Leia mais).

1.7 – Artigo: resultado de pesquisa de natureza empírica com abordagens e enfoques diversos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações). Dentro dos diversos tipos de estudos empíricos, apresentamos dois exemplos: artigo de pesquisa etiológica na epidemiologia e artigo utilizando metodologia qualitativa. Para informações adicionais sobre diagramas causais, ler o Editorial 32(8).

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

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

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

2. NORMAS PARA ENVIO DE ARTIGOS

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

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

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

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

2.5 – A contagem de palavras inclui somente o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 6 (Passo a passo).

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

3. PUBLICAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS

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

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

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

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

4. FONTES DE FINANCIAMENTO

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

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

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

5. CONFLITO DE INTERESSES

5.1 – Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

6. COLABORADORES E ORCID

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

6.2 – Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do ICMJE, que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo

intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada; 4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas.

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

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

7. AGRADECIMENTOS

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

8. REFERÊNCIAS

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

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

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

9. NOMENCLATURA

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

10. ÉTICA E INTEGRIDADE EM PESQUISA

10.1 – A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki

(1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2008 e 2013), da Associação Médica Mundial.

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

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

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

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

INFORMAÇÕES PARA SUBMISSÃO

1. PROCESSO DE SUBMISSÃO ONLINE

1.1 – Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do sítio do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS), disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/>.

1.2 – Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo e-mail: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

1.3 – Inicialmente, o autor deve entrar no sistema SAGAS. Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em “Cadastre-se” na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em “Esqueceu sua senha?”.

1.4 – Para os novos usuários, após clicar em “Cadastre-se” você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

2. ENVIO DO ARTIGO

2.1 – A submissão online é feita na área restrita de gerenciamento de artigos. O autor deve acessar a seção “Submeta seu texto”.

2.2 – A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP. O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas essas normas.

2.3 – Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título resumido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumo e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.

2.4 – Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es), respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um e o respectivo número de registro no ORCID (<https://orcid.org/>). Não serão aceitos autores sem registro. O autor que cadastrar o artigo, automaticamente será incluído como autor do artigo e designado autor de correspondência. A ordem dos nomes dos autores deverá ser estabelecida no momento da submissão.

2.5 – Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.

2.6 – O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1MB.

2.7 – O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.

2.8 – O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumos; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

2.9 – Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em “Transferir”.

2.10 – Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.

2.11 – Finalização da submissão. Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em “Finalizar Submissão”.

2.12 – Confirmação da submissão. Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a Secretaria Editorial de CSP no endereço: cadernos@ensp.fiocruz.br ou cadernos@fiocruz.br.

3. ACOMPANHAMENTO DO PROCESSO DE AVALIAÇÃO DO ARTIGO

3.1 – O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.

3.2 – O contato com a Secretaria Editorial de CSP deverá ser feito pelo sistema SAGAS.

4. ENVIO DE NOVAS VERSÕES DO ARTIGO

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

5. PROVA DE PRELO

5.1 – A prova de prelo será acessada pelo(a) autor(a) de correspondência via sistema (<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>). Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa Adobe Reader ou similar. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo site: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>.

5.2 - Para acessar a prova de prelo e as declarações, o(a) autor(a) de correspondência deverá acessar o link do sistema: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>, utilizando login e senha já cadastrados em nosso site. Os arquivos estarão disponíveis na aba "Documentos". Seguindo o passo a passo

5.2.1 – Na aba “Documentos”, baixar o arquivo PDF com o texto e as declarações (Aprovação da Prova de Prelo, Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica) e Termos e Condições).

5.2.2 – Encaminhar para cada um dos autores a prova de prelo e a declaração de Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica).

5.2.3 – Cada autor(a) deverá verificar a prova de prelo e assinar a declaração de Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica), o autor de correspondência também deverá assinar o

documento de Aprovação da Prova de Prelo e indicar eventuais correções a serem feitas na prova.

5.2.4 – As declarações assinadas pelos autores deverão ser escaneadas e encaminhadas via sistema, na aba “Autores”, pelo autor de correspondência. O upload de cada documento deverá ser feito selecionando o autor e a declaração correspondente.

5.2.5 – Informações importantes para o envio de correções na prova:

5.2.5.1 – A prova de prelo apresenta numeração de linhas para facilitar a indicação de eventuais correções.

5.2.5.2 – Não serão aceitas correções feitas diretamente no arquivo PDF.

5.2.5.3 – As correções deverão ser listadas na aba “Conversas”, indicando o número da linha e a correção a ser feita.

5.3 – Após inserir a documentação assinada e as correções, deve-se clicar em “Finalizar” e assim concluir a etapa.

5.4 – As declarações assinadas pelos autores e as correções a serem feitas deverão ser encaminhadas via sistema (<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>) no prazo de 72 horas.

6. PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

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

6.1 – O título completo (no idioma original do artigo) deve ser conciso e informativo, e conter, no máximo, 150 caracteres com espaços.

6.2 – O título corrido poderá ter o máximo de 70 caracteres com espaços.

6.3 – As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) da Biblioteca Virtual em Saúde BVS.

6.4 – Resumo. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenhas, Cartas, Comentários ou Perspectivas, todos os artigos submetidos deverão ter resumo no idioma original do artigo, podendo ter no máximo 1.700 caracteres com espaços. Visando a ampliar o alcance dos artigos publicados, CSP publica os resumos nos idiomas português, inglês e espanhol. No intuito de garantir um padrão de qualidade do trabalho oferecemos gratuitamente a tradução do Resumo para os idiomas a serem publicados. Não são aceitos equações e caracteres especiais (por exemplo: letras gregas, símbolos) no Resumo.

6.4.1 – Como o Resumo do artigo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, indicamos a leitura atenta da recomendação específica para sua elaboração (Leia mais).

6.5 – Equações e Fórmulas: as equações e fórmulas matemáticas devem ser desenvolvidas diretamente nos editores (Math, Equation, Mathtype ou outros que sejam equivalentes). Não serão aceitas equações e fórmulas em forma de imagem.

6.6 – Agradecimentos. Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaços.

6.7 – Quadros. Destina-se a apresentar as informações de conteúdo qualitativo, textual do artigo, dispostas em linhas e/ou colunas. Os quadros podem ter até 17cm de largura, com fonte de tamanho 9. Devem ser submetidos em arquivo text: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document TEXT). Cada dado do quadro deve ser inserido em uma célula separadamente, ou seja, não incluir mais de uma informação dentro da mesma célula.

6.8 – Tabelas. Destina-se a apresentar as informações quantitativas do artigo. As tabelas podem ter até 17cm de largura, com fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As tabelas devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e citadas no corpo do mesmo. Cada dado na tabela deve ser inserido em uma célula separadamente, e dividida em linhas e colunas. Ou seja, não incluir mais de uma informação dentro da mesma célula.

6.9 – Figuras. Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: mapas, gráficos, imagens de satélite, fotografias, organogramas, e fluxogramas. As Figuras podem ter até 17cm de largura. O arquivo de cada figura deve ter o tamanho máximo de 10Mb para ser submetido, devem ser desenvolvidas e salvas/exportadas em formato vetorial/editável. As figuras devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo.

6.9.1 – Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

6.9.2 – Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

6.9.3 – As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura. O tamanho limite do arquivo deve ser de 10Mb.

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

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

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

6.11 – CSP permite a publicação de até cinco ilustrações (Figuras e/ou Quadros e/ou Tabelas) por artigo. Ultrapassando esse limite os autores deverão arcar com os custos extras. Figuras compostas são contabilizadas separadamente; cada ilustração é considerada uma figura.

Fonte: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/submissao/passo-a-passo>

CONFECÇÃO DO ARTIGO – Pesquisa Etiológica/Artigos quantitativos

Resumo

Um resumo deve conter fundamentalmente os objetivos do estudo, uma descrição básica dos métodos empregados, os principais resultados e uma conclusão.

A não ser quando estritamente necessário, evite usar o espaço do resumo para apresentar informações genéricas sobre o estado-da-arte do conhecimento sobre o tema de estudo, estas devem estar inseridas na seção de Introdução do artigo.

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

A descrição dos resultados principais deve ser priorizada na elaboração do Resumo. Inclua os principais resultados quantitativos, com intervalos de confiança, mas seja seletivo, apresente apenas aqueles resultados essenciais relacionados diretamente ao objetivo principal do estudo. Na conclusão evite jargões do tipo “mais pesquisas são necessárias sobre o tema”, “os resultados devem ser considerados com cautela” ou “os resultados deste estudo podem ser úteis para a elaboração de estratégias de prevenção”. No final do Resumo descreva em uma frase sua conclusão sobre em que termos seus resultados ajudaram a responder aos objetivos do estudo. Procure indicar a contribuição dos resultados desse estudo para o conhecimento acerca do tema pesquisado.

Introdução

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

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

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

Não é o tamanho da Introdução que garante a sua adequação. Por sinal, uma seção de Introdução muito longa provavelmente inclui informações pouco relevantes para a compreensão do estado do conhecimento específico sobre o tema. Uma Introdução não deve rever todos os aspectos referentes ao tema em estudo, mas apenas os aspectos específicos que motivaram a realização

da investigação. Da mesma forma, não há necessidade de apresentar todas as lacunas do conhecimento sobre o tema, mas apenas aquelas que você pretende abordar por meio de sua investigação.

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

Métodos

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

Inicie esta seção apresentando em detalhe os principais aspectos e características do desenho de estudo empregado. Por exemplo, se é um estudo de coorte, indique como esta coorte foi concebida e recrutada, características do grupo de pessoas que formam esta coorte, tempo de seguimento e status de exposição. Se o pesquisador realizar um estudo caso-controle, deve descrever a fonte de onde foram selecionados casos e controles, assim como as definições utilizadas para caracterizar indivíduos como casos ou controles. Em um estudo seccional, indique a população de onde a amostra foi obtida e o momento de realização do inquérito. Evite caracterizar o desenho de estudo utilizando apenas os termos "prospectivo" ou "retrospectivo", pois não são suficientes para se obter uma definição acurada do desenho de estudo empregado. No início desta seção indique também se a investigação em questão é derivada de um estudo mais abrangente. Nesse caso, descreva sucintamente as características do estudo e, se existir, faça referência a uma publicação anterior na qual é possível encontrar maiores detalhes sobre o estudo.

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

Descreva com detalhes aspectos referentes aos participantes do estudo. Em estudos de coorte apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Especifique também os procedimentos utilizados para o seguimento, se foram os mesmos para

todos os participantes e quão completa foi a aferição das variáveis. Se for um estudo de coorte pareado, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos. Em estudos caso-controle apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os critérios utilizados para identificar, selecionar e definir casos e controles. Indique os motivos para a seleção desses tipos de casos e controles. Se for um estudo caso-controle pareado, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso. Em estudos seccionais, apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes.

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

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

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

Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Indique se algum tipo de transformação (por exemplo, logarítmica) foi utilizada e por quê. Quando aplicável, descreva os critérios e motivos usados para categorizá-las.

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

indicado, descreva como a estratégia de amostragem foi considerada nas análises. Descreva se foi realizado algum tipo de análise de sensibilidade e os procedimentos usados.

Resultados

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Evite o uso excessivo de casas decimais.

Discussão

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

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

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

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

Fonte: http://cadernos.ensp.fiocruz.br/static/arquivo/pesqetiol_4349.html