



**Universidade Federal do Maranhão**  
**Agência de Inovação, Empreendedorismo, Pesquisa,**  
**Pós-graduação e Internacionalização da UFMA**  
**Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto**  
**Mestrado Acadêmico**



**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS  
HUMANO EM MULHERES NAS DIFERENTES FASES  
REPRODUTIVAS DA VIDA**

**Augusto Cesar Castro Mesquita**

**São Luís  
2022**

**AUGUSTO CESAR CASTRO MESQUITA**

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS  
HUMANO EM MULHERES NAS DIFERENTES FASES  
REPRODUTIVAS DA VIDA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Saúde do Adulto, como pré-requisito para obtenção de título de Mestre em Saúde do Adulto.

**Área de Concentração:**

Processos Biológicos em Saúde.

**Linha de Pesquisa:**

HPV e Câncer; Doenças Infecciosas e Endêmicas no Maranhão.

**Orientadora:**

Profa. Dra. Flávia Castello Branco Vidal.

**Coordenadora:**

Profa. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento.

São Luís - MA  
2022

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

MESQUITA, AUGUSTO CESAR.

Prevalência da infecção pelo Papilomavírus Humano em  
mulheres nas diferentes fases reprodutivas da vida /  
AUGUSTO CESAR MESQUITA. - 2022.

96 f.

Orientador(a): FLÁVIA CASTELLO BRANCO VIDAL.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em  
Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,  
São Luís, 2022.

1. Climatério. 2. Infecção sexualmente transmissível.  
3. Menopausa. 4. Neoplasias do Colo do Útero. 5.  
Papilomavírus humano. I. VIDAL, FLÁVIA CASTELLO BRANCO.  
II. Título.

**AUGUSTO CESAR CASTRO MESQUITA**

**Prevalência da infecção pelo Papilomavírus Humano em mulheres nas diferentes fases reprodutivas da vida**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto, como pré-requisito para obtenção de título de Mestre em Saúde do Adulto.

Linha de Pesquisa: HPV e Câncer; Doenças Infecciosas e Endêmicas no Maranhão.

A Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado apresentada em sessão pública considerou o candidato aprovado em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ .

---

**Profa. Dra. Flávia Castello Branco Vidal (Orientadora)**

Universidade Federal do Maranhão - UFMA

---

**Prof. Dr. Marcelo Sousa de Andrade**

Universidade Federal do Maranhão – UFMA

---

**Dra. Priscila Weber**

Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas – HE-UFPEL

---

**Prof. Dra. Maria do Socorro Cartágenes**

Universidade Federal do Maranhão – UFMA

---

**Prof. Dr. Rui Miguel Gil da Costa Oliveira (Suplente)**

Universidade Federal do Maranhão – UFMA

São Luís - MA  
2022

Dedico esta pesquisa aos meus pais,  
Dona Graça e seu Mesquita. A eles todo  
o meu amor, carinho e gratidão.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, fonte da vida, criador do universo e de toda a sabedoria.

A São Francisco de Assis, por sua presença contínua em minha vida, intercessão e proteção.

Aos meus pais Maria das Graças e Mesquita, pelo amor incondicional e por nunca terem medido esforços para oferecer a melhor educação aos seus filhos.

A minha orientadora, Professora Dra. Flávia Castello Branco, pela paciência e dedicação em prover os ensinamentos e orientações tão importantes para confecção desta pesquisa.

Aos amigos Keiko Aramaki e Gustavo Frota, pelo companheirismo e momentos de descontração ao longo destes anos de pós-graduação.

À Turma 18 do PPGSAD, pelo acolhimento e parceria de cada um.

À Ana Paula Cunha, Lucas Henrique Costa, Mariele Borges, Pablo Monteiro e Renata Gaspar, pela realização da coleta e experimentos.

Aos amigos e familiares que, direta ou indiretamente, me dedicaram um pouco de seu tempo, as vezes um ombro amigo ou puxão de orelha, tão importantes para o meu crescimento pessoal e profissional.

Ao Biobanco de Tumores e DNA do Maranhão, pelo suporte técnico fornecido para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Centro de Estudos Superiores (CESC) da Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), pelo auxílio e contribuição no desenvolvimento deste trabalho.

À Universidade Federal do Maranhão (UFMA), instituição de ensino de suma importância para o incentivo à pesquisa e formação de profissionais comprometidos com a ética e ciência.

## RESUMO

**Introdução:** O Papilomavírus Humano é considerado a infecção sexualmente transmissível mais comum no mundo, afetando tanto homens quanto mulheres, possuindo importante associação com tumores anogenitais, cervical e orofaríngeo. A menopausa marca o fim do período reprodutivo da mulher, tendo como principal característica a cessação das menstruações. Estudos apontam segundo pico de infecção pelo Papilomavírus Humano no período da menopausa, por motivos ainda não estabelecidos. Dessa forma, o objetivo desta pesquisa foi realizar o levantamento da prevalência da infecção pelo Papilomavírus Humano em uma amostra de mulheres em suas diferentes fases reprodutivas atendidas em consultas ginecológicas de rotina em Unidades Básicas de Saúde do município de São Luís, Maranhão. **Material e Métodos:** Pesquisa descritiva e transversal, realizada no período de março de 2018 a março de 2019, composta por 353 mulheres participantes de programas de saúde da mulher de Unidades Básicas de Saúde. As participantes foram estratificadas em três grupos: idade fértil climatério e menopausa. Os grupos responderam um questionário sociodemográfico e um comportamental, sobre estilo de vida e vida sexual, além de realizaram exame de citologia oncótica, corando as amostras por meio da técnica de Papanicolaou e o sistema de Bethesda para classificação dos resultados, identificando amostras de *Gardnerella sp.*, *Candida sp.* e *Trichomonas vaginalis*. O esfregaço cervical foi utilizado para a realização de teste de biologia molecular e detecção do Papilomavírus Humano, utilizando a técnica de Reação em cadeia de Polimerase do tipo *Nested*. As amostras positivas para Papilomavírus Humano foram submetidas a sequenciamento automatizado para identificação do tipo viral. **Resultados:** Foi identificado baixa prevalência de Papilomavírus Humano, com tipo de alto risco correspondendo as menos de 12% do total de amostras. Outras infecções sexualmente transmissíveis também apresentaram baixas taxas de infecção, principalmente em mulheres na menopausa. O grupo de mulheres em idade fértil foi o que apresentou as maiores taxas de infecção ativa. Grande parte das mulheres não apresentou alteração celular, e dentre as alterações identificadas, a lesão intraepitelial de alto grau correspondeu a menos de 3% das infecções, com casos mais prevalentes no grupo de mulheres em idade fértil. **Conclusão:** Com a realização desta pesquisa foram obtidas consideráveis informações acerca de características sociodemográficas e comportamentais de mulheres atendidas neste estudo, além de identificar baixa prevalência de infecção pelo Papilomavírus Humano nos grupos analisados. Faz-se necessário a realização de outras pesquisas, considerando a relevância clínica das lesões associadas ao Papilomavírus Humano.

**Palavras-chave:** Papilomavírus Humano. Menopausa. Climatério. Infecção sexualmente transmissível. Neoplasias do Colo do Útero.

## ABSTRACT

**Introduction:** The Human Papillomavirus is considered the most common sexually transmitted infection in the world, affecting both men and women, having an important association with anogenital, cervical and oropharyngeal tumors. Menopause marks the end of a woman's reproductive period, having as its main characteristic the cessation of menstruation. Studies point to the second peak of Human Papillomavirus infection in the menopause period, for reasons not yet established. Thus, the objective of this research was to survey the prevalence of Human Papillomavirus infection in a sample of women in their different reproductive stages attended in routine gynecological consultations at Basic Health Units in the city of São Luís, Maranhão. **Material and Methods:** Descriptive and cross-sectional research, carried out from March 2018 to March 2019, composed of 353 women participating in women's health programs at Basic Health Units. Participants were stratified into three groups: climacteric, childbearing age and menopause. The groups answered a sociodemographic and a behavioral questionnaire about lifestyle and sexual life, in addition to performing an oncotic cytology exam, staining the samples using the Papanicolaou technique and the Bethesda system for classification of the results, identifying samples of *Gardnerella sp.*, *Candida sp.* and *Trichomonas vaginalis*. Cervical smear was used to perform molecular biology test and detection of Human Papillomavirus, using Nested Polymerase Chain Reaction technique. The samples positive for Human Papillomavirus were submitted to automated sequencing to identify the viral type. **Results:** A low prevalence of Human Papillomavirus was identified, with the high-risk type corresponding to less than 12% of the total samples. Other sexually transmitted infections also had low infection rates, particularly in menopausal women. The group of women of childbearing age showed the highest rates of active infection. Most of the women did not present cellular alterations, and among the alterations identified, high-grade intraepithelial lesion corresponded to less than 3% of infections, with more prevalent cases in the group of women of childbearing age. **Conclusion:** With the accomplishment of this research, considerable information was obtained about the sociodemographic and behavioral characteristics of women assisted in this study, in addition to identifying a low prevalence of infection by the Human Papillomavirus in the analyzed groups. It is necessary to carry out further research, considering the clinical relevance of lesions associated with Human Papillomavirus.

**Keywords:** Human Papillomavirus. Menopause. Climacteric. Sexually Transmitted Infection. Uterine Cervical Neoplasms.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Genoma do HPV.....	19
------------------------------	----

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>ASC-H</b>	<i>Atypical squamous cell of undetermined significance</i> (Célula escamosa atípica de significado indeterminado quando não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau)
<b>ASC-US</b>	<i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i> (Células escamosas atípicas de significado indeterminado)
<b>BTMA</b>	Biobanco de Tumores e DNA do Maranhão
<b>CCU</b>	Câncer do colo do útero
<b>CEP</b>	Comitê de Ética e Pesquisa
<b>CESC</b>	Centro de Estudos Superiores de Caxias
<b>DCV</b>	Doenças cardiovasculares
<b>DIU</b>	Dispositivo intrauterino
<b>DMO</b>	Densidade mineral óssea
<b>DNA</b>	<i>Desoxiribonucleic Acid</i> (Ácido desoxirribonucleico)
<b>dNTP</b>	Desoxirribonucleotídeo trifosfato
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FSH</b>	<i>Follicle-stimulant hormone</i> (Hormônio folículo estimulante)
<b>GENBANK</b>	Banco de Dados Mundial de Nucleotídeos
<b>HPV</b>	<i>Human Papillomavirus</i> (Papilomavírus humano)
<b>HR-HPV</b>	<i>High-risk Human Papillomavirus</i> (Papilomavírus humano de alto risco)
<b>HSIL</b>	<i>High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i> (Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau)
<b>HUUFMA</b>	Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
<b>IARC</b>	<i>International Agency for Research on Cancer</i> (Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer)
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>IDH</b>	Índice de Desenvolvimento Humano
<b>INCA</b>	Instituto Nacional do Câncer
<b>ISTs</b>	Infecções Sexualmente Transmissíveis
<b>LCR</b>	<i>Long Control Region</i> (Região de Controle Longa)

<b>LSIL</b>	<i>Low-Risk Squamous Intraepithelial Lesion</i> (Lesão intra-epitelial escamosa de baixo risco)
<b>MA</b>	Maranhão
<b>MgCl<sub>2</sub></b>	Cloreto de magnésio
<b>NCBI</b>	<i>National Center for Biotechnology Information</i> (Centro Nacional de Informações Biotecnológicas)
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>ORF</b>	<i>Open Reading Frames</i> (Quadros de leitura aberta)
<b>PB</b>	Pares de bases
<b>PCR</b>	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Reação em cadeia da polimerase)
<b>PNAD</b>	Pesquisa Nacional por amostra de domicílio
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TBE</b>	<i>Tris-Borate-EDTA</i>
<b>TRH</b>	Terapia de reposição hormonal
<b>UEMA</b>	Universidade Estadual do Maranhão
<b>UFMA</b>	Universidade Federal do Maranhão
<b>UK</b>	<i>United Kingdom</i>

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Características sociodemográficas de participantes estratificadas por fase reprodutiva .....	37
TABELA 2. Dados de estilo de vida e vida sexual de participantes estratificadas pela fase reprodutiva.....	38
TABELA 3. Dados de análises citológicas de esfregaços das participantes estratificadas por fase de reprodução .....	39
TABELA 4. Análise multivariada utilizando a regressão logística nominal.....	42

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Sequências de <i>primers</i> utilizados para a reação de PCR <i>Nested</i> para a identificação do DNA do HPV. ....	33
---	----

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>18</b>
2.1. Papilomavírus Humano (HPV) .....	18
2.1.1. Classificação viral .....	20
2.1.2. Epidemiologia da infecção pelo HPV .....	21
2.2. Fases Reprodutivas da Mulher .....	21
2.2.1. Idade Fértil .....	22
2.2.2. Climatério .....	23
2.2.3. Menopausa .....	24
2.2.4. Pós-menopausa .....	26
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>28</b>
3.1. Objetivo Geral .....	28
3.2. Objetivos Específicos .....	28
<b>4. METODOLOGIA.....</b>	<b>29</b>
4.1. Tipo de Estudo .....	29
4.2. Período e Local de Estudo .....	29
4.3. Amostra.....	29
4.4. Critérios de Inclusão .....	30
4.5. Critérios de Não-inclusão .....	30
4.6. Questionário sociodemográfico e de estilo de vida .....	30
4.7. Exame de Citologia Oncótica e Coleta de Material Biológico.....	30
4.8. Procedimentos Experimentais.....	31
4.8.1. Extração de DNA.....	31
4.8.2. Quantificação de DNA e Nível de Pureza.....	32
4.8.3. Detecção do DNA do HPV por PCR <i>Nested</i> .....	32
4.8.4. Eletroforese em gel de agarose.....	34
4.8.5. Purificação de produtos de PCR para HPV .....	34
4.8.6. Sequenciamento Automatizado.....	34
4.9. Análise Estatística .....	35
4.10. Aspectos Éticos.....	35
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>37</b>
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>44</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>51</b>

<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>52</b>
<b>APÊNDICE A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....</b>	<b>58</b>
<b>ANEXO A: Questionário Sociodemográfico .....</b>	<b>61</b>
<b>ANEXO B: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa .....</b>	<b>63</b>
<b>ANEXO C: ARTIGO CIENTÍFICO.....</b>	<b>64</b>
<b>ANEXO D: NORMAS DA REVISTA "INFECTIOUS DISEASES POVERTY" .....</b>	<b>87</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é considerado a infecção sexualmente transmissível (IST) mais comum no mundo, afetando tanto homens quanto mulheres, tendo forte associação com tumores anogenitais, cervical e orofaríngeo (WENDLAND *et al.*, 2020). As estimativas apontam que entre 75 e 80% da população mundial será infectada por algum tipo de HPV ao menos uma vez durante a vida (CROSBIE *et al.*, 2013; BRIANTI; FLAMMINEIS; MERCURI, 2016). No mundo, as taxas mais elevadas de infecções pelo HPV são encontradas em países em desenvolvimento, como no continente africano, América Latina e Índia (CROSBIE *et al.*, 2013). No Brasil, os dados apontam cerca de 9 a 10 milhões de infectados, com uma estimativa de 700 mil novas infecções por ano (ABREU *et al.*, 2016).

Atualmente são conhecidos mais de 200 tipos de HPV classificados pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) como de baixo ou elevado potencial oncogênico. HPVs de elevado potencial oncogênico possuem papel bem estabelecido no desenvolvimento de alguns tipos de câncer; e aqueles de baixo potencial oncogênico possuem relação com a manifestação de verrugas anogenitais, cutâneas e também na papilomatose laríngea (BRIANTI; FLAMMINEIS; MERCURI, 2016; SMOLA, 2017). Dentre os tipos de HPV com elevado potencial oncogênico destacam-se os tipos 16 e 18, e os de baixo potencial oncogênico, os mais encontrados são os tipos 6 e 11 (ROSA *et al.*, 2009; ROSITCH *et al.*, 2014).

Atualmente, é reconhecido que o HPV de alto risco (HR-HPV, do inglês *High Risk HPV*) é necessário para a progressão do câncer, mas não é suficiente para o seu desenvolvimento. A progressão para o câncer não é imediata após a infecção pelo HR-HPV, levando anos ou décadas para o seu desenvolvimento, dependendo também de fatores comportamentais, biológicos e ambientais (SMOLA, 2017; SIRACUSANO; SILVESTRI; CASOTTO, 2014).

A incidência da neoplasia cervical apresenta um padrão em dois picos. O primeiro pico seria entre os 35–40 anos, explicado pela lenta carcinogênese ocasionada pelo HPV no colo do útero, cuja infecção ocorreria no início da vida sexual da mulher, e com infecção persistente por um HR-HPV levaria, posteriormente, ao desenvolvimento de uma lesão neoplásica. O segundo pico,



segundo Andersen e colaboradores (2019) ocorreria entre os 65–80 anos de idade. Já para Sui e colaboradores (2018), este pico ocorreria entre 45 e 60 anos. Algumas evidências para este segundo pico, apontam a alteração do potencial imunológico do hospedeiro, levando a infecções persistentes ou a reativação de infecções que até então seguiam latentes, como também pela mudança de parceiros sexuais no período da meia idade (LIU *et al.*, 2013).

A mulher ao longo da vida passa por diversas etapas em seu ciclo reprodutivo. A idade fértil é fase em que o organismo feminino se encontra apto para a capacidade reprodutiva, iniciando este marco a partir da primeira menstruação, também chamada de menarca. O período do climatério ocorre entre os 40 e 55 anos de vida, considerado um período de transição da fase reprodutiva para a não reprodutiva. A menopausa tem como principal característica a cessação das menstruações, marcando o fim do período reprodutivo na vida de uma mulher, ocorrendo importantes mudanças hormonais, levando a uma série de sinais e sintomas no organismo feminino (SORPRESO, 2010; SILVA *et al.*, 2015; ANDERSEN *et al.*, 2019).

O câncer de colo de útero é o terceiro tipo mais comum entre as mulheres, apresentando maior taxa de incidência em países em desenvolvimento. O Maranhão é um dos nove estados que compõem a região nordeste do Brasil, apresentando o segundo pior Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do país. Além disso, o estado do Maranhão apresentou a maior taxa de incidência da região nordeste para novos casos de câncer do colo uterino para o ano de 2020, com aproximadamente 28 novos casos para cada 100 mil mulheres, sobrepondo-se sobre a taxa regional e nacional, que é de 16 e 15 casos respectivamente, ambos para cada 100 mil habitantes (BRASIL, 2019).

Comumente, o câncer do colo do útero tem o seu desenvolvimento após a menopausa, sendo a fase de menopausa e pós-menopausa como período de risco, com estudos sugerindo a presença de um segundo pico de infecção por HR-HPV em mulheres nesse grupo etário. Logo, vê-se importância da realização de estudos que identifiquem a prevalência da presença de HR-HPV nessa população de mulheres, além da presença de fatores de risco e outras infecções e/ou lesões associadas, permitindo o diagnóstico e conduta terapêutica adequada ao resultado obtido.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1. Papilomavírus Humano (HPV)

O HPV é um vírus de ácido desoxirribonucleico (DNA), não envelopado, com capsídeo icosaédrico composto por 72 capsômeros pertencente à família *Papillomaviridae*. Seu material genético é composto por aproximadamente 8000 (8Kb) pares de bases, dispostos em fita dupla circular (LETO *et al.*, 2011).

Os Papilomavírus em geral são capazes de infectar diversos tipos de mamíferos, contudo, a infecção na espécie humana é a mais amplamente estudada (LETO *et al.*, 2011). Estes vírus apresentam tropismo por células epiteliais, causando infecções na pele e em mucosas, como a genital, oral, de laringe e esôfago, podendo permanecer no hospedeiro latência por longos períodos da vida (SANTOS, 2018).

O HPV apresenta seu genoma dividido em três regiões, segundo sua localização e funcionalidade: Região E (*Early*), L (*Late*) e LCR (*Long Control Region*) ou NCR (*Non-coding Region*). As regiões E e L estão relacionadas com a expressão de proteínas virais. Na região E são encontrados oito genes, de E1 a E8, responsáveis pela formação de proteínas de mesmo nome, relacionadas com a replicação viral, transcrição do DNA, maturação e liberação de partículas virais, transformação e imortalização. As proteínas E1 e E2 ligam-se a proteínas, recrutando-as para sítios de início de replicação e também para regular a expressão de outros genes. E4 e E5 atuam na modulação e amplificação do DNA do HPV, na expressão gênica, e na saída do vírus da superfície do epitélio (ROSA *et al.*, 2009; LETO *et al.*, 2011; BRIANTI; FLAMMINEIS; MERCURI, 2016; AMORIM, *et al.*, 2017; SANTOS, 2018).

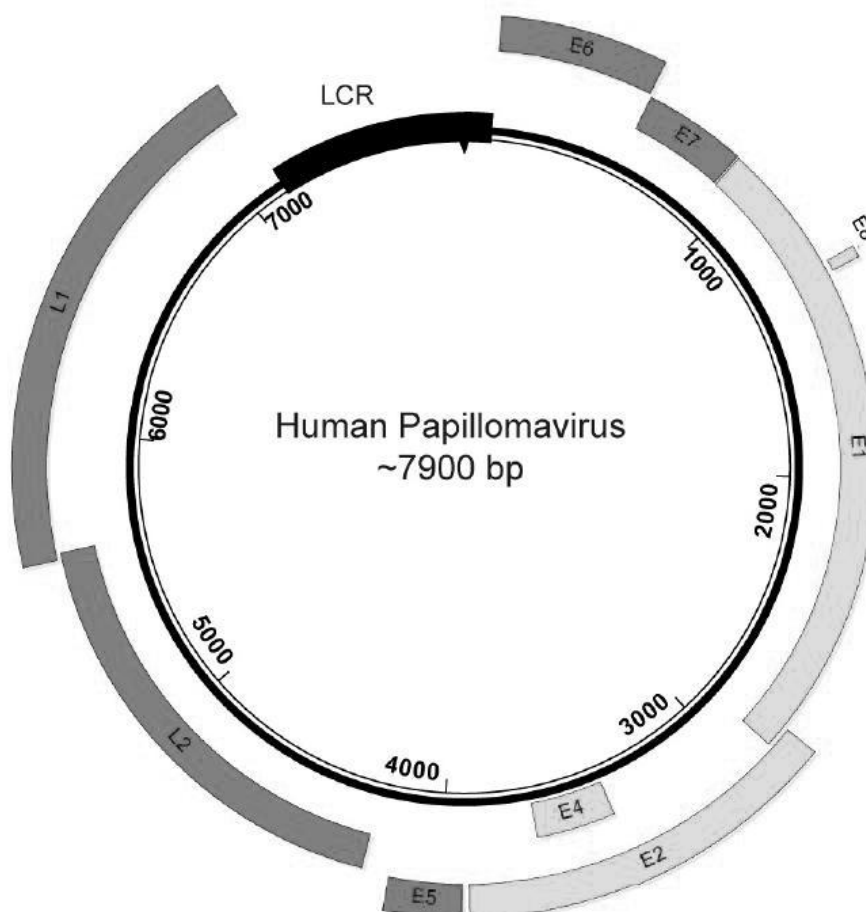
As proteínas E6 e E7 atuam na proliferação celular, principalmente em HR-HPV, possuindo elevado potencial carcinogênico, visto que estas interagem com outras proteínas da célula do hospedeiro, responsáveis pela replicação celular, suprimindo os genes e proteínas celulares do hospedeiro relacionadas a este processo e ao reparo de DNA, levando aquela célula infectada à imortalidade e à proliferação celular desordenada, com danos significativos e recorrentes em seu DNA, permitindo a formação de novas células geneticamente modificadas. Em HPVs

de baixo risco, E6 e E7 atuam na formação de tumores benignos, mas que possuem baixo potencial maligno (ROSA *et al.*, 2009; LETO *et al.*, 2011; AMORIM *et al.*, 2017; BRIANTI; FLAMMINEIS; MERCURI, 2016; SANTOS, 2018).

A região L é composta por dois genes: L1 e L2, responsáveis por codificar as proteínas do capsídeo. Essas proteínas são codificadas nas camadas mais superficiais do epitélio, já no processo final para montagem do vírus para permitir a sua liberação para a superfície epitelial (LETO *et al.*, 2011; CROSBIE *et al.*, 2013). A proteína codificada pelo gene L1 é mais presente no capsídeo viral, correspondendo a 80% do material do capsídeo, conferindo grande importância para o vírus, pois apresenta elevada imunogenicidade. LCR é uma região localizada entre E6 e L1. Sua função está relacionada com a expressão gênica e replicação viral dentro da célula do hospedeiro, mas sem apresentar grande conservação dentre os HPVs. O genoma do HPV é descrito na Figura 1 (CROSBIE *et al.*, 2013).

Figura 1 - **Genoma do HPV.**

Fonte: SPURGEON; LAMBERT, 2017.



### 2.1.1. Classificação viral

A família *Papillomaviridae* compreende um grupo variado de vírus com tropismo para tecidos epiteliais, como o escamoso da pele e o de mucosas de diversas espécies de vertebrados, incluindo os seres humanos. Atualmente, são conhecidos mais de 200 tipos de HPV, e sua classificação é feita de acordo com o grau de relação entre os genomas virais, realizado por meio da comparação da sequência de nucleotídeos na *Open Region Frame* (ORF), mais precisamente na região L1 do capsídeo. Vírus de gêneros diferentes apresentam menos de 60% de similaridade em sua sequência, enquanto vírus de diferentes espécies, mas alocados dentro do mesmo gênero, apresentam de 60 a 70% de similaridade (LETO *et al.*, 2011; BZHALAVA; EKLUND; DILLNER, 2015).

Os papilomavírus são divididos em 5 gêneros: alfapapilomavirus, betapapilomavirus, gamapapilomavirus, mupapilomavírus e nupapilomavírus. As espécies pertencentes ao grupo alfa possuem elevado tropismo por epitélios genitais, fazendo parte deste grupo os HR-HPV 16 e 18, considerados de elevado potencial oncogênico para câncer do colo do útero; assim como também os HPV de baixo risco (LR-HPV, do inglês *Low Risk HPV*) 6 e 11. Por conter espécies de grande relevância para a saúde humana, o gênero alfapapilomavírus é um dos mais amplamente estudados (LETO *et al.*, 2011; BRIANTI; FLAMMINEIS; MERCURI, 2016).

Apesar de serem divididos em gêneros, a IARC os classifica segundo seu potencial oncogênico, como de alto risco e baixo risco oncogênico. Dentre os tipos relacionados à progressão do câncer, podem ser citados o tipo 16 e 18, já aqueles relacionados ao aparecimento de verrugas cutâneas e outros papilomas, podemos citar os tipos 6 e 11 (AWUA *et al.*, 2017).

### 2.1.2. Epidemiologia da infecção pelo HPV

O HPV é a infecção sexualmente transmissível mais prevalente no mundo, afetando tanto homens como mulheres, ocorrendo principalmente no início da vida sexual (MANINI; MONTOMOLI, 2018). As estimativas apontam que até 80% da população sexualmente ativa no mundo possa ser infectada por algum tipo de HPV ao longo da vida (CUNHA *et al.*, 2020).

A IARC em uma pesquisa sobre a prevalência de tumores malignos relacionados ao HPV incluiu 28 mil mulheres de 26 regiões distintas no mundo, principalmente de regiões em desenvolvimento. A pesquisa observou que as maiores taxas de prevalência de infecção pelo HPV foram encontradas em países ou regiões, que também possuem elevadas taxas de câncer cervical, como na África Subsaariana, América Latina e Índia (CROSBIE *et al.*, 2013).

Em 2012, a infecção pelo HPV foi responsável por cerca de 528 mil novos casos de câncer do colo do útero, sendo este o terceiro tipo de câncer mais comum no Brasil e sétimo no mundo, com 90% dos óbitos decorrentes deste tipo de câncer encontrados em países em desenvolvimento (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Em países desenvolvidos, foi observado um aumento da prevalência em mulheres jovens, com as taxas decaindo até os 35 anos de idade, o que difere dos resultados encontrados em alguns países da América Latina, em que há um segundo pico de infecções por volta dos 55 anos de idade. O que se observou é que em mulheres jovens houve um aumento das taxas de infecção, mas relacionados à mudança no comportamento sexual (CROSBIE *et al.*, 2013; WENDLAND *et al.*, 2020).

## 2.2. Fases Reprodutivas da Mulher

Um conjunto de órgãos e sistemas formam um organismo em sua perfeita excelência, sendo o corpo humano objeto de estudo por diversas áreas do

conhecimento. Às mulheres, historicamente, foi determinada condições em que essas fossem assimiladas apenas às funções reprodutivas e do lar, contudo com o decorrer dos anos e com conseqüente garantia de direitos, elas passaram a ter outros tipos de inserção em nossa sociedade, inserindo-se cada vez mais no mercado de trabalho e até mesmo em cargos políticos. Apesar dos avanços ocorridos, nossa sociedade ainda aponta o ideal feminino de mulher-mãe, sendo vista pela sua capacidade de gerar filhos e cuidar de sua prole (MACHADO; PENNA, 2016).

A mulher, ao longo de sua vida, passa por diferentes etapas referentes ao seu processo reprodutivo, sendo estas dinâmicas e com rápidas evoluções. A primeira etapa ocorre na adolescência, período compreendido entre os 10 e 19 anos, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). Este período é cercado de intensas mudanças físicas, psicológicas e sociais, e dentro desta inclui-se a puberdade, culminando com a menarca, por volta dos 12 anos de idade (MARSHALL; TANNER, 1970; MENESES; OCAMPOS; TOLEDO, 2008; URGNIANI *et al.*, 2020).

Seguido da menarca ocorre o período do climatério (BARROS *et al.*, 2019), fase em que evoluem com diversas mudanças no organismo feminino, principalmente com alterações hormonais e o desenvolvimento de sintomas relacionados a estas oscilações. Essas mudanças perduram até mesmo após a menopausa, que é o fim dos ciclos menstruais e da fase reprodutiva na vida da mulher. Por ser considerada apenas o último ciclo menstrual, a menopausa é incluída dentro do climatério, assim como o período de cinco anos anterior e um ano posterior à ela, que é denominado perimenopausa (DE LORENZI *et al.*, 2009).

### **2.2.1. Idade Fértil**

A idade fértil na vida da mulher tem seu início ainda no período embrionário, com o processo de diferenciação gonadal, passando por um período de latência

durante a infância, retomando no período da puberdade com o fim da maturação sexual (SOULES *et al.*, 2001).

A puberdade é caracterizada por ser um fenômeno natural, com mudanças fisiológicas e morfológicas resultado da reativação de mecanismos neuro-hormonais do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, processo que leva à maturidade sexual e capacidade reprodutiva. Nesta fase há o estirão do crescimento, mudanças na composição corporal, desenvolvimento gonadal e dos órgãos reprodutivos, e também o florescimento de características sexuais secundárias. Em meninas, é observado inicialmente o desenvolvimento mamário, seguido pelo crescimento de pelos pubianos e por fim a menarca, por volta dos 12 anos de idade. Assim inicia o ciclo fértil feminino, a depender constantemente de uma cascata hormonal (BOUVATTIER; PIENKOWSKI, 2016).

A fertilidade feminina é limitada, e dar-se pela quantidade de folículos ovarianos disponíveis. Em relação ao câncer cervical, Vale e colaboradores (2019) observaram que as regiões que tiveram as maiores taxas de câncer cervical, foram também as que apresentaram menores taxas de fertilidade, assim como também de desenvolvimento socioeconômico.

### **2.2.2. Climatério**

Conforme o passar dos anos, diversas mudanças surgiram em nossa sociedade, e muitos foram os avanços obtidos no campo da medicina, permitindo que o ser humano vivesse mais. Contudo, junto com a elevação da expectativa de vida há também o processo de envelhecimento e suas nuances (DE LORENZI *et al.*, 2009).

A palavra climatério deriva do grego *Klimacter*, definido como ponto crítico. O climatério é classificado como um período fisiológico na vida de uma mulher, inerente ao processo de envelhecimento e marcado como um momento de transição entre a fase reprodutiva e não reprodutiva. Todas as mulheres que atingem a meia idade passam pelo climatério, contudo este não é linear e não obedece a uma idade

cronológica, ocorrendo entre os 40 e 55 anos. Por vezes é mal compreendido por ser associado ao fim do período reprodutivo feminino (SORPRESO, 2010).

No climatério há o declínio da função folicular ovariana, com quedas progressivas de estradiol e progesterona e aumento das taxas de hormônio folículo estimulante (FSH, do inglês *Follicle-stimulant hormone*). O FSH tem sua progressão sete anos antes da menopausa, mas dois anos antes desta, apresenta um pico mais ascendente, enquanto o estrogênio apresenta inclinação descendente no mesmo período. Ambos os hormônios seguem seus ramos ascendente e descendente por até dois anos após o fim do período menstrual (BLÜMEL *et al.*, 2014).

Ainda no climatério há a diminuição da massa folicular ovariana, apontada como um importante preditor de fertilidade. Concomitantemente à redução da massa folicular ovariana, há redução do hormônio Inibina B, cuja função é reduzir a produção de FSH pela Hipófise. Outra alteração hormonal observada neste período é o hormônio antimülleriano, intimamente relacionado ao número de folículos ovarianos, tendo importante redução com o avançar da idade, com níveis indetectáveis três anos antes da menopausa (BLÜMEL *et al.*, 2014).

Em decorrência destas importantes alterações hormonais, as modificações iniciadas no climatério tornam-se cada vez mais acentuadas conforme o corpo se aproxima da menopausa, gerando uma série de sintomas que afetam significativamente a qualidade de vida e bem-estar da mulher. Dentre os sintomas mais comumente observados podem ser listados os vasomotores, distúrbios do sono, oscilações de humor, dores osteomioarticulares e ondas de calor repentinas. Estes sintomas perduram por longos períodos, até mesmo após a menopausa, decaindo no pós-menopausa tardio (BLÜMEL *et al.*, 2014).

### **2.2.3. Menopausa**

A menopausa é definida como cessação permanente da menstruação, decorrente da redução acentuada da atividade folicular ovariana, levando a uma queda dos níveis de estradiol e progesterona e elevação nas taxas de FSH (BLÜMEL



*et al.*, 2014; BACON, 2017). No ovário há aumento da produção de hormônios androgênicos, que são convertidos em estradiol e estona, além de haver redução na produção de inibina e de estradiol, em que a redução serve como gatilho para hipófise liberar mais FSH (ROCHA; PEREIRA; CARNEIRO, 2018).

É descrita como a última menstruação, reconhecida após 12 meses consecutivos ou mais de amenorreia. Por ser caracterizada apenas como o último ciclo menstrual, a menopausa está incluída dentro do climatério, e passa agora para o período pós-menopausa (LARROY *et al.*, 2020). A menopausa faz parte do processo de maturação reprodutiva da mulher, que inicia ainda antes no período embrionário, com o processo de diferenciação gonadal, e finaliza com a menopausa. É um momento fisiológico a atingir de forma universal as mulheres que chegam ao período de meia idade. Em países desenvolvidos, ela ocorre por volta dos 52 anos e em países em desenvolvimento por volta dos 50 anos de vida, sendo considerada precoce quando ocorre antes dos 40 anos e tardia após os 55 (MARTINS *et al.*, 2009; SORPRESO, 2010).

Considerando que o processo reprodutivo da mulher tem seu início ainda no período embrionário, e que até atingir a menarca a mulher já apresentou degradação significativa de grande parte de seus folículos ovarianos, com o avançar da vida da mulher estes folículos seguem em regressão, sendo um dos primeiros sinais de aproximação da menopausa a presença de irregularidades menstruais, a considerar a redução no número de folículos ovarianos (ROCHA; PEREIRA; CARNEIRO, 2018).

A menopausa se encaixa dentro da perimenopausa, período que compreende anos anteriores e posteriores àquela, podendo durar até oito anos. Na fase anterior são observados os primeiros sinais que apontam para a menopausa, desde os ciclos menstruais irregulares, ou com presença de amenorréia por um período igual ou superior a 60 dias, além de mudanças expressivas no padrão hormonal. Também são observadas mudanças no aspecto geral de saúde e bem-estar emocional, que costumam declinar durante essa transição, tornando-se mais acentuados na pós-menopausa (HALE; ROBERTSON; BURGER, 2014; MARTINS *et al.*, 2009).

Os sintomas são bem característicos e multissistêmicos, semelhantes em grande parte das mulheres. Dentre os sintomas mais relatados, incluem-se os

distúrbios do sono, ansiedade e depressão, cefaleias, secura vaginal, dispnoia, redução da libido, sudorese fria, fraqueza, retenção hídrica, formigamentos, ondas de calor repentinas, dores osteomioarticulares, além de diminuição progressiva de massa óssea. Alguns sintomas evoluem com remissão após alguns anos, contudo outros vão se perpetuando (SORPRESO, 2010; BACON, 2017; LARROY *et al.*, 2020).

Apesar da sintomatologia ser semelhante em todas as mulheres do mundo, as variáveis culturais devem ser consideradas, pois para cada povo o processo de menopausa é visto de forma distinta. No ocidente, a menopausa é encarada como a fase em que há redução expressiva dos padrões de beleza, capacidade sexual e feminilidade da mulher, o que afeta significativamente a sua qualidade de vida, gerando muitas vezes quadros depressivos. Na cultura oriental, o processo de menopausa está associado à elevação de *status* social e de sabedoria (HALE; ROBERTSON; BURGER, 2014).

#### **2.2.4. Pós-menopausa**

O processo de envelhecimento feminino é multivariado. As mulheres possuem expectativa de vida superior aos homens, e junto com este aumento no tempo de vida, há também maiores chances de desenvolvimento de doenças crônicas relacionadas ao processo da senectude, além das alterações relacionadas à pós-menopausa (MINKIN, 2019).

A pós-menopausa é definida como o período após a última menstruação, sendo necessário no mínimo 12 meses consecutivos de amenorreia. Segundo o índice de estadiamento STRAW, é dividida em duas fases: precoce e tardia. A fase precoce é descrita como o período de até cinco anos após a última menstruação, enquanto a fase tardia consiste no período após os cinco anos iniciais, perdurando até a senescência (SOULES *et al.*, 2001; HARLOW *et al.*, 2012).

No período precoce, há declínio de estradiol, associado à redução de massa óssea, enquanto os níveis de FSH permanecem elevados, com a persistência de

sintomas observados na perimenopausa. Na fase tardia é observado uma redução dos níveis de FSH, e também dos sintomas vasomotores, contudo tornam-se mais prevalentes os sintomas relacionados ao processo de senescência do organismo (SORPRESO, 2010).

Dentre os sintomas mais referidos no período da pós-menopausa, é observado que as alterações hormonais, baixos níveis de estrogênio e elevados níveis de androgênicos levam a aumento de gordura abdominal e subcutânea. O aumento de gordura visceral leva ao aparecimento de outras condições crônicas não-transmissíveis, como resistência à insulina, diabetes e doenças cardiovasculares (ORSATTI *et al.*, 2008).

Outro achado importante observado na pós-menopausa é a redução de massa óssea. A densidade mineral óssea (DMO) é afetada por diversos fatores, contudo, idades avançadas, menopausa, mulheres de etnias asiáticas ou caucasianas e fraturas prévias por baixo impacto constituem importante fator de risco para a redução da mesma e maior predisposição a fraturas (SILVA *et al.*, 2016).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Descrever a prevalência do HPV em uma amostra de mulheres em diferentes fases reprodutivas atendidas em consultas ginecológicas de rotina em Unidades Básicas de Saúde do município de São Luís - Maranhão.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- Descrever o perfil sociodemográfico e fatores de risco das mulheres conforme grupo de idade reprodutiva.
- Comparar o perfil sociodemográfico e fatores de risco das mulheres conforme grupo de idade reprodutiva.
- Avaliar a citologia oncótica.
- Detectar o DNA de HPV nas amostras.
- Comparar as alterações citológicas com a presença do HPV.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. Tipo de Estudo**

Trata-se de um estudo observacional, analítico e transversal.

### **4.2. Período e Local de Estudo**

O estudo foi realizado nas Unidades Básicas de Saúde do Distrito Coroadinho, localizado na região urbana de São Luís - MA. Estão incluídas: Unidade Mista do Coroadinho, Unidade de Saúde Familiar João Paulo, Centro de Saúde Carlos Macieira, Centro de Saúde Nossa Senhora de Fátima, Centro de Saúde J. A. Farina e Unidade de Saúde Familiar Antônio Guanáré.

Os procedimentos experimentais foram realizados no Banco de Tumores e DNA do Maranhão do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (BTMA – HUUFMA) e no Laboratório de Biologia Molecular da Universidade Estadual do Maranhão localizado no Centro de Estudos Superiores de Caxias (CESC - UEMA) durante o período de março/2018 a março/2019.

### **4.3. Amostra**

Participaram do estudo 353 mulheres participantes de programas de saúde da mulher em Unidades Básicas de Saúde de São Luís – MA. A amostra foi obtida de forma não aleatória por livre demanda.

As participantes foram categorizadas em três grupos: mulheres em idade fértil, climatério e menopausa. O grupo de mulheres em idade fértil (IF), compreendeu participantes com idade entre 18 e 39 anos, já o grupo de mulheres no climatério (C) foi composto por participantes com idade igual ou acima de 40 anos que ainda

menstruavam, e o grupo menopausa (M) por mulheres que não menstruavam a no mínimo 1 ano.

#### **4.4. Critérios de Inclusão**

Foram incluídas mulheres maiores de 18 anos, usuárias da Atenção Básica do Sistema Único de Saúde (SUS) de São Luís, que iniciaram atividade sexual há mais de 6 meses. Elas foram convidadas a assinarem um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, concordando em participar da pesquisa (Apêndice A).

#### **4.5. Critérios de Não-inclusão**

Mulheres previamente tratadas para patologia cervical, em uso de medicação vaginal nos três dias anteriores à consulta, gestantes ou puérperas com menos de 42 dias após parto, ou submetidas à histerectomia não foram incluídas na amostra.

#### **4.6. Questionário sociodemográfico e de estilo de vida**

Todas as mulheres participantes da pesquisa responderam a um questionário para obtenção de características sociodemográficas e possíveis fatores de risco para a infecção pelo HPV (ANEXO A).

#### **4.7. Exame de Citologia Oncótica e Coleta de Material Biológico**

As participantes realizaram exame de citologia oncótica para detecção de alterações celulares no colo do útero. Esfregaço citológico foi obtido com espátula de Ayres (amostra ectocervical) e escova endocervical (amostra endocervical), estendidos em lâmina de vidro, fixados com etanol e corados pela técnica de Papanicolau. Os resultados foram relatados usando o *Bethesda Reporting System 2001*. Achados microbiológicos como *Candida sp.*, *Trichomonas vaginalis*,

*Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus* sp., cocos e outros bacilos também foram identificados através do teste citológico.

Os esfregaços cervicais são analisados a fim de se observar possíveis alterações a níveis celulares, identificando lesões em seus mais diversos graus. Atualmente esta classificação é realizada pelo Sistema de Bethesda. Este sistema orienta que o diagnóstico citológico deve ser diferenciado para células escamosas e glandulares, além de introduzir o diagnóstico citomorfológico sugestivo de infecção pelo HPV, considerando a importância da infecção deste vírus para o processo de carcinogênese. Desta forma, essa categorização separa os achados em atipias celulares, que compreendem células atípicas de significado indeterminado tanto para células escamosas quanto glandulares, e lesões em células escamosas e glandulares, sendo que são divididas em lesões intraepiteliais de baixo (LSIL) e alto grau (HSIL), para células escamosas e adenocarcinoma *in situ* e invasor para células glandulares (BRASIL, 2012).

Após a realização do exame, foi coletado *swab* cervical para a realização de exames de biologia molecular para detecção do HPV. As amostras foram coletadas da região da endocérvice, utilizando escova estéril presente no kit *hc2 DNA Collection Device* (QIAGEN, Valencia, CA).

## **4.8. Procedimentos Experimentais**

### **4.8.1. Extração de DNA**

A extração foi realizada a partir de *swab* cervical utilizando-se o *kit Dneasy Blood and Tissue* (QIAGEN Ltda, UK), seguindo protocolo descrito pelo manual de uso do fabricante. A extração baseou-se no princípio da afinidade do DNA por membrana de sílica. O processo é realizado em quatro etapas: 1) lise celular, onde ocorre o rompimento celular e liberação dos ácidos nucleicos; 2) ligação seletiva do DNA em membrana de sílica; 3) lavagem para a remoção de restos celulares e impurezas residuais e; 4) remoção do DNA da membrana de sílica e obtenção do DNA puro.

#### 4.8.2. Quantificação de DNA e Nível de Pureza

O DNA extraído foi quantificado através da leitura de absorvância em espectrofotômetro Nanovue (GE) utilizando comprimento onda igual a 260nm. A pureza do DNA foi verificada a partir da leitura a 280nm, para a detecção de eventual contaminação da amostra por proteínas. Quando as relações entre as densidades ópticas, A260/A280, foi entre 1,6 e 1,9 o material foi considerado puro.

#### 4.8.3. Detecção do DNA do HPV por PCR *Nested*

Para a identificação do DNA do HPV foi utilizada a técnica de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) do tipo *Nested*, utilizando o termociclador *Veriti 96 Well Thermal Cycler* (*Applied Biosystems, Thermo Scientific, Califórnia, EUA*). A técnica consiste na amplificação do DNA de interesse em dois *rounds* e utilizando *primers* específicos para cada *round* (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009) (Quadro 1).

O primeiro *round* utiliza os *primers* PGMY 09 e 11 amplificando sequências de 450pb da região L1 do DNA viral; no segundo *round* são utilizados os *primers* GP+5 e GP+6, que amplificam sequências de 190pb da região L1 do DNA viral (VIDAL et al., 2016). Como controle positivo da reação, utilizamos amostras conhecidamente positivas e, como controle negativo, foi utilizada água. Para minimizar a possibilidade de contaminação externa, as reações foram preparadas em capela de fluxo laminar exposta a luz ultravioleta por aproximadamente 15 minutos, juntamente com todo material plástico a ser utilizado.

Para a reação de amplificação utilizando os *primers* PGMY09/11, a desnaturação inicial ocorreu por 2 minutos a 95°C seguido por 40 ciclos de desnaturação por 40 segundos a 95°C, 40 segundos de anelamento a 55°C, 40 segundos de extensão a 72°C. A reação consistiu em um volume final de 25 µl contendo 10 pmol de cada *primer*, 2,5µl de tampão de reação 10X, 0,5µl de cloreto de magnésio a 50 Mm, 10 Mm de dNTP e 0,2 µl de *Taq Polimerase Platinum* (Invitrogen) (COUtlÉE et al., 2002).



O segundo *round* da reação de PCR *Nested* foi realizado com os primers GP5+/GP6+ com uma desnaturação inicial a 95°C por 4 minutos seguida por 45 ciclos de desnaturação a 95°C por 45 segundos, anelamento a 40°C por 1 minuto e extensão a 72°C por 1 minuto. Ao final da reação obteve-se 25 µl de volume, contendo 10 pmol de cada primer, 2,5µl de tampão 10X, 1,5µl de cloreto de magnésio a 50 Mm, 10 Mm de dNTP, 0,3 µl de *Taq Polimerase Platinum* (Invitrogen) e água miliQ (COUtlÉE *et al.*, 2002).

**Quadro 1** - Sequências de *primers* utilizados para a reação de PCR *Nested* para a identificação do DNA do HPV. Fonte: Adaptado COUtlÉE *et al.*, 2002.

<i>Primer</i>	Sequência 5' - 3'	
<b>PGMY11</b>	PGMY11-A	GCA CAG GGA CAT AAC AAT GG
	PGMY11-B	GCG CAG GGC CAT AAT AAT GG
	PGMY11-C	GCA CAG GGA CAT AAT AAT GG
	PGMY11-D	GCC CAG GGC CAC AAC AAT GG
	PGMY11-E	GCT CAG GGT TTA AAC AAT GG
<b>PGMY09</b>	PGMY09-F	CGT CCC AAA GGA AAC TGA TC
	PGMY09-G	CGA CCT AAA GGA AAC TGA TC
	PGMY09-H	CGT CCA AAA GGA AAC TGA TC
	PGMY09-Ia	G CCA AGG GGA AAC TGA TC
	PGMY09-J	CGT CCC AAA GGA TAC TGA TC
	PGMY09-K	CGT CCA AGG GGA TAC TGA TC
	PGMY09-L	CGA CCT AAA GGG AAT TGA TC
	PGMY09-M	CGA CCT AGT GGA AAT TGA TC
	PGMY09-N	CGA CCA AGG GGA TAT TGA TC
	PGMY09-Pa	G CCC AAC GGA AAC TGA TC
	PGMY09-Q	CGA CCC AAG GGA AAC TGG TC
	PGMY09-R	CGT CCT AAA GGA AAC TGG TC
	HMB01b	GCG ACC CAA TGC AAA TTG GT
<b>GP+5/6</b>	GP+5	TTT GTT ACT GTG GTA GAT ACT AC
	GP+6	GAA AAA TAA ACT GTA AAT CAT ATT C

#### 4.8.4. Eletroforese em gel de agarose

Os produtos das reações de PCR foram visualizados por eletroforese em gel de agarose 1,5% em tampão *Tri-Borate-EDTA* (TBE) 1X. Uma alíquota de 5µL de DNA foi homogeneizada em uma solução de tampão de carregamento (Sigma-Aldrich, EUA) e corante 0,1% de *Gel Red*, sendo toda a mistura aplicada no gel.

A eletroforese foi realizada por 60 minutos a 100 V/cm<sup>2</sup> em cuba horizontal (*Life Technologies*, EUA). Os fragmentos de DNA amplificados foram visualizados em um transiluminador de luz ultravioleta (*BIO-RAD Laboratories*, EUA).

#### 4.8.5. Purificação de produtos de PCR para HPV

Os produtos de PCR foram purificados com o Kit *Genelute PCR Clean up* de acordo com o protocolo do fabricante (Sigma-Aldrich, EUA). A cada microtubo foi utilizado a relação de 5:1 para tampão de captura e produto de PCR. O material foi centrifugado e 2 µL do DNA purificado foi submetido a corrida eletroforética em gel de agarose 2 % para avaliação da amostra purificada.

#### 4.8.6. Sequenciamento Automatizado

A determinação dos genótipos do HPV foi realizada por sequenciamento automatizado do produto de PCR utilizando o sequenciador *MegaBACE 1000* (GE Healthcare, UK). As reações foram realizadas no Laboratório de Biologia Molecular da Universidade Estadual do Maranhão localizado no Centro de Estudos Superiores de Caxias (CESC - UEMA).

O sequenciamento foi realizado com o *kit BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing* (*Thermo Fisher Scientific*), de acordo com o protocolo do fabricante. Foram utilizados, em cada reação, 2 µL do produto de PCR purificado, 40ng dos oligonucleotídeos específicos para o éxon utilizado (senso ou antisenso) e 2 µL de *Big Dye*.

Para a análise e alinhamento das sequências de nucleotídeos obtidas no sequenciamento foi utilizado o programa Chromas, obtendo-se eletroferogramas de sequências de DNA do HPV presentes nas amostras. Para a confirmação e identificação do tipo do HPV, foi realizada a comparação das sequências nucleotídicas das amostras sequenciadas, submetendo-as ao Banco de Dados Mundial de Nucleotídeos – GenBank, utilizando o programa BLAST (NCBI).

#### **4.9. Análise Estatística**

Inicialmente, foi realizada análise estatística descritiva de 353 participantes estratificadas segundo sua idade reprodutiva (idade fértil, climatério e menopausa) apresentadas em formato de proporção (%). O teste utilizado inicialmente foi o do *qui*-quadrado ou exato de Fisher para comparação entre os grupos. Para análise da média de idade foi utilizado o teste de comparação de média Anova *One-Way*. O  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo para todas as análises.

A análise univariada realizada pelo teste do *qui*-quadrado ou exato de Fisher determinou as variáveis significativas (Renda, escolaridade, tabagismo, uso de camisinha, IST prévia, HPV e *Gardnerella*). Logo, para avaliar a probabilidade destas variáveis pertencer aos grupos de fase reprodutiva realizou-se uma análise multivariada utilizando a regressão logística multinominal estratificada em blocos, sendo o último modelo da regressão composto pelas variáveis significativas nos blocos anteriores. O programa estatístico utilizado foi o IBM SPSS versão 24.

#### **4.10. Aspectos Éticos**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão (CEP-UFMA), sob Parecer Consubstanciado nº 2.383.604 (ANEXO B).

Ressalta-se que foi garantido o sigilo, a confiabilidade e a dignidade dos sujeitos da pesquisa, bem como garantida sua autonomia e a defesa de sua vulnerabilidade, conforme Resolução CNS 466/12.

## 5. RESULTADOS

A amostra analisada apresentou média de idade  $39,74 \pm 0,73$  anos, sendo maior no grupo Menopausa ( $56,53 \pm 8,09$ ), com diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). A etnia predominante foi a parda (61,5%), sem apresentar significância estatística entre os grupos. O estado civil solteiro/separado/viúvo demonstrou predominância (51,3%), também sem diferença estatística. Em relação à renda, as participantes possuíam preponderantemente de 1 a 3 salários mínimos (45,3%). Com relação ao grau de escolaridade, a maioria tinha apenas o ensino médio (54,7%), sendo ambas as variáveis significativas intergrupos ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 1** - Características sociodemográficas de participantes estratificadas por fase reprodutiva (N= 353).

Variáveis	Total (353)	Idade Fértil (186)	Climatério (65)	Menopausa (102)
<b>Idade*</b>	39,74±0,73	28,83±6,42	44,63±3,65	56,53±8,09
<b>Etnia</b>				
Branca	27 (7,6%)	12 (6,5%)	7 (10,8%)	8 (7,8%)
Parda	217 (61,5%)	120 (64,5%)	39 (60%)	58 (56,9%)
Negra	100 (28,5%)	49 (26,3%)	17 (26,2%)	34 (33,3%)
Amarela	9 (2,5%)	5 (2,7%)	2 (3,1%)	2 (2%)
<b>Estado Civil</b>				
Solteiro/Separado/Viúvo	181 (51,3%)	95 (51,1%)	40 (61,5%)	46 (45,1%)
Casado/União Estável	172 (48,7%)	91 (48,9%)	25 (38,5%)	56 (54,9%)
<b>Renda Mensal*</b>				
Sem Renda	75 (21,2%)	52 (28%)	8 (12,3%)	15 (14,7%)
< 1 Salário Mínimo	118 (33,4%)	65 (34,9%)	26 (40%)	27 (26,5%)
1 a 3 Salários Mínimos	160 (45,3%)	69 (37,1%)	31 (47,7%)	60 (58,8%)
<b>Escolaridade*</b>				
Analfabeta	9 (2,5%)	2 (1,1%)	0 (0%)	7 (6,9%)
Ensino Fundamental	117 (33,1%)	39 (21%)	23 (35,4%)	55 (53,9%)
Ensino Médio	193 (54,7%)	118 (63,4%)	38 (58,5%)	37 (36,3%)
Ensino Superior	34 (9,6%)	27 (14,5%)	4 (6,2%)	3 (2,9%)

Média de idade analisada pelo teste de comparação de média Anova *One-Way*. Dados em formato de proporção avaliados através do teste do *qui*-quadrado e exato de Fisher. \* $p < 0,05$ . Variável idade expressa em média e desvio padrão, analisada pelo teste ANOVA.

No que concerne aos dados de estilo de vida e vida sexual das participantes (Tabela 2), 73,9% afirmaram não fumar e 53,8% não ingerir bebidas alcóolicas, ambas variáveis significativas quando comparadas entre os grupos ( $p < 0,05$ ). 64,9% das mulheres referiram a primeira menstruação com idade superior a 12 anos, e 63,2% tiveram o primeiro coito com idade superior a 15 anos, também variáveis

significativas quando comparadas entre os grupos ( $p < 0.05$ ). Ademais, 70,3% e 78,5% das participantes possuíam o número de gestações e de filhos, respectivamente, inferior ou igual a 3, resultado estatisticamente significativo entre os grupos ( $p < 0.05$ ). 60,1% das mulheres afirmaram utilizar contraceptivo, enquanto 71,4% não utilizavam camisinha, ambos diferentes estatisticamente ( $p < 0.05$ ) na comparação intergrupos.

Aproximadamente 40% das participantes referiram não ter tido IST prévia, contudo, chama atenção o fato de que quase 70% das mulheres pertencentes ao grupo de idade fértil relataram ter tido algum tipo de IST, somando-se ao fato de que a maior parte das mulheres deste grupo não possui parceiro fixo, com aproximadamente 60% das participantes sem utilizar preservativo, além de 80% delas não ter realizado exame o exame preventivo. Outro fato a ser observado, é que a maior porcentagem de HR-HPV (16,1%), foram encontradas em participantes deste grupo, valor bem acima do notado em mulheres pertencentes ao grupo de menopausa (2%). Ambas as variáveis, IST prévia e HPV foram estatisticamente significativas.

**Tabela 2** - Dados de estilo de vida e vida sexual de participantes estratificadas pela fase reprodutiva. (N = 353).

Variáveis	Total (353)	Idade Fértil (186)	Climatério (65)	Menopausa (102)
<b>Tabagismo*</b>				
Não	261 (73,9%)	143 (76,9%)	55 (48,1%)	63 (61,8%)
Sim	92 (26,1%)	43 (23,1%)	10 (15,4%)	39 (38,2%)
<b>Etilismo*</b>				
Não	190 (53,8%)	83 (44,6%)	38 (58,5%)	69 (67,6%)
Sim	163 (46,2%)	103 (55,4%)	27 (41,5%)	33 (32,4%)
<b>Idade da Menarca*</b>				
≤12 anos	124 (35,1%)	84 (45,2%)	17 (26,2%)	23 (35,8%)
> 12 anos	229 (64,9%)	102 (54,8%)	48 (73,8%)	79 (77,5%)
<b>Idade do 1º Coito*</b>				
≤15 anos	130 (36,8%)	85 (45,7%)	21 (32,3%)	24 (23,5%)
> 15 anos	223 (63,2%)	101 (54,3%)	44 (67,7%)	78 (76,5%)
<b>Número de Gestações*</b>				
≤ 3	248 (70,3%)	162 (87,1%)	43 (66,2%)	43 (42,2%)
>3	105 (29,7%)	24 (12,9%)	22 (33,8%)	59 (57,8%)
<b>Número de Filhos*</b>				
≤ 3	277 (78,5%)	171 (91,9%)	53 (81,5%)	53 (52%)
>3	76 (21,5%)	15 (8,1%)	12 (18,5%)	49 (48%)
<b>Número de Parceiros</b>				
≤ 3	223 (63,2%)	111 (59,7%)	40 (61,5%)	72 (70,6%)
>3	130 (36,8%)	75 (40,3%)	25 (38,5%)	30 (29,4%)
<b>Uso de contraceptivo*</b>				
Não	141 (39,9%)	50 (26,9%)	27 (41,5%)	64 (62,7%)
Sim	212 (60,1%)	136 (73,1%)	38 (58,5%)	38 (37,3%)

<b>Uso de Camisinha*</b>				
<b>Não</b>	252 (71,4%)	104 (55,9%)	58 (89,2%)	90 (88,2%)
<b>Sim</b>	101 (28,6%)	82 (44,1%)	7 (10,8%)	12 (11,8%)
<b>IST prévia*</b>				
<b>Não</b>	214 (60,6%)	56 (30,1%)	64 (98,5%)	94 (92,2%)
<b>Sim</b>	139 (39,4%)	130 (69,9%)	1 (1,5%)	8 (7,8%)
<b>Já havia realizado preventivo</b>				
<b>Não</b>	282 (79,9%)	152 (81,7%)	52 (80%)	78 (76,5%)
<b>Sim</b>	71 (20,1%)	34 (18,3%)	13 (20%)	24 (23,5%)
<b>HPV*</b>				
<b>Baixo Risco</b>	22 (6,2%)	9 (8,8%)	4 (6,2%)	9 (8,8%)
<b>Alto Risco</b>	42 (11,9%)	30 (16,1%)	10 (15,4%)	2 (2%)
<b>Intermediário</b>	34 (9,6%)	15 (8,1%)	6 (9,2%)	13 (12,7%)
<b>Indeterminado</b>	113 (32%)	51 (27,4%)	19 (29,2%)	43 (42,2%)
<b>Negativo</b>	142 (40,2%)	81 (43,5%)	26 (40%)	35 (34,3%)

Dados em formato de proporção avaliados através do teste do *qui*-quadrado e exato de Fisher.  
\* $p < 0.05$ . IST = Infecção sexualmente transmissível. HPV = Papilomavírus Humano.

A tabela 3 demonstra os resultados das análises citológicas das participantes, evidenciando que mais de 97% dos esfregaços cervicais não apresentaram alterações sugestivas para infecção por HPV, sem apresentar significância entre os grupos.

A bactéria *Gardnerella vaginalis* estava ausente em 69,7% das amostras, porém, ao ser analisada quanto a diferença entre os três grupos, apresentou significância estatística ( $p < 0.05$ ). Em relação à infecção por *Candida sp.*, 78,5% dos esfregaços não foram reagentes, assim como 97,2% das amostras não apresentaram casos de *Trichomonas vaginalis*. No que se refere as atipias observadas, 93% das pacientes não possuíam lesão (Tabela 3).

**Tabela 3** - Dados de análises citológicas de esfregaços das participantes estratificadas por fase de reprodução (N=353).

	<b>Total (353)</b>	<b>Idade Fértil (186)</b>	<b>Climatério (65)</b>	<b>Menopausa (102)</b>
<b>HPV</b>				
<b>Não</b>	343 (97,2%)	180 (96,8%)	63 (96,9%)	100 (98%)
<b>Sim</b>	10 (2,8%)	6 (3,2%)	2 (3,1%)	2 (2%)
<b><i>Gardnerella sp.</i>*</b>				
<b>Não</b>	246 (69,7%)	109 (58,6%)	45 (69,2%)	92 (90,2%)
<b>Sim</b>	107 (30,3%)	77 (41,4%)	20 (30,8%)	10 (9,8%)
<b><i>Candida sp.</i></b>				
<b>Não</b>	277 (78,5%)	145 (78%)	50 (76,9%)	82 (80,4%)
<b>Sim</b>	76 (21,5%)	41 (22%)	15 (23,1%)	20 (19,6%)
<b><i>Trichomonas vaginalis</i></b>				
<b>Não</b>	343 (97,2%)	179 (96,2%)	62 (95,4%)	102 (100%)
<b>Sim</b>	10 (2,8%)	7 (3,8%)	3 (4,6%)	0 (0%)

<b>Atipias Celulares</b>				
<b>ASC-H</b>	6 (1,7%)	4 (2,15%)	0 (0%)	2 (1,96%)
<b>ASC-US</b>	10 (2,8%)	6 (3,22%)	2 (3,08%)	2 (1,96%)
<b>HSIL</b>	1 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,98%)
<b>LSIL</b>	8 (2,3%)	5 (2,69%)	2 (3,08%)	1 (0,98%)
<b>Sem Lesão</b>	328 (93%)	171 (91,94%)	61 (93,84%)	96 (94,12%)

Dados em formato de proporção avaliados através do teste do *qui*-quadrado e exato de fisher. \* $p < 0.05$ . HPV = Papilomavírus Humano; ASC-H = *Atypical squamous cell of undetermined significance*; ASC-US = *Atypical squamous cells of undetermined significance*; HSIL = *High-Grade squamous intraepithelial lesion*; LSIL = *Low-Risk Squamous Intraepithelial Lesion*.

A avaliação estatística inicial utilizando a análise univariada através dos testes do *Qui*-quadrado ou Exato de Fisher, demonstrou que as variáveis: renda, escolaridade, tabagismo, etilismo, número de gestações, uso de contraceptivos, uso de camisinha, presença de infecção sexualmente transmissível, infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) e infecção por *Gardnerella vaginalis* apresentaram significância estatística ( $p < 0.05$ ) entre os grupos. Logo, tais variáveis foram incluídas em blocos no modelo de regressão logística multinomial. O modelo de regressão logística multinomial foi composto pela variável dependente contendo três categorias (Idade fértil, Climatério e Menopausa), a menopausa foi considerada a categoria de referência (de comparação) para o modelo.

O bloco 1 foi composto pelas variáveis significativas na tabela 1 (renda e escolaridade). Após a regressão, foi possível verificar que ambas as variáveis foram significativas ( $p < 0.05$  pelo teste de Wald). O bloco 2 foi formado com as variáveis significativas da tabela 2 (tabagismo, etilismo, idade da menarca, idade do primeiro coito, número de gestações, número de filhos, uso de contraceptivo, uso de camisinha, IST e HPV). Somente as variáveis tabagismo, etilismo, número de gestações, uso de contraceptivo, uso de camisinha, IST e HPV apresentaram significância estatística ( $p < 0.05$ ) pela estatística de Wald. O bloco 3 foi composto pela variável significativa da tabela 3 (Infecção por *Gadnerella sp.*), que manteve significância após regressão ( $p < 0.05$  pelo teste de Wald) (Tabela 4).

Após a análise em blocos, as variáveis significativas nos três blocos foram incluídas em um só bloco de regressão logística multinomial, compondo o modelo final de regressão (Tabela 4). Neste foi possível constatar que o modelo apresentou significância estatística [Log da Verossimilhança=334,295;  $X^2$  (32 graus de liberdade)



=353,040;  $p < 0.00$ ]. Assim, ao comparar o grupo na fase de reprodução fértil com o grupo na menopausa, verificou-se que participantes sem renda e com renda inferior a um salário-mínimo, possuem 9,532 (IC95% 2,890-31,442;  $p < 0.000$ ) e 2,616 (IC95% 1,020-6,712;  $p = 0,045$ ) mais chance, respectivamente, de pertencerem a categoria idade fértil do que à menopausa. Da mesma forma, ser analfabeto e possuir ensino fundamental completo e incompleto como nível de escolaridade diminui em 0,010 (IC95% 0,000-0,697;  $p < 0,05$ ) e 0,132 (IC95% 0,021-0,819;  $p < 0,05$ ), respectivamente, a chance de pertencimento ao grupo idade fértil.

O tabagismo também influenciou, visto que não fumar possui 3,310 (IC95% 1,176-9,310;  $p < 0,05$ ) mais chance de pertencerem à categoria idade fértil quando em comparação com a menopausa. O número de gestações foi outra variável significativa na análise de regressão, possuir número de gestações inferior ou igual a 3 tem 5,212 (IC95% 1,928-14,091;  $p < 0,05$ ) mais chances de pertencer a categoria idade fértil quando comparado à menopausa. O uso da camisinha diminuiu em 0,314 vezes (IC95% 0,115-0,857;  $p < 0,05$ ) a chance de pertencimento ao grupo com idade fértil em comparação às participantes na menopausa.

A ausência de IST prévia diminui em 0,019 (IC95% 0,006-0,063;  $p < 0,05$ ) a chance de pertencer a idade fértil em relação à menopausa. Possuir HPV de alto risco aumenta em 7,389 (IC95% 1,114-49,018;  $p < 0,05$ ) vezes a chance de pertencer ao grupo idade fértil em relação à menopausa, e não possuir infecção por *Gardnerella sp.* diminui em 0,102 (IC95% 0,034-0,306;  $p < 0,05$ ) a chance de pertencer ao grupo idade fértil (Tabela 4).

No climatério quando comparado a menopausa, o tabagismo demonstrou ser uma variável que influencia. Não fumar aumenta em 5,336 (IC95% 2,033-14,003;  $p < 0,05$ ) a chance de pertencer ao climatério em comparação à menopausa, assim como não usar contraceptivo diminuiu em 0,437 (IC95% 0,204-0,938;  $p < 0,05$ ) a chance de pertencer ao grupo climatério. As participantes com HR-HPV possuem 8,123 (IC95% 1,329-49,660;  $p < 0,05$ ) mais chance de pertencer ao climatério do que à menopausa (Tabela 4).

**Tabela 4.** Análise multivariada utilizando a regressão logística nominal.

<b>Fases de Reprodução</b>			
<i>Idade Fértil</i>			
<b>Variáveis</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>P-valor</b>
<b>Renda</b>			
Sem Renda	9,53	2,89-31,44	<b>0,000</b>
< 1 Salário Mínimo	2,62	1,02-6,71	<b>0,045</b>
1 a 3 Salários Mínimos	*	*	*
<b>Escolaridade</b>			
Analfabeta	0,01	0,00-0,70	<b>0,033</b>
Ensino Fundamental	0,13	0,02-0,82	<b>0,030</b>
Ensino Médio	0,38	0,06-2,15	0,273
Ensino Superior	*	*	*
<b>Tabagismo</b>			
Não	3,31	1,17-9,31	<b>0,023</b>
Sim	*	*	*
<b>Etilismo</b>			
Não	0,45	0,19-1,05	0,066
Sim	*	*	*
<b>Número de Gestações</b>			
≤ 3	5,21	1,93-14,09	<b>0,001</b>
>3	*	*	*
<b>Uso de contraceptivo</b>			
Não	0,60	0,25-1,41	0,239
Sim	*	*	*
<b>Uso de Camisinha</b>			
Não	0,31	0,11-0,86	<b>0,024</b>
Sim	*	*	*
<b>IST prévia</b>			
Não	0,02	0,06-0,06	<b>0,000</b>
Sim	*	*	*
<b>HPV</b>			
Baixo Risco	0,12	0,02-0,81	<b>0,029</b>
Alto Risco	7,39	1,11-49,02	<b>0,038</b>
Intermediário	0,49	0,11-2,25	0,359
Indeterminado	0,69	0,27-1,75	0,436
Negativa	*	*	*
<b>Gardnerella sp.</b>			
Não	0,01	0,00-0,70	<b>0,000</b>
Sim	*	*	*
<i>Climatério</i>			
<b>Variáveis</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>P-valor</b>
<b>Renda</b>			
Sem Renda	1,48	0,46-4,52	0,525
< 1 Salário Mínimo	2,29	0,96-5,07	0,062
1 a 3 Salários Mínimos	*	*	*
<b>Escolaridade</b>			
Analfabeta	*	*	*
Ensino Fundamental	0,28	0,04-1,79	0,179
Ensino Médio	0,39	0,06-2,41	0,062
Ensino Superior	*	*	*
<b>Tabagismo</b>			
Não	5,37	2,03-14,00	<b>0,001</b>
Sim	*	*	*
<b>Etilismo</b>			
Não	0,62	0,28-1,36	0,231
Sim	*	*	*

<b>Número de Gestações</b>			
≤ 3	1,87	0,83-4,19	0,129
>3	*	*	*
<b>Uso de contraceptivo</b>			
Não	0,48	0,20-0,94	<b>0,034</b>
Sim	*	*	*
<b>Uso de Camisinha</b>			
Não	3,06	0,97-9,66	<b>0,056</b>
Sim	*	*	*
<b>IST prévia</b>			
Não	5,56	0,60-51,08	0,129
Sim	*	*	*
<b>HPV</b>			
Baixo Risco	0,41	0,10-1,78	0,236
Alto Risco	8,12	1,33-49,66	<b>0,023</b>
Intermediário	0,76	0,20-2,85	0,689
Indeterminado	0,53	0,23-1,26	0,154
Negativa	*	*	*
<b><i>Gardnerella sp.</i></b>			
Não	0,19	0,06-0,54	0,355
Sim	*	*	*

\*categoria de referência na análise das variáveis.

## 6. DISCUSSÃO

A infecção pelo HPV é considerada um grave problema de saúde pública mundial, em virtude de sua forte associação com o desenvolvimento de cânceres anogenitais e orofaríngeos, comprometendo a qualidade de vida dos indivíduos afetados em seus mais amplos espectros. O presente estudo, realizado no município de São Luís – MA, contou com elevado quantitativo de mulheres, usuárias do programa de Saúde da Mulher, das Unidades Básicas de Saúde do município.

As participantes da pesquisa tiveram média de idade de 39 anos aproximadamente, com maior parte se declarando parda, sem parceiro fixo, com renda média de até três salários-mínimos e com apenas o ensino médio.

As mulheres na menopausa apresentavam menor escolaridade, maior grau de analfabetismo e/ou poucos anos de estudo (apenas ensino fundamental) quando comparado com os demais grupos. Entretanto, as mulheres em idade fértil tiveram maior tempo de estudo, e também a maior taxa de acesso ao ensino superior dos três grupos, reflexo das mudanças comportamentais encontradas na população brasileira, em que o brasileiro passa cada vez mais tempo dentro do ambiente escolar. Reflexo disto é a redução da taxa de analfabetismo da população maranhense, que caiu de 7,3% em 2000 para 4,7% em 2010 (BRASIL, 2021).

Helene (2012) ressalta sobre a evolução da escolaridade da população brasileira, mostrando que os avanços assim como também os entraves, são marcados por diversos fatores principalmente históricos, como o período da ditadura militar, quando ocorreu uma estagnação no número de usuários dos sistemas escolares. Já o acesso ao ensino superior, e conseqüentemente mais anos de estudos, é uma mudança observada em nossa história contemporânea, conseqüência da multiplicação de Instituições de Ensino Superior no país, com ênfase nas instituições privadas, e também programas de incentivo, além do avanço da Educação à Distância (EaD), facilitando o acesso de estudantes ao ensino superior (QUEIROZ *et al.*, 2013).

Em relação aos hábitos comportamentais, estilos de vida e comportamento sexual, pouco mais de 25% das participantes referiram serem tabagistas e mais de

50% delas relataram ingerir bebidas alcoólicas. Chama atenção o fato de que o maior número de fumantes foi observado em mulheres no grupo da menopausa, hábito amplamente difundido na sociedade de outrora. Conforme o passar dos anos, estes hábitos foram sendo alterados após a comprovação dos efeitos prejudiciais do tabaco sobre o organismo. O INCA, em seu inquérito nacional, observou queda expressiva do número de fumantes no Brasil, com mulheres fumantes correspondendo a menos de 10% da população brasileira (BRASIL, 2021).

Um achado considerável de nossa pesquisa relacionado ao tabagismo, foi que mulheres em idade fértil apresentam uma taxa de tabagismo superior às mulheres climatéricas. Barros e colaboradores (2011), apontam que o Brasil apresenta um maior declínio da prevalência de fumo entre homens do que entre mulheres, sendo que mulheres jovens vêm apresentando um crescimento maior que os homens da mesma faixa etária. Este fato pode estar associado às questões inerentes da idade, quando o jovem tenta reproduzir um comportamento de grupo na intenção de ser inserido naquele nicho social (DOUBENI *et al.*, 2008).

Nesta pesquisa, as mulheres em idade fértil foram as que mais referiram consumir bebidas alcólicas. Fato semelhante foi observado por Moura, em 2011, em seu estudo sobre o consumo de bebidas alcólicas na população brasileira. Este autor observou um pico do consumo de álcool entre os jovens e adultos jovens até os 44 anos de idade, com uma fase de declínio a partir deste período, com aproximadamente 20% de usuários com idade entre 65 anos ou mais. O grau de escolaridade também possui influência sobre o consumo de álcool, sendo diretamente proporcional ao nível educacional, semelhante ao observado em nossa pesquisa, com mulheres em idade fértil apresentando maior tempo de estudo e maior consumo de álcool (MOURA; MALTA, 2011).

A menarca é um dos mais importantes marcadores de maturação sexual de uma mulher, podendo sofrer influência de fatores ambientais e genéticos (TAVARES *et al.*, 2000). Os resultados obtidos em nossa pesquisa são semelhantes a outros achados na literatura. Roman e colaboradores (2009), realizou uma pesquisa que objetivava avaliar a idade da menarca e antropometria em meninas segundo seu nível socioeconômicos, observando diferença significativa entre os grupos

estudados, mas com idade média de menarca dentro dos 12 anos (AMORIM *et al.*, 2017). Tavares (2000) realizou uma pesquisa com o objetivo de determinar os percentis de idade mediana da menarca e a amplitude entre os extremos, correlacionado com as condições socioeconômicas. A idade média de menarca também foi de 12 anos, e com meninas em condições socioeconômicas inferiores tiveram um discreto atraso quando comparada com meninas em melhores condições socioeconômicas.

Estudos mais recentes, como o de Barros e colaboradores (2019), que tinha como objetivo associar a idade da menarca com o estado nutricional, apontou que a média de idade encontrada na sua amostra foi de 11,7 anos. Apesar de nossa pesquisa apresentar um quantitativo superior de participantes com idade de menarca superior aos 12 anos, cabe destacar a mudança que foi ocorrendo entre os grupos, em que mais de 75% das mulheres na menopausa tiveram seu primeiro ciclo menstrual depois dos 12 anos, enquanto aproximadamente 55% das mulheres em idade fértil tiveram seu primeiro ciclo menstrual após os 12 anos.

Em relação ao início da atividade sexual, grande parte das participantes referiu ter tido o primeiro coito após os 15 anos de idade. O achado em nossa pesquisa é semelhante a outros estudos encontrados na literatura. Maranhão (2017), em seu estudo com jovens de uma capital nordestina observou que mais da metade de sua amostra teve sua primeira relação sexual com 15 anos ou menos. Amorim (2009) realizou um estudo para avaliar os fatores de risco para gravidez na adolescência em mulheres da Paraíba, sendo observado que a maioria das entrevistadas tiveram sua primeira relação sexual após os 15 anos. Chama atenção neste estudo, e em nossa pesquisa, que o número de participantes que tiveram sua primeira relação sexual antes dos 15 anos é maior em mulheres em idade fértil, podendo se considerar um reflexo das mudanças comportamentais observadas em nossa sociedade.

Em nosso estudo, mulheres pertencentes ao grupo da menopausa apresentaram os maiores números de gestação, assim como também maior número de filhos, principalmente quando comparadas com as mulheres em idade fértil. Cavalcante (2017), realizou um estudo de base populacional, que buscou identificar

o número de gestações apresentados pelas puérperas participantes da pesquisa, contudo adotaram classificação distinta. Esta pesquisa apontou resultados semelhantes entre seus grupos, com mulheres que tiveram apenas um filho e entre aquelas que tiveram entre 2 e 4, o que difere dos achados de nossa pesquisa. Cabe ressaltar aqui que este estudo foi conduzido após o parto, diferente de nossa pesquisa que não incluiu puérperas em sua amostra.

Grande parte das participantes desta pesquisa referiram ter tido três ou menos parceiros ao longo da vida. Macedo (2017), em seu estudo encontrou resultados distintos, com mais de 90% de sua amostra tendo entre 1 e 2 parceiros sexuais, mas dentro de um período de 12 meses. A maior parte das participantes desta pesquisa referiu utilizar algum método contraceptivo, contudo a utilização de preservativo apresentou baixa utilização entre as participantes. Oliveira e colaboradores (2020), tiveram resultados semelhantes aos encontrados em nossa pesquisa, em que 35% das entrevistadas não utilizavam nenhum método contraceptivo, sendo o coito interrompido e preservativos os meios mais utilizados.

A maior parte das participantes referiu não ter tido alguma IST prévia, havendo diferença importante entre os grupos, visto que maioria absoluta de mulheres em menopausa e no climatério referiram nunca ter tido IST prévia, enquanto 70% das participantes do grupo de idade fértil relataram algum tipo de infecção. Comparando os resultados obtidos nesta pesquisa com o estudo de Luppi e colaboradores (2011), é possível notar resultados semelhantes aos achados em nossa pesquisa, com mulheres jovens apresentando maior percentual de exames positivos quando comparado com mulheres de faixa etária mais avançadas. Dias e colaboradores (2021) também apresentou resultados semelhantes ao de nossa pesquisa, com mulheres mais jovens, entre 14 e 24 anos, apresentando maior percentual de IST.

Nossa pesquisa observou baixa adesão de realização do exame preventivo, com apenas 20% das participantes tendo realizado o exame alguma vez na vida, sem haver diferença entre os grupos. Tal fato pode estar associado a fatores sociais, como o baixo nível educacional apresentado pelas participantes, a ineficiência das políticas públicas de saúde em informar sobre a importância da realização do exame

e sua periodicidade para manutenção da saúde, e a dificuldade de acesso aos serviços de saúde enfrentados pela população, principalmente àquelas de baixa renda. Cabe mencionar também, um importante viés observado em nossa pesquisa, considerando que a maioria das participantes não utilizava preservativos, não realizaram o acompanhamento médico periódico e, nos grupos de climatério e menopausa, ainda apresentaram baixos índices de IST.

Silva (2020), realizou estudo que objetivava identificar os fatores para a não realização do exame preventivo, identificando elevada aderência por parte das usuárias. Dentre os fatores elencados para a não realização, destaca-se o constrangimento, medo, dificuldade na marcação do exame, não julgar necessário a realização do mesmo e não ter tido orientação adequada para a realização. Silva *et al.* (2018) também realizou estudo a fim de identificar os fatores para a não realização do exame preventivo em mulheres entre 40 e 65 anos, também com elevada adesão à realização do preventivo. Dentre os fatores relatados para a não realização, a vergonha e o medo foram os mais prevalentes.

Tiensoli *et al.* (2018) realizou um estudo abrangendo as diversas regiões do país quanto a não realização do exame preventivo por meio do Sistema de Vigilância por Inquérito Telefônico. A partir dos dados obtidos por este estudo, ficou observado que a maior parte das mulheres com idade  $\geq 35$  anos já realizou o exame pelo menos uma vez na vida, mas cabe ressaltar que pertencer a região nordeste, centro-oeste e norte, possuir menor grau de escolaridade e não ter companheiro apresentava correlação positiva para a não realização do preventivo.

Em relação à presença do DNA-HPV, a maior parte das participantes apresentou resultado não reagente para HR-HPV, com 12% de amostra reagente, sendo observada diferença importante entre os grupos, pois mulheres na menopausa apresentaram menor quantitativo de participantes infectadas por HR-HPV, ocorrendo o oposto em mulheres de idade fértil. Meneses (2021), em sua pesquisa com mulheres baianas, obteve resultados semelhantes aos encontrados em nossa pesquisa, com grande quantidade de exames não reagentes para HPV, e dentre os reagentes, o mais observado foi o tipo 16 e 18. Mafetoni *et al.* (2019), realizaram estudo para detecção e genotipagem de HPV em mulheres soropositivas



no estado de Santa Catarina, com resultado destoante ao de nossa pesquisa, havendo predomínio do HPV de alto risco.

A análise citológica mostrou um pequeno quantitativo de mulheres com resultado sugestivo para infecção pelo HPV, com porcentagens semelhantes nos três grupos estudados. Oliveira (2017), em seu estudo, observou que na análise citológica também foram identificados um pequeno quantitativo de amostras reagentes para o HPV, contudo, após a realização da PCR, foi observado a presença do DNA viral em 55% das participantes. Rama *et al.* (2008) em seu estudo com 2300 mulheres, também observou insignificante alteração na análise citológica, correspondendo a pouco mais de 10% da amostra total. Contudo, ao se realizar a detecção do DNA de HPVs de alto risco, estes foram encontrados em 17,8% da amostra total.

A presença de *Gardnerella sp.* foi analisada por meio da análise citológica, com diferença considerável entre os grupos, com as mulheres em menopausa apresentando as menores taxas de infecção. Bonfati e Gonçalves (2010), realizaram estudo com amostra cervical de gestantes, observando que a maioria não apresentou alterações de flora bacteriana, mas as amostras alteradas tiveram predomínio de *Gardnerella sp.*, seguido por *Candida sp.* e *Trichomonas vaginalis*. Santana (2021), em seu estudo com mulheres do Estado do Amapá, obteve resultados semelhantes ao de nossa pesquisa, com predomínio de infecção por *Gardnerella sp.* em mulheres adultas jovens, em sua idade fértil, e menor taxa de infecção em mulheres no período da menopausa.

Infecção por *Candida sp.* e *Trichomonas vaginalis*, apresentaram baixos casos reagentes, sem significantes intergrupos. Os resultados desta pesquisa são coerentes com outros achados na literatura, como o estudo de Bonfati e Gonçalves (2010), em que as infecções por *Candida sp.* representou menos de 15% das infecções analisadas, o mesmo valendo para *Trichomonas vaginalis*, correspondendo a menos de 3% das infecções encontradas. Calil (2018), em seu estudo sobre análise de componentes microbiológicos do colo uterino encontrou resultados parecidos aos achados de nossa pesquisa, desde a infecção por

*Gardnerella sp.*, a *Candida sp.* e *Trichomonas vaginalis*, com a primeira representando maior quantitativo e a última um menor quantitativo de infecções.

Terres e colaboradores (2009), em seu estudo no município de Curitiba, com amostras cervicais de mulheres de 14 a 84 anos, encontraram resultado semelhante ao de nossa pesquisa, com menos de 10% da amostra total infectada por *Gardnerella sp.*, e menos de 2% por *Candida sp.* e *Trichomonas vaginalis*. Rocha, Pereira e Carneiro (2018), em seu estudo com mulheres do município de Belém – PA, também realizou o perfil citopatológico das participantes, apresentando resultados semelhantes aos obtidos em nossa pesquisa, com maior prevalência de infecção por *Gardnerella sp.*, seguidos por *Candida sp.* e *Trichomonas vaginalis*.

A maioria expressiva das participantes não apresentou nenhum tipo de atipia celular, sem diferença significativa entre os grupos. As alterações mais observadas foi a ASC-US, caracterizando células atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas; e a LSIL, encontrada em apenas 8 participantes, ambas mais prevalentes em mulheres de idade fértil e menos em mulheres na menopausa. O estudo de Rocha, Pereira e Carneiro (2018), com mulheres do município de Belém, apresentou um pouco mais de 5% de anormalidades por meio da citopatologia, com forte predomínio de ASC-US, e LSIL correspondendo com a menos de 2% do total de exames analisados.

## 7. CONCLUSÃO

A partir da realização desta pesquisa foram obtidas consideráveis informações acerca de características sociodemográficas e comportamentais de mulheres atendidas neste estudo, além de identificar baixa prevalência de infecção pelo HPV nos grupos analisados, ressaltando que mulheres em idade fértil apresentaram a maior porcentagem de infecção pelo HPV de alto risco, além de ter sido o grupo com maior taxa de IST prévia e não realização de exame preventivo.

Torna-se cada vez mais necessário o aprimoramento de estratégias que estimule e favoreçam o acesso de mulheres ao exame preventivo, além da adoção de medidas de acompanhamento contínuo de mulheres a fim de detectar lesões cervicais precocemente, possibilitando o tratamento adequado. Outras pesquisas também são necessárias, considerando a relevância clínica das lesões associadas ao HPV.

## REFERENCIAS

ABREU, A. L. P. *et al.* Association of human papillomavirus, Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis co-infections o. **American Journal Of Cancer Research**, Maryland, v. 6, n. 6, p. 1371-1383. 2016.

AMORIM, A. T. *et al.* Co-infection of sexually transmitted pathogens and Human Papillomavirus in cervical samples of women of Brazil. **Bmc Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 1-12. 2017.

AMORIM, M. M. R. *et al.* Fatores de risco para a gravidez na adolescência em uma maternidade-escola da Paraíba: estudo caso-controle. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.31, n. 8, p. 404-410. 2009.

ANDERSEN, B. *et al.* HPV-prevalence in elderly women in Denmark. **Gynecologic Oncology**, v. 154, n. 1, p. 118-123. 2019.

AWUA, A. K. *et al.* Unique LCR variations among lineages of HPV16, 18 and 45 isolates from women with normal cervical cytology in Ghana. **Virology Journal**, v. 14, n. 1, p. 1–10. 2017.

BACON, J. L. The Menopausal Transition. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 44, n. 2, p. 285–296. 2017.

BARROS, A. J. D. *et al.* Tabagismo no Brasil: desigualdades regionais e prevalência segundo características ocupacionais. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 9, p. 3707-3716, 2011.

BARROS, B. S. *et al.* ERICA: age at menarche and its association with nutritional status. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 95, n. 1, p. 106-111. 2019.

BLÜMEL, J. E. *et al.* Menopause or climacteric, just a semantic discussion or has it clinical implications? **Climacteric**, v. 17, n. 3, p. 235-241. 2013.

BONFANTI, G.; GONÇALVES, T. L. Prevalência de *Gardnerella vaginalis*, *Candida spp.* e *Trichomonas vaginalis* em exames citopatológicos de gestantes atendidas no Hospital Universitário de Santa Maria -RS. **Saúde (Santa Maria)**, v. 36, n. 1, p. 37-45. 2011.

BOUVATTIER, C; PIENKOWSKI, C. **Early Puberty**: latest findings, diagnosis, treatment, long-term outcome. Paris: Springer, 2016. 88 p.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Governo Federal. **IBGE Cidades**. 2021. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/>. Acesso em: 03 abr. 2021.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde. **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Serviço de Educação e Informação Técnico-Científica, 2019. 122 p.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde. **Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais**. 3. ed. Rio de Janeiro: Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância, 2012.

- BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. **Observatório da Política Nacional de controle de tabaco**: dados e número da prevalência do tabagismo. Dados e número da prevalência do tabagismo. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-prevalencia-tabagismo>. Acesso em: 26 set. 2021.
- BRIANTI, P.; FLAMMINEIS, E.; MERCURI, S. R. Review of HPV-related diseases and cancers. **New Microbiologica**, v. 40, n. 2, p. 80-85. 2016.
- BZHALAVA, D.; EKLUND, C.; DILLNER, J. International standardization and classification of human papillomavirus types. **Virology**, v. 476, p. 341-344. 2015.
- CALIL, L. N. *et al.* Análise comparativa de agentes microbiológicos do colo uterino em regiões do Rio Grande do Sul. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 41, n. 2, p. 479-489. 2018.
- CAVALCANTE, M. C. V. *et al.* Psychological distress and mother-child relationship: influence of life context on a population sample (BRISA) through the use of directed acyclic graphs (DAG). **Brazilian Journal of medical and biological research**, v. 54, n.1, p. 1-7. 2021.
- CROSBIE, E. J., *et al.* Human papillomavirus and cervical cancer. **The Lancet**, v. 382, p. 889-899. 2013.
- CUNHA, A. P. A. *et al.* Human papillomavirus and Its Association with Other Sexually Transmitted Coinfection among Sexually. **Interdisciplinary Perspectives On Infectious Diseases**, v. 2020, p. 1-8. 2020.
- DE LORENZI, D. R. S. *et al.* Qualidade de vida e fatores associados em mulheres climatéricas. **Acta Médica Portuguesa**, v. 22, p. 51-58. 2009.
- DIAS, J. A. *et al.* Infecções sexualmente transmissíveis em mulheres afrodescendentes de comunidades quilombolas no Brasil: prevalência e fatores associados. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 2, p. 1-13, 2021.
- DOUBENI, C. A. *et al.* Perceived Accessibility as a Predictor of Youth Smoking. **The Annals Of Family Medicine**, v. 6, n. 4, p. 323-330. 2008.
- FREITAS, I. C. M.; MORAES, S. A. Dependência de álcool e fatores associados em adultos residentes em Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2006: Projeto OBEDIARP. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 10, p. 2021-2031. 2011.
- HALE, G. E.; ROBERTSON, D. M.; BURGER, H. G. The perimenopausal woman: Endocrinology and management. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 142, p. 121-131. 2014.
- HARLOW, S. D. *et al.* Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 4, p. 1159-1168. 2012.
- HELENE, O. Evolução da escolaridade esperada no Brasil ao longo do século XX. **Educação e Pesquisa**, São Paulo, v. 38, n. 1, p. 197-215. 2012.

- LARROY, C. *et al.* Symptomatology and quality of life between two populations of climacteric women. **Archives Of Women'S Mental Health**, v. 23, n. 4, p. 517-525. 2019.
- LETO, M. G. P. *et al.* Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, p. 306-317. abr. 2011.
- LIU, S. H. *et al.* Obesity and Human Papillomavirus Infection in Perimenopausal Women. **Journal Of Infectious Diseases**, v. 208, n. 7, p. 1071-1080. 2013.
- LUPPI, C. G. *et al.* Diagnóstico precoce e os fatores associados às infecções sexualmente transmissíveis em mulheres atendidas na atenção primária. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 14, n. 3, p. 467-477. 2011.
- MACEDO, V. C. *et al.* Fatores de risco para sífilis em mulheres: estudo caso-controle. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, n. 78, p. 1-12. 2017.
- MACHADO, J. S. A.; PENNA, C. M. M. Female reproduction and health under the looks of women without children. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 20, p. 1-7. 2016.
- MAFETONI, R. M. **Detecção e genotipagem do HPV em amostras endocervicais de mulheres HIV soropositivas de Palhoça/SC**. 2019. 82 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.
- MANINI, I.; MONTOMOLI, E. Epidemiology and prevention of Human Papillomavirus. **Annali di Igiene Medicina Preventiva e di Comunità**, v. 30, n. 1, p. 28-32. 2018.
- MARANHÃO, T. A. *et al.* Repercussão da iniciação sexual na vida sexual e reprodutiva de jovens de capital do Nordeste brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 12, p. 4083-4094. 2017.
- MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 25, n. 7, p. 694-695. 1970.
- MARTINS, M. A. D. *et al.* Qualidade de vida em mulheres na pós-menopausa, usuárias e não usuárias de terapia hormonal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 4, p. 196-202. 2009.
- MENESES, C.; OCAMPOS, D. L.; TOLEDO, T. B. Estagiamento de Tanner: um estudo de confiabilidade entre o referido e o observado. **Adolescência & Saúde**, v. 5, n. 3, p. 54-57, out. 2008.
- MENESES, M. S. L. **Frequência do papilomavírus humano oncogênico em mulheres atendidas no centro de oncologia da Bahia (2018/2019)**. 2021. 80 f. Dissertação (Mestrado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) – Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2021.
- MINKIN, M. J. Menopause. **Obstetrics And Gynecology Clinics Of North America**, v. 46, n. 3, p. 501-514. 2019.

MOURA, E. C.; MALTA, D. C. Consumo de bebidas alcoólicas na população adulta brasileira: características sociodemográficas e tendência. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 14, n. 1, p. 61-70. 2011.

OLIVEIRA, G. R. *et al.* Human papillomavirus type distribution and HPV16 intratype diversity in southern Brazil in women with and without cervical lesions. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 7, p. 492-498. 2017.

ORSATTI, F. L. *et al.* Indicadores antropométricos e as doenças crônicas não transmissíveis em mulheres na pós-menopausa da região Sudeste do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 30, n. 4, p. 182-189. 2008.

QUEIROZ, F. C. B. P. *et al.* Transformações no ensino superior brasileiro: análise das Instituições Privadas de Ensino Superior no compasso com as políticas de Estado. **Avaliação e Políticas Públicas em Educação**, v. 21, n. 79, p. 349-370. 2013.

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

ROCHA, B. M. A.; PEREIRA, M. S. V.; CARNEIRO, J. Q. Terapias complementares: fitoterapia como opção terapêutica no climatério e menopausa. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v. 16, n. 1, p. 16-25. 2018.

ROCHA, B. M. A.; PEREIRA, M. S. V.; CARNEIRO, J. Q. Terapias complementares: fitoterapia como opção terapêutica no climatério e menopausa. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v. 16, n. 1, p. 16-25, 2018.

ROCHA, S. A. V. *et al.* Prevalence of smoking and reasons for continuing to smoke: a population-based study. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 45, n. 4, p. 1-7, 2019.

ROMAN, E. P. *et al.* Antropometria, maturação sexual e idade da menarca de acordo com o nível socioeconômico de meninas escolares de Cascavel (PR). **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 3, p. 317-321. 2009.

ROSA, M. I. da, *et al.* Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 5, p. 953-964. 2009.

ROSITCH, A. F. *et al.* The correlation between HPV positivity and abnormal cervical cytology differs by age among perimenopausal women. **Journal Of Lower Genital Tract Disease**, v. 17, n. 1, p. 37-47. 2014.

SANTANA, J. R. *et al.* Prevalência de Gardnerella vaginalis em mulheres atendidas em uma Unidade Básica de Saúde no município de Macapá- AP. **Revista PubSaúde**, v. 8, n. 5, p. 1-6. 2021.

SANTOS, G. R. B. **Estudo do Papilomavírus Humano (HPV) 18 e variantes associados ao câncer do colo do útero em usuária**. 2018. 137 f. Dissertação (Mestrado em Saúde do Adulto) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2018.

SILVA, C. F.F. *et al.* Determinantes da densidade mineral óssea na pós-menopausa. **Medicina**, v. 49, n. 1, p. 26-34. 2016.

- SILVA, D. C. B. **Fatores associados à não realização do exame preventivo do câncer do colo do útero em populações rurais ribeirinhas do Rio Negro, Manaus, Amazonas**. 2020. 97 f. Dissertação (Mestrado em Condições de Vida e Situações de Saúde na Amazônia) - Instituto Leônidas & Maria Deane – ILMD, Fundação Oswaldo Cruz, Manaus, 2020.
- SILVA, F. *et al.* Feminine fertility preservation – New challenges. **Acta Obstetrica e Ginecologica Portuguesa**, v. 9, n. 2, p. 154-157. 2015.
- SILVA, J. P. *et al.* Exame Papanicolau: fatores que influenciam a não realização do exame em mulheres de 40 a 65 anos. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 25, n. 2, p. 15-19. 2018.
- SIRACUSANO, S.; SILVESTRI, T.; CASOTTO, D. Sexually Transmitted Diseases: epidemiological and clinical aspects in adults. **Urologia Journal**, v. 81, n. 4, p. 200-208. 2014.
- SMOLA, S. Immunopathogenesis of HPV-Associated Cancers and Prospects for Immunotherapy. **Viruses**, v. 9, p. 1-16. 2017.
- SORPRESO, I. C. E. **Atenção integral à saúde da mulher na transição para menopausa e pós-menopausa**. 2010. Tese (Doutorado em Ginecologia) - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo. 2010.
- SOULES, M. R. *et al.* Executive summary: stages of reproductive aging workshop (straw). **Climacteric**, v. 4, n. 4, p. 267-272. 2001.
- SOULES, M. R. *et al.* Executive summary: stages of reproductive aging workshop (straw). **Climacteric**, v. 4, n. 4, p. 267-272. 2001.
- SUI, S. *et al.* Prognosis and related factors of HPV infections in postmenopausal Uyghur women. **Journal Of Obstetrics And Gynaecology**, v. 38, n. 7, p. 1010-1014. 2018.
- TAVARES, C. H. F. *et al.* Idade da menarca em escolares de uma comunidade rural do Sudeste do Brasil Age. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 3, p. 709-715. 2000.
- TAVARES, C. H. F. *et al.* Idade da menarca em escolares de uma comunidade rural do Sudeste do Brasil Age. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 3, p. 709-715. 2000.
- TERRES, A. F. *et al.* Análise dos resultados de exames preventivos e de rastreamento de câncer de colo do útero realizados em uma clínica ginecológica particular no município de Curitiba, PR. **Estudos de Biologia**, v. 31, n. 73/75, p. 103-109. 2009.
- TIENSOLI, S. D.; FELISBINO-MENDES, M. S.; VELASQUEZ-MELENDZ, G. Avaliação da não realização do exame Papanicolaou por meio do Sistema de Vigilância por inquérito telefônico. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 52, p. 1-5. 2018.
- URGNIANI, A. F. *et al.* Associação da idade da menarca com medidas antropométricas em escolares. **Revista Saúde e Desenvolvimento Humano**, Canoas, v. 8, n. 3, p. 25-30. 2020.



WENDLAND, E. M. *et al.* Prevalence of HPV infection among sexually active adolescents and young adults in Brazil: the pop-brazil study. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1-10. 2020.

## **APÊNDICE A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

### **ESTUDO: PAPILOMAVÍRUS HUMANO: PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS EM POPULAÇÕES EM CONDIÇÕES DE VULNERABILIDADE**

Prezado (a) Senhor (a),

Você está sendo convidado (a) a participar do estudo *Papilomavírus humano: prevalência e fatores associados em populações em condições de vulnerabilidade*, que pretende verificar através de exames laboratoriais, a presença (ou não) de papilomavírus humano (HPV) no seu organismo (corpo) e a associação com outros dados de sua saúde.

Para a pesquisa do HPV e outras infecções sexualmente transmissíveis (bactérias e protozoários) serão coletadas amostras da mucosa oral (boca), anal e genital (mulheres na vagina e homens no pênis), por profissionais (por ex.: médicos ou enfermeiras) treinados e com experiência, utilizando material estéril e descartável (material novo e que não foi e não será utilizado com outra pessoa). Esses procedimentos são indolores (sem dor), mas pode causar um pequeno incômodo no local, que é passageiro e não causará agravos a sua saúde (danos /não te deixará doente e nem com dor), pois será realizado de acordo com as normas (regras) em saúde, com cuidado e atenção. Se o (a) senhor (a) se sentir constrangido pode se negar a realizar o procedimento de coleta, sem qualquer problema, mas garantimos que tudo será realizado da forma mais respeitosa possível e com profissionalismo; além de garantirmos o sigilo absoluto (não comentar com qualquer pessoa ou divulgar seu nome/identificação e resultados dos exames) dos seus dados.

A coleta de amostra biológica (sangue) para dosagem de perfil glicídico (glicose/açúcar no sangue), lipídico (gordura no sangue), verificação de Hepatite, HIV e Sífilis também será realizada por profissionais treinados, com material estéril e descartável (material novo e que não foi e nem será utilizado por outra pessoa). Para realização da coleta de sangue necessita-se um jejum (sem comer) máximo de 12 horas. Por exemplo: se o exame será feito as 08:00 da manhã, o senhor (a) deverá parar de se alimentar (comer) as 20:00 h do dia anterior ao exame. O senhor (a) pode beber água de maneira normal e rotineira e usar seus medicamentos (remédios) de uso contínuo (de todos os dias). Após a coleta de sangue, por favor, o (a) senhor (a) deverá pressionar o local da coleta por no mínimo 3 minutos; além disso, evite flexionar (dobrar), não massageie o local e não carregue peso no braço em que foi feita a punção sanguínea (coleta de sangue). A punção sanguínea (coleta de sangue) pode causar um leve desconforto e raramente o aparecimento de hematomas (deixar o local roxo) que desaparecem em até 48 horas. Caso ocorra hematoma solicita-se que o (a) senhor (a) coloque compressas de gelo por 15 minutos nas primeiras horas após a coleta. Se achar necessário, pode-se colocar compressa morna para ajudar a eliminar o hematoma mais rapidamente. Porém, como este procedimento será realizado por profissional competente e experiente a probabilidade de esse fato ocorrer é mínima (muito pequena).

A determinação de HIV, vírus da hepatite e sífilis serão realizadas por testes laboratoriais remoto - TLR (exame que se faz através de um pequeno furo no dedo da mão e

coleta de uma gota de sangue) utilizando também material estéril e descartável (material novo e que não foi e nem será utilizado por outra pessoa). A punção capilar (furo no dedo da mão) é rápida e indolor não causando qualquer prejuízo (dano) para sua mobilidade física dos dedos ou das mãos (mexer mãos e dedos).

Também será verificado sua pressão arterial (após 3 minutos de descanso sentado) e seus parâmetros (dados) antropométricos para averiguar (ver) se o (a) senhor (a) está com excesso de peso (peso; altura; circunferência da cintura, do quadril e abdominal). O resultado de todos os exames será entregue ao (a) senhor (a) e eles configuram (são) sigilo (segredo) absoluto de identificação (os resultados dos exames juntamente com seu nome/identificação não serão divulgados de maneira nenhuma para qualquer pessoa).

Com sua participação, poderemos obter dados importantes sobre o vírus HPV e seus fatores associados, bem como melhorar o conhecimento sobre a distribuição da doença e estudar a possibilidade de novas formas de tratamento, profilaxia (vacina) e prevenção (campanhas e atendimento). Para o senhor (a) o benefício direto é fazer exames para verificar suas condições de saúde (pressão arterial, açúcar e gordura no sangue, entre outros) e se possui o vírus HPV e outras infecções sexualmente transmissíveis (doença passada por sexo), além de receber orientações em saúde.

O possível risco para você está ligado ao constrangimento ao responder os questionamentos, o qual será minimizado, uma vez que, será respeitada a decisão do (a) senhor (a) em não querer compartilhar (nos contar) seus dados pessoais e na coleta de amostra biológica. Na coleta de amostra biológica (sangue) há risco de sentir pequena dor ou incomodo local, mas serão tomadas as precauções para minimizar (diminuir) esse desconforto e eventual dor ou hematoma (roxo no local da coleta de sangue) local, como explicado acima. Para a coleta de amostra para pesquisa do HPV (anal, genital e oral) ela será realizada em local privativo na presença apenas do profissional (médico ou enfermeira) e de um integrante da pesquisa, de maneira respeitosa e respeitando sua integridade e saúde.

Sua autorização/participação deverá ser voluntária. Você não receberá nenhum valor em dinheiro ou outro tipo de premiação para fazer parte deste estudo. Também não haverá pagamento de despesas referentes ao seu deslocamento (transporte) para sua participação. Você poderá entrar em contato com a nossa equipe a qualquer momento para sanar (esclarecer) suas dúvidas. Sua colaboração será muito importante para nós. Mas, se quiser desistir a qualquer momento, isto não causará nenhum prejuízo a você. Você terá a garantia de sigilo e confidencialidade (segredo), através da codificação dos seus dados (seu nome será substituído por número e letras); assim em nenhum momento seu nome será divulgado. Também é seu direito retirar (desistir) o seu consentimento (sua participação) a qualquer momento, sem prejudicar ou afetar seu atendimento no sistema de saúde.

Este estudo não prevê agravos (danos ou causar doenças) a sua saúde, porém se isso acontecer (danos diretos ou indiretos, tardios ou imediatos) o (a) senhor (a) será ressarcido e terá direito a assistência integral gratuita, pelo tempo que for necessário, conforme Resolução CNS nº 466/2012. Para isso, basta entrar em contato com a equipe da pesquisa e você será

atendido e acompanhado a um serviço de saúde (custeado pelos pesquisadores) para avaliação, diagnóstico e tratamento (quando necessário).

Em caso de dúvidas, você poderá entrar em contato com a equipe de pesquisadores pelo telefone (98) 3272-8273 ou 981620919, durante o horário comercial: 08-12h e 14-18 h. Você poderá entrar em contato também com Comitê de Ética em Pesquisa - CEP do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão para tirar dúvidas a respeito de questões éticas. O Comitê de Ética em Pesquisa é um grupo não remunerado formado por diferentes profissionais e membros da sociedade que avaliam um estudo para julgar se ele é ético e garantir a proteção dos participantes garantindo sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. O CEP do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão está localizado na Rua Barão de Itapary, 227, quarto andar do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, Centro, São Luís - MA. CEP- 65.020-070. Telefone (98) 2109 1250. Horário de Funcionamento: 8 às 12 h e 14 às 17 h.

Se você decidir participar, você deverá assinar nos locais adequados deste documento e rubricar todas as páginas, isso irá representar o seu “Livre Consentimento em Participar deste Estudo” (sua aceitação). O pesquisador responsável ou membros da equipe de pesquisa também irão assinar o TCLE e rubricar todas as páginas. Este termo é elaborado em duas vias: uma via ficará com o pesquisador responsável e a outra via será do (a) senhor (a).

### **Consentimento em Participar:**

Eu, \_\_\_\_\_

li e entendi o objetivo deste estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Entendi que a minha participação é totalmente voluntária (por vontade própria) e que posso, a qualquer momento, me recusar a participar. Tive a oportunidade de esclarecer (tirar) minhas dúvidas. Entendi, ainda, que todos os resultados deste estudo serão utilizados para fins científicos (estudos), *sendo garantindo o sigilo e a confidencialidade de todas as minhas informações e dados coletados.*

Participante: \_\_\_\_\_

Pesquisador: \_\_\_\_\_

**Nome da Pesquisadora Responsável: Sally Monteiro**

**Telefone de contato: (98) 981620919**

**Comitê de Ética em Pesquisa – Hospital Universitário – UFMA**

Rua Barão de Itapary, 227, 4º andar, Centro. Telefone: 2109-1250

<p><b>Polpa Digital</b></p> <p>(se necessári</p>
--

## ANEXO A: Questionário Sociodemográfico

<b>DATA:</b>				<b>FICHA Nº:</b>	
<b>Nome:</b>				<b>Idade:</b>	
<b>Ocupação:</b>					
<b>Endereço:</b>					
<b>Cidade onde nasceu:</b>		<b>Telefone: (    )</b>			
<b>Data de nascimento:</b>					
<b>Cor/etnia:</b>	<input type="checkbox"/> Branco(a).	<input type="checkbox"/> Pardo(a)	<input type="checkbox"/> Preto(a).	<input type="checkbox"/> Amarelo(a)	<input type="checkbox"/> Indígena
<b>Qual seu estado civil?</b>					
<input type="checkbox"/> Solteiro(a) <input type="checkbox"/> Casado(a) <input type="checkbox"/> Separado(a) / divorciado(a) / desquitado(a) <input type="checkbox"/> Viúvo(a) <input type="checkbox"/> União estável					
<b>Qual a sua renda mensal:</b>					
<input type="checkbox"/> Programas Sociais					
<input type="checkbox"/> até ½ salário mínimo <input type="checkbox"/> entre ½ a 1 salário mínimo <input type="checkbox"/> sem renda					
<input type="checkbox"/> mais de 1 a 2 salários mínimos <input type="checkbox"/> mais de 3 salários mínimos					
<b>Qual a renda total de sua família, por mês:</b>					
<input type="checkbox"/> Programas Sociais					
<input type="checkbox"/> até ½ salário mínimo <input type="checkbox"/> entre ½ a 1 salário mínimo <input type="checkbox"/> sem renda					
<input type="checkbox"/> mais de 1 a 2 salários mínimos <input type="checkbox"/> mais de 3 salários mínimos					
<b>No total, quantas pessoas dependem economicamente desta renda familiar:</b>					
<input type="checkbox"/> pessoas					
<b>Escolaridade:</b>					
<input type="checkbox"/> analfabeto (a)					
<input type="checkbox"/> ensino fundamental <input type="checkbox"/> completo <input type="checkbox"/> incompleto					
<input type="checkbox"/> ensino médio <input type="checkbox"/> completo <input type="checkbox"/> incompleto					
<input type="checkbox"/> ensino superior <input type="checkbox"/> completo <input type="checkbox"/> incompleto					
<b>Tabagismo:</b> <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> ex-fumante <b>Nº cigarros/dia:</b>					
<b>Etilismo:</b> <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim. <b>Frequência:</b> <b>Tipo de bebida:</b>					
<b>Você já utilizou drogas ilícitas</b> <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim. <b>Qual?</b>					
<b>Se sim, iniciou com quantos anos?</b>					
<b>Você ainda utiliza algum tipo de droga ilícita</b> <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim .					
<b>Frequência:</b> <b>Qual?</b>					
<b>Refere alguma doença:</b> <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim .					
<b>Qual (is)?</b>					
<b>Se sim, utiliza algum medicamento?</b> <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim					
<b>Qual (is)?</b>					
<b>Quanto tempo de diagnóstico:</b>					
<b>Já fez alguma Terapia com Radiação?</b> <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim <b>Quando?</b> <b>Quanto Tempo?</b>					
<b>Idade da menarca:</b>				<b>Idade do 1º coito:</b>	

<b>Menopausa:</b> <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim. <b>Idade da menopausa:</b>		
<b>Usa ou já usou medicação hormonal para a menopausa:</b> <input type="checkbox"/> sim, usa atualmente <input type="checkbox"/> sim, já usou <input type="checkbox"/> nunca usou		
<b>Nº de gestações:</b>	<b>Idade da 1ª gestação:</b>	<b>Nº de filhos:</b>
<b>Abortamentos:</b> <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim	<b>Espontâneo:</b>	<b>Provocado:</b>
<b>Nº de parceiros sexuais durante a vida:</b> <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> mais. <b>Quantos:</b>		
<b>Tem parceiro fixo:</b> <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim. <b>Tempo:</b>	<b>Nº coitos/semana:</b>	
<b>Parceiro apresenta queixa genital:</b> <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim. <b>Qual:</b>		
<b>Faz uso de contraceptivo:</b> <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim. <b>Tempo:</b> <b>Qual tipo:</b> <input type="checkbox"/> camisinha masculina <input type="checkbox"/> anticoncepcional oral <input type="checkbox"/> adesivo transdérmico <input type="checkbox"/> injeção trimestral <input type="checkbox"/> camisinha feminina <input type="checkbox"/> tabelinha <input type="checkbox"/> dispositivo intrauterino <input type="checkbox"/> laqueadura tubária <input type="checkbox"/> coito interrompido <input type="checkbox"/> nenhum método		
<b>Utilizou camisinha na primeira relação com parceiro fixo:</b> <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim		
<b>Orientação sexual:</b> <input type="checkbox"/> heterossexual <input type="checkbox"/> bissexual <input type="checkbox"/> homossexual		
<b>Modalidades de penetração peniana, além do vaginal:</b> <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> anal <input type="checkbox"/> outro. <b>Qual:</b>		
<b>Já teve alguma IST?</b> <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim <b>Qual (is):</b> <b>Tratamento:</b>		
<b>Parceiro teve episódios prévios de ISTs:</b> <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim. <b>Qual:</b>		
<b>Antecedentes familiares:</b> <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> cardiopatia <input type="checkbox"/> obesidade <input type="checkbox"/> tireoidopatias <input type="checkbox"/> câncer. <b>Local do Câncer:</b> <b>Outros:</b>		
<b>Já havia realizado exame preventivo:</b> <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <b>Com que idade você começou a fazer exames preventivos:</b> <input type="checkbox"/> anos <b>De quanto em quanto tempo você costumava fazer o exame preventivo?</b> <input type="checkbox"/> mais de uma vez por ano <input type="checkbox"/> todo ano <input type="checkbox"/> de 2 em 2 anos <input type="checkbox"/> de 3 em 3 anos <input type="checkbox"/> com intervalo de mais de 3 anos <input type="checkbox"/> sem regularidade <input type="checkbox"/> não sabe/não respondeu <b>Detectado anteriormente alguma lesão genital?</b> <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim. <b>Qual:</b>		

## **ANEXO B: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa**

### **DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Papilomavírus humano: prevalência e fatores associados em populações em condições de vulnerabilidade.

**Pesquisador:** SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 76328917.5.0000.5086

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

**Patrocinador Principal:** FUND DE AMPARO A PESQUISA AO DESEN CIENTIFICO E TECNOLOGICO DO MARANHÃO - FAPEMA

### **DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.392.728

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO LUIS, 22 de Novembro de 2017

---

**Assinado por:**

**Rita da Graça Carvalhal  
Frazão Corrêa  
(Coordenador)**

## ANEXO C: ARTIGO CIENTÍFICO

### Prevalência da infecção pelo papilomavírus humano em mulheres nas diferentes fases reprodutivas da vida

Augusto Cesar Castro Mesquita<sup>1</sup>, Flávia Castello Branco Vidal<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto, Universidade Federal do Maranhão – UFMA, São Luís, Brasil

<sup>2</sup> Universidade Federal do Maranhão – UFMA, São Luís, Brasil

#### RESUMO

**Introdução:** O papilomavírus humano é a infecção sexualmente transmissível mais comum no mundo, possuindo importante associação com tumores anogenitais, cervical e orofaríngeo. A menopausa marca o fim do período reprodutivo da mulher, tendo como principal característica a cessação das menstruações. Estudos apontam segundo pico de infecção pelo Papilomavírus Humano no período da menopausa, por motivos ainda desconhecidos. O objetivo desta pesquisa foi realizar o levantamento da prevalência da infecção pelo Papilomavírus Humano em uma amostra de mulheres em diferentes fases reprodutivas atendidas em consultas ginecológicas de rotina em Unidades Básicas de Saúde. **Métodos:** Pesquisa descritiva e transversal, realizada no período de março de 2018 a março de 2019, composta por 353 mulheres participantes de programas de saúde da mulher de Unidades Básicas de Saúde. As participantes foram estratificadas em grupos: idade fértil climatério e menopausa. Ambos responderam a um questionário sociodemográfico e realizaram exame de citologia oncológica, corando as amostras por meio da técnica de Papanicolaou e o sistema de Bethesda para classificação dos resultados, identificando amostras de *Gardnerella sp.*, *Candida sp.* e *Trichomonas vaginalis*. O esfregaço cervical foi utilizado para a realização de teste de biologia molecular e detecção do Papilomavírus Humano. As amostras positivas para Papilomavírus Humano foram submetidas a sequenciamento automatizado para identificação do tipo viral. **Resultados:** Foi identificado baixa prevalência de Papilomavírus Humano. Outras infecções sexualmente transmissíveis também apresentaram baixas taxas, principalmente em mulheres na menopausa. Mulheres em idade fértil apresentaram as maiores taxas de infecção ativa. Grande parte das mulheres não apresentou alteração celular, e dentre as alterações identificadas, a lesão intraepitelial de alto grau correspondeu a menos de 3% das infecções. **Conclusão:** Com a realização desta pesquisa foram obtidas consideráveis informações acerca de características sociodemográficas e comportamentais das mulheres atendidas neste estudo, além de identificar baixa prevalência de infecção pelo HPV. Faz-se necessário a realização de outras pesquisas, considerando a relevância clínica da infecção pelo HPV.

**Palavras-chave:** Papilomavírus Humano. Menopausa. Climatério. Infecção sexualmente transmissível. CCU.



## INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é considerado a infecção sexualmente transmissível (IST) mais comum no mundo, afetando tanto homens quanto mulheres, tendo forte associação com tumores anogenitais, cervical e orofaríngeo <sup>1</sup>. Os dados apontam que 75 a 80% da população mundial será infectada por algum tipo de HPV ao menos uma vez durante a vida <sup>2,3</sup>. As taxas mais elevadas de infecções pelo HPV são encontradas em países em desenvolvimento, como no continente africano, América Latina e Índia <sup>2</sup>. No Brasil, os dados apontam cerca de 9 a 10 milhões de infectados, com uma estimativa de 700 mil novas infecções por ano <sup>4</sup>.

Atualmente são conhecidos mais de 200 tipos de HPV classificados pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) como de baixo ou elevado potencial oncogênico. HPVs de elevado potencial oncogênico possuem papel bem estabelecido no desenvolvimento de alguns tipos de câncer; e aqueles de baixo potencial oncogênico, tem relação com a manifestação de verrugas anogenitais e cutâneas <sup>3,5</sup>. Dentre os tipos de HPV com elevado potencial oncogênico destacam-se os tipos 16 e 18, e em relação aos de baixo potencial oncogênico, os mais amplamente encontrados são os tipos 6 e 11 <sup>6,7</sup>.

O HPV de alto risco (HR-HPV, do inglês *High Risk HPV*) é necessário para a progressão do câncer, mas não é fator suficiente para o seu desenvolvimento. A progressão para o câncer após a infecção pelo HR-HPV, pode levar anos ou décadas para o seu desenvolvimento a depender também de fatores comportamentais, biológicos e ambientais <sup>5,8</sup>.

Um segundo pico de infecção pelo HPV ocorreria entre os 65–80 anos de idade<sup>9</sup>, já no período da menopausa, com algumas evidências apontando a alteração do potencial imunológico do hospedeiro, levando a infecções persistentes ou a reativação de infecções que até então seguiam latentes, como também pela mudança de parceiros sexuais no período da meia idade <sup>10</sup>.

A mulher ao longo da vida passa por diversas etapas em seu ciclo reprodutivo. A menopausa tem como principal característica a cessação das menstruações, marcando o fim do período reprodutivo na vida de uma mulher, ocorrendo

importantes mudanças hormonais, com uma série de sinais e sintomas no organismo feminino<sup>9,11,12</sup>.

O Maranhão é dos nove estados que compõem a região nordeste do Brasil, apresentando o segundo pior Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do país. Além disso, o estado do Maranhão apresentou a maior taxa de incidência da região nordeste para novos casos de câncer do colo uterino para o ano de 2020, com aproximadamente 28 novos casos para cada 100 mil mulheres, sobrepondo-se sobre a taxa regional e nacional, que é de 16 e 15 casos respectivamente, ambos para cada 100 mil habitantes<sup>13</sup>.

O câncer de colo de útero é o terceiro tipo mais comum entre as mulheres, ficando atrás somente do câncer de mama e de cólon e reto, apresentando maior taxa de incidência em países em desenvolvimento, com o estado do Maranhão apresentando as maiores taxas deste câncer na região nordeste. Comumente o seu desenvolvimento ocorre em mulheres após a menopausa, tendo a idade de risco entre 45 e 60 anos. Logo, vê-se importância da realização de estudos que identifiquem a associação da presença de HPVs de alto risco nessa população de mulheres, e a presença de outras infecções e/ou lesões associadas.

## **MÉTODOS**

Esta pesquisa teve como objetivo descrever a prevalência do HPV em uma amostra de mulheres em diferentes fases reprodutivas atendidas em consultas ginecológicas de rotina do município de São Luís – Maranhão.

Trata-se de um estudo observacional, analítico e transversal, realizado nas Unidades Básicas de Saúde do município de São Luís, Maranhão. Os procedimentos experimentais foram realizados no Banco de Tumores e DNA do Maranhão do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (BTMA – HUUFMA) e no Laboratório de Biologia Molecular da Universidade Estadual do Maranhão localizado no Centro de Estudos Superiores de Caxias (CESC - UEMA) durante o período de março/2018 a março/2019.

A amostra foi de 353 mulheres, obtida de forma não aleatória por livre demanda, atendidas em Unidades Básicas de Saúde do município. As participantes foram categorizadas em três grupos: mulheres em idade fértil, climatério e menopausa. O grupo de mulheres em idade fértil (IF), compreendeu participantes com idade entre 18 e 39 anos, já o grupo de mulheres no climatério (C) foi composto por participantes com idade igual ou acima de 40 anos que ainda menstruavam, e o grupo pós-menopausa (PM) por mulheres que não menstruavam a no mínimo 1 ano.

Foram incluídas mulheres maiores de 18 anos, atendidas no Sistema Único de Saúde (SUS) do município, que iniciaram atividade sexual há mais de 6 meses. As mesmas foram convidadas a assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, concordando em participar da pesquisa. Mulheres previamente tratadas para patologia cervical, em uso de medicação vaginal nos três dias anteriores à consulta, gestantes ou puérperas com menos de 42 dias após parto, ou submetidas à histerectomia não foram incluídas na amostra.

As participantes elegíveis para a pesquisa responderam a um questionário para obtenção de características sociodemográficas e possíveis fatores de risco para a infecção pelo HPV, além de realizarem exame de citologia oncológica para detecção de alterações celulares no colo do útero.

O esfregaço citológico foi obtido com espátula de Ayres e escova endocervical, estendidos em lâmina de vidro, fixados com etanol e corados pela técnica de Papanicolaou. Os resultados foram relatados usando o *Bethesda Reporting System 2001*. Achados microbiológicos como *Candida sp.*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus sp.*, cocos e outros bacilos também foram identificados através do teste citológico.

Foi realizada coleta de *swab* cervical para exames de biologia molecular para detecção do HPV. As amostras foram coletadas da região da endocérvice, utilizando escova estéril presente no kit *hc2 DNA Collection Device* (QIAGEN, Valencia, CA). A extração foi realizada a partir de *swab* cervical utilizando-se o kit *Dneasy Blood and Tissue* (QIAGEN Ltda, UK), seguindo protocolo de uso do fabricante. A extração baseou-se no princípio da afinidade do DNA por membrana de sílica.

O DNA extraído foi quantificado através da leitura de absorvância em espectrofotômetro Nanovue (GE) utilizando comprimento onda igual a 260nm. A pureza do DNA foi verificada a partir da leitura a 280nm, para a detecção de eventual contaminação da amostra por proteínas.

Para a identificação do DNA do HPV foi utilizada a técnica de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) do tipo *Nested*. Os produtos das reações de PCR foram visualizados por eletroforese em gel de agarose 1,5% em tampão *Tri-Borate-EDTA* (TBE) 1X. Uma alíquota de 5µL de DNA foi homogeneizada em uma solução de tampão de carregamento (Sigma-Aldrich, EUA) e corante 0,1% de *Gel Red*, sendo toda a mistura aplicada no gel.

A determinação dos genótipos do HPV foi realizada por sequenciamento automatizado do produto de PCR utilizando o sequenciador MegaBACE 1000 (GE Healthcare, UK). O sequenciamento foi realizado com o *kit BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing (Thermo Fisher Scientific)*, de acordo com o protocolo do fabricante. As reações foram realizadas no Laboratório de Biologia Molecular da Universidade Estadual do Maranhão localizado no Centro de Estudos Superiores de Caxias (CESC - UEMA).

Para a análise e alinhamento das sequências de nucleotídeos obtidas no sequenciamento foi utilizado o programa Chromas, obtendo-se eletroferogramas de sequências de DNA do HPV presentes nas amostras. Para a confirmação e identificação do tipo do HPV, foi realizada a comparação das sequências nucleotídicas das amostras sequenciadas, submetendo-as ao Banco de Dados Mundial de Nucleotídeos – GenBank, utilizando o programa BLAST (NCBI).

Utilizou-se estatística descritiva com 353 pacientes do sexo feminino estratificadas por idade reprodutiva (idade fértil, climatério e menopausa) apresentadas em formato de proporção (%). O teste utilizado inicialmente foi o do *qui-quadrado* ou exato de Fisher para comparação entre os grupos. Para análise da média de idade foi utilizado o teste de comparação de média Anova *One-Way*. O  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo para todas as análises.

A análise univariada realizada pelo teste do *qui-quadrado* ou exato de Fisher determinou as variáveis significativas com nível de significância de 0,05. Logo, para

avaliar a probabilidade destas variáveis pertencer aos grupos de fase reprodutiva realizou-se uma análise multivariada utilizando a regressão logística multinomial estratificada em blocos, sendo o último modelo da regressão composto pelas variáveis significativas nos blocos anteriores. O programa estatístico utilizado foi o IBM SPSS versão 24.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão (CEP-UFMA), sob Parecer Consubstanciado nº 2.383.604. Ressalta-se que foi garantido o sigilo, a confiabilidade e a dignidade dos sujeitos da pesquisa, bem como garantida sua autonomia e a defesa de sua vulnerabilidade, conforme Resolução CNS 466/12.

## RESULTADOS

A amostra analisada apresentou média de idade  $39,74 \pm 0,73$  anos, sendo maior no grupo Menopausa ( $56,53 \pm 8,09$ ), com diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). A etnia predominante foi a parda (61,5%), sem apresentar significância estatística entre os grupos. O estado civil solteiro/separado/viúvo demonstrou predominância (51,3%), também sem diferença estatística. Em relação à renda, as participantes possuíam preponderantemente de 1 a 3 salários mínimos (45,3%). Com relação ao grau de escolaridade, a maioria tinha apenas o ensino médio (54,7%), sendo ambas as variáveis significativas intergrupos ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 1** - Características sociodemográficas de participantes estratificadas por fase reprodutiva (N= 353).

Variáveis	Total (353)	Idade Fértil (186)	Climatério (65)	Menopausa (102)
<b>Idade*</b>	39,74±0,73	28,83±6,42	44,63±3,65	56,53±8,09
<b>Etnia</b>				
Branca	27 (7,6%)	12 (6,5%)	7 (10,8%)	8 (7,8%)
Parda	217 (61,5%)	120 (64,5%)	39 (60%)	58 (56,9%)
Negra	100 (28,5%)	49 (26,3%)	17 (26,2%)	34 (33,3%)
Amarela	9 (2,5%)	5 (2,7%)	2 (3,1%)	2 (2%)
<b>Estado Civil</b>				
Solteiro/Separado/Viúvo	181 (51,3%)	95 (51,1%)	40 (61,5%)	46 (45,1%)
Casado/União Estável	172 (48,7%)	91 (48,9%)	25 (38,5%)	56 (54,9%)
<b>Renda Mensal*</b>				
Sem Renda	75 (21,2%)	52 (28%)	8 (12,3%)	15 (14,7%)
< 1 Salário Mínimo	118 (33,4%)	65 (34,9%)	26 (40%)	27 (26,5%)
1 a 3 Salários Mínimos	160 (45,3%)	69 (37,1%)	31 (47,7%)	60 (58,8%)

<b>Escolaridade*</b>				
<b>Analfabeta</b>	9 (2,5%)	2 (1,1%)	0 (0%)	7 (6,9%)
<b>Ensino Fundamental</b>	117 (33,1%)	39 (21%)	23 (35,4%)	55 (53,9%)
<b>Ensino Médio</b>	193 (54,7%)	118 (63,4%)	38 (58,5%)	37 (36,3%)
<b>Ensino Superior</b>	34 (9,6%)	27 (14,5%)	4 (6,2%)	3 (2,9%)

Média de idade analisada pelo teste de comparação de média Anova *One-Way*. Dados em formato de proporção avaliados através do teste do *qui*-quadrado e exato de Fisher. \* $p < 0.05$ . Variável idade expressa em média e desvio padrão, analisada pelo teste ANOVA.

No que concerne aos dados de estilo de vida e vida sexual das participantes (Tabela 2), 73,9% afirmaram não fumar e 53,8% não ingerir bebidas alcólicas, ambas variáveis significativas quando comparadas entre os grupos ( $p < 0.05$ ). 64,9% das mulheres referiram a primeira menstruação com idade superior a 12 anos, e 63,2% tiveram o primeiro coito com idade superior a 15 anos, também variáveis significativas quando comparadas entre os grupos ( $p < 0.05$ ). Ademais, 70,3% e 78,5% das participantes possuíam o número de gestações e de filhos, respectivamente, inferior ou igual a 3, resultado estatisticamente significativo entre os grupos ( $p < 0.05$ ). 60,1% das mulheres afirmaram utilizar contraceptivo, enquanto 71,4% não utilizavam camisinha, ambos diferentes estatisticamente ( $p < 0.05$ ) na comparação intergrupos.

Aproximadamente 40% das participantes referiram não ter tido IST prévia, contudo, chama atenção o fato de que quase 70% das mulheres pertencentes ao grupo de idade fértil relataram ter tido algum tipo de IST, somando-se ao fato de que a maior parte das mulheres deste grupo não possui parceiro fixo, com aproximadamente 60% das participantes sem utilizar preservativo, além de 80% delas não ter realizado exame o exame preventivo. Outro fato a ser observado, é que a maior porcentagem de HR-HPV (16,1%), foram encontradas em participantes deste grupo, valor bem acima do notado em mulheres pertencentes ao grupo de menopausa (2%). Ambas as variáveis, IST prévia e HPV foram estatisticamente significativas.

A tabela 3 demonstra os resultados das análises citológicas das participantes, evidenciando que mais de 97% dos esfregaços cervicais não apresentaram alterações sugestivas para infecção por HPV, sem apresentar significância entre os grupos.

A bactéria *Gardnerella vaginalis* estava ausente em 69,7% das amostras, porém, ao ser analisada quanto a diferença entre os três grupos, apresentou significância estatística ( $p < 0.05$ ). Em relação à infecção por *Candida sp.*, 78,5% dos esfregaços não foram reagentes, assim como 97,2% das amostras de *Trichomonas vaginalis*. Dentre as atipias observadas, 93% das amostras não possuíam lesão (Tabela 3).

**Tabela 2** - Dados de estilo de vida e vida sexual de participantes estratificadas pela fase reprodutiva (N= 353).

Variáveis	Total (353)	Idade Fértil (186)	Climatério (65)	Menopausa (102)
<b>Tabagismo*</b>				
Não	261 (73,9%)	143 (76,9%)	55 (48,1%)	63 (61,8%)
Sim	92 (26,1%)	43 (23,1%)	10 (15,4%)	39 (38,2%)
<b>Etilismo*</b>				
Não	190 (53,8%)	83 (44,6%)	38 (58,5%)	69 (67,6%)
Sim	163 (46,2%)	103 (55,4%)	27 (41,5%)	33 (32,4%)
<b>Idade da Menarca*</b>				
≤12 anos	124 (35,1%)	84 (45,2%)	17 (26,2%)	23 (35,8%)
> 12 anos	229 (64,9%)	102 (54,8%)	48 (73,8%)	79 (77,5%)
<b>Idade do 1º Coito*</b>				
≤15 anos	130 (36,8%)	85 (45,7%)	21 (32,3%)	24 (23,5%)
> 15 anos	223 (63,2%)	101 (54,3%)	44 (67,7%)	78 (76,5%)
<b>Número de Gestações*</b>				
≤ 3	248 (70,3%)	162 (87,1%)	43 (66,2%)	43 (42,2%)
>3	105 (29,7%)	24 (12,9%)	22 (33,8%)	59 (57,8%)
<b>Número de Filhos*</b>				
≤ 3	277 (78,5%)	171 (91,9%)	53 (81,5%)	53 (52%)
>3	76 (21,5%)	15 (8,1%)	12 (18,5%)	49 (48%)
<b>Número de Parceiros</b>				
≤ 3	223 (63,2%)	111 (59,7%)	40 (61,5%)	72 (70,6%)
>3	130 (36,8%)	75 (40,3%)	25 (38,5%)	30 (29,4%)
<b>Uso de contraceptivo*</b>				
Não	141 (39,9%)	50 (26,9%)	27 (41,5%)	64 (62,7%)
Sim	212 (60,1%)	136 (73,1%)	38 (58,5%)	38 (37,3%)
<b>Uso de Camisinha*</b>				
Não	252 (71,4%)	104 (55,9%)	58 (89,2%)	90 (88,2%)
Sim	101 (28,6%)	82 (44,1%)	7 (10,8%)	12 (11,8%)
<b>IST prévia*</b>				
Não	214 (60,6%)	56 (30,1%)	64 (98,5%)	94 (92,2%)
Sim	139 (39,4%)	130 (69,9%)	1 (1,5%)	8 (7,8%)
<b>Já havia realizado preventivo</b>				
Não	282 (79,9%)	152 (81,7%)	52 (80%)	78 (76,5%)
Sim	71 (20,1%)	34 (18,3%)	13 (20%)	24 (23,5%)
<b>HPV*</b>				
Baixo Risco	22 (6,2%)	9 (8,8%)	4 (6,2%)	9 (8,8%)
Alto Risco	42 (11,9%)	30 (16,1%)	10 (15,4%)	2 (2%)
Intermediário	34 (9,6%)	15 (8,1%)	6 (9,2%)	13 (12,7%)
Indeterminado	113 (32%)	51 (27,4%)	19 (29,2%)	43 (42,2%)
Negativo	142 (40,2%)	81 (43,5%)	26 (40%)	35 (34,3%)

Dados em formato de proporção avaliados através do teste do *qui*-quadrado e exato de Fisher. \* $p < 0.05$ . IST = Infecção sexualmente transmissível. HPV = Papilomavírus Humano.

**Tabela 3** - Dados de análises citológicas de esfregaços das participantes estratificadas por fase de reprodução. (N= 353).

	<b>Total (353)</b>	<b>Idade Fértil (186)</b>	<b>Climatério (65)</b>	<b>Menopausa (102)</b>
<b>HPV</b>				
<b>Não</b>	343 (97,2%)	180 (96,8%)	63 (96,9%)	100 (98%)
<b>Sim</b>	10 (2,8%)	6 (3,2%)	2 (3,1%)	2 (2%)
<b><i>Gardnerella sp.*</i></b>				
<b>Não</b>	246 (69,7%)	109 (58,6%)	45 (69,2%)	92 (90,2%)
<b>Sim</b>	107 (30,3%)	77 (41,4%)	20 (30,8%)	10 (9,8%)
<b><i>Candida sp.</i></b>				
<b>Não</b>	277 (78,5%)	145 (78%)	50 (76,9%)	82 (80,4%)
<b>Sim</b>	76 (21,5%)	41 (22%)	15 (23,1%)	20 (19,6%)
<b><i>Trichomonas vaginalis</i></b>				
<b>Não</b>	343 (97,2%)	179 (96,2%)	62 (95,4%)	102 (100%)
<b>Sim</b>	10 (2,8%)	7 (3,8%)	3 (4,6%)	0 (0%)
<b>Atípias Celulares</b>				
<b>ASC-H</b>	6 (1,7%)	4 (2,15%)	0 (0%)	2 (1,96%)
<b>ASC-US</b>	10 (2,8%)	6 (3,22%)	2 (3,08%)	2 (1,96%)
<b>HSIL</b>	1 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,98%)
<b>LSIL</b>	8 (2,3%)	5 (2,69%)	2 (3,08%)	1 (0,98%)
<b>Sem Lesão</b>	328 (93%)	171 (91,94%)	61 (93,84%)	96 (94,12%)

Dados em formato de proporção avaliados através do teste do *qui*-quadrado e exato de fisher. \* $p < 0.05$ . HPV = Papilomavírus Humano; ASC-H = *Atypical squamous cell of undetermined significance*; ASC-US = *Atypical squamous cells of undetermined significance*; HSIL = *High-Grade squamous intraepithelial lesion*; LSIL = *Low-Risk Squamous Intraepithelial Lesion*.

A avaliação estatística inicial utilizando a análise univariada através dos testes do *Qui*-quadrado ou Exato de Fisher, demonstrou que as variáveis: renda, escolaridade, tabagismo, etilismo, número de gestações, uso de contraceptivos, uso de camisinha, presença de infecção sexualmente transmissível, infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) e infecção por *Gardnerella vaginalis* apresentaram significância estatística ( $p < 0.05$ ) entre os grupos. Logo, tais variáveis foram incluídas em blocos no modelo de regressão logística multinomial. O modelo de regressão logística multinomial foi composto pela variável dependente contendo três categorias (Idade fértil, Climatério e Menopausa), a menopausa foi considerada a categoria de referência (de comparação) para o modelo.

O bloco 1 foi composto pelas variáveis significativas na tabela 1 (renda e escolaridade). Realizado o modelo de regressão, foi possível verificar que ambas as variáveis foram significativas ( $p < 0.05$  pelo teste de Wald) (Tabela 4).

O bloco 2 foi formado com as variáveis significativas da tabela 2 (tabagismo, etilismo, idade da menarca, idade do primeiro coito, número de gestações, número



de filhos, uso de contraceptivo, uso de camisinha, IST e HPV). A análise de regressão mostrou que somente as variáveis tabagismo, etilismo, número de gestações, uso de contraceptivo, uso de camisinha, IST e HPV apresentaram significância estatística ( $p < 0.05$ ) pela estatística de Wald (Tabela 4).

Da mesma forma, o bloco 3 foi composto pela variável significativa da tabela 3 (Infecção por *Gadnerella sp.*), que se manteve significativa pela análise de regressão ( $p < 0.05$  pelo teste de Wald) (Tabela 4).

Após a análise em blocos, as variáveis significativas nos três blocos foram incluídas em um só bloco de regressão logística multinomial, compondo o modelo final de regressão (Tabela 4). Neste foi possível constatar que o modelo apresentou significância estatística [Log da Verossimilhança=334,295;  $X^2$  (32 graus de liberdade) =353,040;  $p < 0.00$ ]. Assim, ao comparar o grupo na fase de reprodução fértil com o grupo na menopausa, verificou-se que participantes sem renda e com renda inferior a um salário-mínimo, possuem 9,532 (IC95% 2,890-31,442;  $p < 0.000$ ) e 2,616 (IC95% 1,020-6,712;  $p = 0,045$ ) mais chance, respectivamente, de pertencerem a categoria idade fértil do que à menopausa. Da mesma forma, ser analfabeto e possuir ensino fundamental completo e incompleto como nível de escolaridade diminui em 0,010 (IC95% 0,000-0,697;  $p < 0,05$ ) e 0,132 (IC95% 0,021-0,819;  $p < 0,05$ ), respectivamente, a chance de pertencimento ao grupo idade fértil.

O tabagismo também influenciou, visto que não fumar possui 3,310 (IC95% 1,176-9,310;  $p < 0,05$ ) mais chance de pertencerem à categoria idade fértil quando em comparação com a menopausa. O número de gestações foi outra variável significativa na análise de regressão, possuir número de gestações inferior ou igual a 3 tem 5,212 (IC95% 1,928-14,091;  $p < 0,05$ ) mais chances de pertencer a categoria idade fértil quando comparado à menopausa. O uso da camisinha diminuiu em 0,314 vezes (IC95% 0,115-0,857;  $p < 0,05$ ) a chance de pertencimento ao grupo com idade fértil em comparação às participantes na menopausa.

A ausência de IST prévia diminui em 0,019 (IC95% 0,006-0,063;  $p < 0,05$ ) a chance de pertencer a idade fértil em relação à menopausa. Possuir HPV de alto risco aumenta em 7,389 (IC95% 1,114-49,018;  $p < 0,05$ ) vezes a chance de pertencer ao grupo idade fértil em relação à menopausa, e não possuir infecção por

*Gardnerella sp.* diminui em 0,102 (IC95% 0,034-0,306;  $p < 0,05$ ) a chance de pertencer ao grupo idade fértil (Tabela 4).

No que concerne na fase de climatério quando comparada a menopausa, o tabagismo demonstrou ser uma variável que influencia, isto é, não fumar aumenta em 5,336 (IC95% 2,033-14,003;  $p < 0,05$ ) a chance de pertencer ao grupo climatério em comparação à menopausa, assim como não usar contraceptivo diminuiu em 0,437 (IC95% 0,204-0,938;  $p < 0,05$ ) a chance de pertencer ao grupo climatério. As participantes com HR-HPV possuem 8,123 (IC95% 1,329-49,660;  $p < 0,05$ ) mais chance de pertencer ao climatério do que à menopausa. Possuir infecção por *Gardnerella sp.* possui 0,187 (IC95% 0,065-0,538;  $p < 0,05$ ) menos chance de pertencer ao grupo climatério. Dados presentes na tabela 4.

**Tabela 4.** Análise multivariada utilizando a regressão logística nominal.

<b>Fases de Reprodução</b>			
<b>Idade Fértil</b>			
<b>Variáveis</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>P-valor</b>
<b>Renda</b>			
Sem Renda	9,53	2,89-31,44	<b>0,000</b>
< 1 Salário Mínimo	2,62	1,02-6,71	<b>0,045</b>
1 a 3 Salários Mínimos	*	*	*
<b>Escolaridade</b>			
Analfabeta	0,01	0,00-0,70	<b>0,033</b>
Ensino Fundamental	0,13	0,02-0,82	<b>0,030</b>
Ensino Médio	0,38	0,06-2,15	0,273
Ensino Superior	*	*	*
<b>Tabagismo</b>			
Não	3,31	1,17-9,31	<b>0,023</b>
Sim	*	*	*
<b>Etilismo</b>			
Não	0,45	0,19-1,05	0,066
Sim	*	*	*
<b>Número de Gestações</b>			
≤ 3	5,21	1,93-14,09	<b>0,001</b>
>3	*	*	*
<b>Uso de contraceptivo</b>			
Não	0,60	0,25-1,41	0,239
Sim	*	*	*
<b>Uso de Camisinha</b>			
Não	0,31	0,11-0,86	<b>0,024</b>
Sim	*	*	*
<b>IST prévia</b>			
Não	0,02	0,06-0,06	<b>0,000</b>
Sim	*	*	*
<b>HPV</b>			
Baixo Risco	0,12	0,02-0,81	<b>0,029</b>
Alto Risco	7,39	1,11-49,02	<b>0,038</b>
Intermediário	0,49	0,11-2,25	0,359
Indeterminado	0,69	0,27-1,75	0,436
Negativa	*	*	*

<b><i>Gardnerella sp.</i></b>			
Não	0,01	0,00-0,70	<b>0,000</b>
Sim	*	*	*
<b>Climatério</b>			
<b>Variáveis</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>P-valor</b>
<b>Renda</b>			
Sem Renda	1,48	0,46-4,52	0,525
< 1 Salário Mínimo	2,29	0,96-5,07	0,062
1 a 3 Salários Mínimos	*	*	*
<b>Escolaridade</b>			
Analfabeta	*	*	*
Ensino Fundamental	0,28	0,04-1,79	0,179
Ensino Médio	0,39	0,06-2,41	0,062
Ensino Superior	*	*	*
<b>Tabagismo</b>			
Não	5,37	2,03-14,00	<b>0,001</b>
Sim	*	*	*
<b>Etilismo</b>			
Não	0,62	0,28-1,36	0,231
Sim	*	*	*
<b>Número de Gestações</b>			
≤ 3	1,87	0,83-4,19	0,129
>3	*	*	*
<b>Uso de contraceptivo</b>			
Não	0,48	0,20-0,94	<b>0,034</b>
Sim	*	*	*
<b>Uso de Camisinha</b>			
Não	3,06	0,97-9,66	<b>0,056</b>
Sim	*	*	*
<b>IST prévia</b>			
Não	5,56	0,60-51,08	0,129
Sim	*	*	*
<b>HPV</b>			
Baixo Risco	0,41	0,10-1,78	0,236
Alto Risco	8,12	1,33-49,66	<b>0,023</b>
Intermediário	0,76	0,20-2,85	0,689
Indeterminado	0,53	0,23-1,26	0,154
Negativa	*	*	*
<b><i>Gardnerella sp.</i></b>			
Não	0,19	0,06-0,54	0,355
Sim	*	*	*

\*categoria de referência na análise das variáveis

## DISCUSSÃO

A infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) é considerado um grave problema de saúde pública mundial, em virtude de sua forte associação com o desenvolvimento de cânceres anogenitais e orofaríngeos, comprometendo a qualidade de vida dos indivíduos afetados em seus mais amplos espectros. O presente estudo, realizado no município de São Luís – MA, contou com elevado

quantitativo de mulheres, usuárias do programa de Saúde da Mulher, realizados nas Unidades Básicas de Saúde de bairros do município.

As participantes da pesquisa tiveram média de idade de 39 anos aproximadamente, com maior parte se declarando parda, sem parceiro fixo, com renda média de até três salários-mínimos e com apenas o ensino médio.

As mulheres na menopausa apresentavam menor grau de escolaridade, maior grau de analfabetismo e/ou poucos anos de estudo (apenas ensino fundamental) quando comparado com os demais grupos. Entretanto, mulheres em idade fértil tiveram resultados opostos, com maior tempo de estudo, e maior taxa de acesso ao ensino superior dos três grupos, reflexo das mudanças comportamentais encontradas na população brasileira. Reflexo disto é a redução da taxa de analfabetismo maranhense, que saiu de 7,3% em 2000 para 4,7% em 2010 <sup>14</sup>.

Helene ressalta sobre a evolução da escolaridade da população brasileira, mostrando que os avanços assim como também os entraves, são marcados por diversos fatores principalmente históricos, como o período da ditadura militar, quando ocorreu uma estagnação no número de usuários dos sistemas escolares. O acesso ao ensino superior, e conseqüentemente a mais anos de estudos, é uma mudança observada em nossa história contemporânea, conseqüência da multiplicação de Instituições de Ensino Superior no país, com ênfase nas instituições privadas, e também programas de incentivo, além do avanço da Educação à Distância (EaD), facilitando o acesso de estudantes ao ensino superior <sup>16</sup>.

Em relação aos hábitos comportamentais, estilos de vida e comportamento sexual, pouco mais de 25% das participantes referiram serem tabagistas e mais de 50% delas relataram ingerir bebidas alcoólicas. Chama atenção o fato de que o maior número de fumantes foi observado em mulheres no grupo da menopausa, hábito amplamente difundido na sociedade de outrora, que com o passar dos anos, e corroboração dos efeitos nocivos do tabaco, foi cada vez mais sendo desestimulado. O INCA, em seu inquérito nacional, observou queda expressiva do número de fumantes no Brasil, com mulheres fumantes correspondendo a menos de 10% da população brasileira <sup>17</sup>.

Um achado considerável de nossa pesquisa relacionado ao tabagismo, foi que mulheres em idade fértil apresentam uma taxa de tabagismo superior às mulheres climatéricas. Barros e colaboradores, apontam que o Brasil apresenta um maior declínio da prevalência de fumo entre homens do que entre mulheres, sendo que mulheres jovens vêm apresentando um crescimento maior que os homens da mesma faixa etária <sup>18,19</sup>.

Nesta pesquisa, as mulheres em idade fértil foram as que mais referiram consumir bebidas alcólicas. Fato semelhante foi observado por Moura em seu estudo sobre o consumo de bebidas alcólicas na população brasileira. Este autor observou um pico do consumo de álcool entre os jovens e adultos jovens até os 44 anos de idade, com uma fase de declínio a partir deste período <sup>22</sup>.

A menarca é um dos mais importantes marcadores de maturação sexual de uma mulher, podendo ser influenciado por fatores ambientais e genéticos <sup>23</sup>. Os resultados obtidos em nossa pesquisa são semelhantes a outros achados na literatura. Roman e colaboradores, realizaram uma pesquisa que objetivava avaliar a idade da menarca e antropometria em meninas segundo seu nível socioeconômico, observando diferença significativa entre os grupos estudados, mas com idade média de menarca dentro dos 12 anos <sup>24</sup>. Tavares realizou uma pesquisa com o objetivo de determinar os percentis de idade mediana da menarca e a amplitude entre os extremos, correlacionado com as condições socioeconômicas. A idade média de menarca também foi de 12 anos, e com meninas em condições socioeconômicas inferiores tiveram um discreto atraso quando comparada com meninas em melhores condições socioeconômicas <sup>23</sup>.

Estudos mais recentes, como o de Barros e colaboradores, que tinha como objetivo associar a idade da menarca com o estado nutricional, apontou que a média de idade encontrada na sua amostra foi de 11,7 anos <sup>26</sup>. Apesar de nossa pesquisa apresentar um quantitativo superior de participantes com idade de menarca superior aos 12 anos, cabe destacar a mudança que foi ocorrendo entre os grupos, em que mais de 75% das mulheres na menopausa tiveram seu primeiro ciclo menstrual depois dos 12 anos, enquanto aproximadamente 45% das mulheres em idade fértil tiveram seu primeiro ciclo menstrual antes dos 12 anos.

Em relação ao início da atividade sexual, a maior parte das participantes referiu ter iniciado após os 15 anos de idade, sendo este dado semelhante a outros estudos encontrados na literatura. Amorim realizou um estudo para avaliar os fatores de risco para gravidez na adolescência em mulheres da Paraíba, sendo observado que a maioria das entrevistadas tiveram sua primeira relação sexual após os 15 anos<sup>27</sup>. Já o estudo de Maranhão com jovens de uma capital nordestina observou que mais da metade de sua amostra teve sua primeira relação sexual com 15 anos ou menos<sup>28</sup>. Chama atenção neste estudo, e em nossa pesquisa, que o número de participantes que tiveram sua primeira relação sexual antes dos 15 anos é maior em mulheres em idade fértil, podendo ser considerado um reflexo das mudanças comportamentais observadas em nossa sociedade.

Em nosso estudo, mulheres pertencentes ao grupo da menopausa apresentaram os maiores números de gestação, assim como também maior número de filhos, principalmente quando comparadas com as mulheres em idade fértil. Cavalcante, realizou um estudo de base populacional, que buscou identificar o número de gestações apresentados pelas puérperas participantes da pesquisa, contudo adotaram classificação distinta. Esta pesquisa apontou resultados semelhantes entre seus grupos, com mulheres que tiveram apenas um filho e entre aquelas que tiveram entre 2 e 4, o que difere dos achados de nossa pesquisa<sup>29</sup>. Cabe ressaltar aqui que este estudo foi conduzido após o parto, diferente de nossa pesquisa que não incluiu puérperas em sua amostra.

Grande parte das participantes desta pesquisa referiram ter tido três ou menos parceiros ao longo da vida. Macedo, em seu estudo encontrou resultados distintos, com mais de 90% de sua amostra tendo entre 1 e 2 parceiros sexuais, mas dentro de um período de 12 meses<sup>30</sup>. A maior parte das participantes desta pesquisa referiu utilizar algum método contraceptivo, contudo a utilização de preservativo apresentou baixa utilização entre as participantes. Oliveira e colaboradores, tiveram resultados semelhantes aos encontrados em nossa pesquisa, em que 35% das entrevistadas não utilizavam nenhum método contraceptivo, sendo o coito interrompido e preservativos os meios mais utilizados<sup>31</sup>.

Em relação à IST prévia foi observada diferença importante entre os grupos, visto que maioria absoluta de mulheres em menopausa e no climatério referiram nunca ter tido IST prévia, enquanto 70% das participantes do grupo de idade fértil referiram algum tipo de infecção. Comparando os resultados obtidos nesta pesquisa com o estudo de Luppi e colaboradores, é possível notar resultados semelhantes, com mulheres jovens apresentando maior percentual de exames positivos quando comparado com mulheres de faixa etária mais avançadas<sup>32</sup>. Dias e colaboradores também apresentou resultados semelhantes ao de nossa pesquisa, com mulheres mais jovens, entre 14 e 24 anos, apresentando maior percentual de IST<sup>33</sup>.

Nossa pesquisa observou baixa taxa de realização de exame preventivo, com apenas 20% das participantes tendo realizado o exame alguma vez na vida, sem haver diferença entre os grupos. Tal fato pode estar associado a fatores sociais, como o baixo nível educacional das participantes, a ineficiência das políticas públicas de saúde em informar sobre a importância da realização do exame e a dificuldade de acesso aos serviços de saúde enfrentados pela população.

Silva, realizou estudo que objetivava identificar os fatores para a não realização do exame preventivo, identificando elevada aderência por parte das usuárias. Dentre os fatores elencados para a não realização, destaca-se o constrangimento, medo, dificuldade na marcação do exame e não julgar necessário a realização do mesmo<sup>34</sup>. Silva e colaboradores também realizou um estudo semelhante com mulheres entre 40 e 65 anos, apresentando também elevada adesão à realização do exame. Dentre os fatores relatados para a não realização, a vergonha e o medo foram os mais citados<sup>35</sup>.

Tiensoli e colaboradores realizou um estudo abrangendo as diversas regiões do país quanto a não realização do exame preventivo por meio do Sistema de Vigilância por Inquérito Telefônico. A partir dos dados obtidos por este estudo, ficou observado que a maior parte das mulheres com idade  $\geq 35$  anos já realizou o exame pelo menos uma vez na vida, mas cabe ressaltar que pertencer a região nordeste, centro-oeste e norte, possuir menor grau de escolaridade e não ter companheiro apresentava correlação positiva para a não realização do preventivo<sup>36</sup>.

Em relação à presença do DNA do HR-HPV, a maior parte das participantes apresentou resultado não reagente, com apenas 12% das amostras positivas, havendo diferença importante entre os grupos, pois mulheres na menopausa apresentaram menor quantitativo de participantes infectadas por HR-HPV, ocorrendo o oposto em mulheres de idade fértil. Meneses, em sua pesquisa com mulheres baianas, obteve resultados semelhantes aos encontrados em nossa pesquisa, com grande quantidade de exames não reagentes para HPV, e dentre os reagentes, o mais observado foi o tipo 16 e 18 <sup>37</sup>. Já Mafetoni e colaboradores realizaram estudo para detecção e genotipagem de HPV em mulheres soropositivas no estado de Santa Catarina havendo predomínio do HPV de alto risco <sup>38</sup>.

A análise citológica mostrou um pequeno quantitativo de mulheres com resultado sugestivo para infecção pelo HPV, com porcentagens semelhantes nos três grupos estudados. Oliveira, em seu estudo, observou que na análise citológica também foram identificados um pequeno quantitativo de amostras reagentes para o HPV, contudo, após a realização da PCR, foi observado a presença do DNA viral em 55% das participantes <sup>39</sup>. Rama e colaboradores, em seu estudo com 2300 mulheres, também observou insignificante alteração na análise citológica, correspondendo a pouco mais de 10% da amostra total. Contudo, ao se realizar a detecção do DNA de HPVs de alto risco, estes foram encontrados em 17,8% da amostra total <sup>40</sup>.

A presença de *Gardnerella sp.* foi analisada por meio da análise citológica, com as mulheres em menopausa apresentando as menores taxas de infecção. Bonfati e Gonçalves, realizaram estudo com amostra cervical de gestantes, observando que a maioria não apresentou alterações de flora bacteriana, mas dentre as amostras alteradas, houve predomínio de *Gardnerella sp.*, seguido por *Candida sp.* e *Trichomonas vaginalis* <sup>41</sup>. Santana, em seu estudo com mulheres do Estado do Amapá, obteve resultados semelhantes ao de nossa pesquisa, com predomínio de infecção por *Gardnerella sp.* em mulheres adultas jovens, em sua idade fértil, e menor taxa de infecção em mulheres no período da menopausa <sup>42</sup>.

Infecção por *Candida sp.* e *Trichomonas vaginalis*, apresentaram baixos casos reagentes, sem significantes intergrupos. Os resultados desta pesquisa são coerentes com outros achados na literatura, como o estudo de Bonfati e Gonçalves,



em que as infecções por *Candida sp.* representou menos de 15% das infecções analisadas, o mesmo valendo para *Trichomonas vaginalis*, correspondendo a menos de 3% das infecções encontradas <sup>41</sup>. Calil, em seu estudo sobre análise de componentes microbiológicos do colo uterino encontrou resultados parecidos aos achados de nossa pesquisa, desde a infecção por *Gardnerella sp.*, a *Candida sp.* e *Trichomonas vaginalis*, com a primeira representando maior quantitativo e a última um menor quantitativo de infecções <sup>43</sup>.

Terres e colaboradores, em seu estudo no município de Curitiba, com amostras cervicais de mulheres de 14 a 84 anos, encontraram resultado semelhante ao de nossa pesquisa, com menos de 10% da amostra total infectada por *Gardnerella sp.*, e menos de 2% por *Candida sp.* e *Trichomonas vaginalis* <sup>44</sup>. Rocha, Pereira e Carneiro, em seu estudo com mulheres do município de Belém – PA, também realizou o perfil citopatológico das participantes, apresentando resultados semelhantes aos obtidos em nossa pesquisa, com maior prevalência de infecção por *Gardnerella sp.*, seguidos por *Candida sp.* e *Trichomonas vaginalis* <sup>45</sup>.

A maioria das participantes não apresentou atipias celulares, sem diferença significativa entre os grupos. As alterações mais observadas foi a ASC-US e a LSIL, encontrada em apenas 8 participantes, ambas mais prevalentes em mulheres de idade fértil e menos em mulheres na menopausa. O estudo de Rocha, Pereira e Carneiro (2018), com mulheres do município de Belém, apresentou um pouco mais de 5% de anormalidades por meio da citopatologia, com forte predomínio de ASC-US, e LSIL correspondendo com a menos de 2% do total de exames analisados.

A partir da realização desta pesquisa foram obtidas consideráveis informações acerca de características sociodemográficas e comportamentais de mulheres atendidas neste estudo, além de identificar baixa prevalência de infecção pelo HPV nos grupos analisados.

Torna-se cada vez mais necessário o aprimoramento de estratégias que favoreçam o acesso de mulheres ao exame preventivo, além da adoção de medidas de acompanhamento contínuo de mulheres a fim de detectar lesões cervicais precocemente, possibilitando o tratamento adequado. Outras pesquisas também são necessárias, considerando a relevância clínica das lesões associadas ao HPV.

**REFERENCIAS**

1. Wendland EM, Villa LL, Unger ER, Domingues CM, Benzaken AS, Maranhão AGK, et al. Prevalence of HPV infection among sexually active adolescents and young adults in Brazil: The POP-Brazil Study. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–10.
2. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet [Internet].* 2013;382(9895):889–99. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60022-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60022-7)
3. Brianti P, De Flammis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol.* 2017;40(2):80–5.
4. de Abreu ALP, Malaguti N, Souza RP, Uchimura NS, Ferreira EC, Pereira MW, et al. Association of human papillomavirus, *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* co-infections on the risk of high-grade squamous intraepithelial cervical lesion. *Am J Cancer Res.* 2016;6(6):1371–83.
5. Smola S. Immunopathogenesis of HPV-associated cancers and prospects for immunotherapy. *Viruses.* 2017;9(9).
6. da Rosa MI, Medeiros LR, Rosa DD, Bozzeti MC, Silva FR, Silva BR. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. *Cad Saude Publica.* 2009;25(5):953–64.
7. Rositch AF, Silver MI, Burke A, Viscidi R, Chang K, Duke CMP, et al. The correlation between human papillomavirus positivity and abnormal cervical cytology result differs by age among perimenopausal women. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(1):38–47.
8. Siracusano S, Silvestri T, Casotto D. Sexually transmitted diseases: epidemiological and clinical aspects in adults. *Urologia.* 2014;81(4):200–8.
9. Andersen B, Christensen BS, Christensen J, Ejersbo D, Heje HN, Jochumsen KM, et al. HPV-prevalence in elderly women in Denmark. *Gynecol Oncol [Internet].* 2019 Jul;154(1):118–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.04.680>
10. Liu SH, Rositch AF, Viscidi RP, Silver MI, Burke AE, Gravitt PE. Obesity and

- Human Papillomavirus Infection in Perimenopausal Women. *J Infect Dis.* 2013;208(7):1071–80.
11. Silva F, Pinelo S, Pires I, Felgueira E. Preservação da fertilidade feminina – novos desafios. *Acta Obs Ginecol Port.* 2015;9(2):154–7.
  12. Sorpreso ICE. *Atenção Integral à Saúde da Mulher na Transição para Menopausa e Pós-menopausa.* 2010;
  13. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil.* Rio de Janeiro: Serviço de Educação e Informação Técnico-Científica; 2019. 120 p. ISBN: 978-85-7318-388-7.
  14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *IBGE Cidades [Internet].* [place unknown]: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2021 [cited 2021 Apr 3]. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ma/sao-luis/pesquisa/23/25124>
  15. Helene O. *Evolução da escolaridade esperada no Brasil ao longo do século XX century.* 2012;197–215.
  16. Queiroz FC. Transformações no ensino superior brasileiro: análise das Instituições Privadas de Ensino Superior no compasso com as políticas de Estado. *Avaliação e Políticas Públicas em Educação.* 2013;21(79):349-370.
  17. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Observatório da Política Nacional de controle de tabaco: dados e número da prevalência do tabagismo [Internet].* Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2021 Sep 22 [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-prevalencia-tabagismo>
  18. Barros AJD. *Tabagismo no Brasil: desigualdades regionais e prevalência segundo características ocupacionais Tobacco smoking in Brazil: regional inequalities and prevalence according to occupational characteristics.* :3707–16.
  19. Doubeni CA, Li W, Fouayzi H, Difranza JR. *Perceived Accessibility as a*

- Predictor of Youth Smoking. 2008;323–30.
20. Freitas CIM. Dependência de álcool e fatores associados em adultos residentes em Ribeirão Preto , São Paulo , Brasil , 2006 : Projeto OBEDIARP Alcohol addiction and associated factors in adults in Ribeirão Preto , São Paulo State , Brazil , 2006 : the OBEDIARP Project. 2021;27(10):2021–31.
  21. Rocha SAV. Prevalence of smoking and reasons for continuing to smoke: a population-based study. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2019;45(4):1-7.
  22. Moura EC. Consumo de bebidas alcoólicas na população adulta brasileira : características sociodemográficas e tendência Alcoholic beverage consumption characteristics and trends. 2011;14(1):61–70.
  23. Henrique C, Tavares F, Barbieri MA. Idade da menarca em escolares de uma comunidade rural do Sudeste do Brasil Age at menarche among schoolgirls from a rural community in Southeast Brazil. 2000;16(3):709–15.
  24. Roman EP. Antropometria, maturação sexual e idade da menarca de acordo com o nível socioeconômico de meninas escolares de Cascavel (PR). *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2009;55(3):317-321.
  25. Amorim AT, Marques LM, Campos GB, Lobão TN, de Souza Lino V, Cintra RC, et al. Co-infection of sexually transmitted pathogens and Human Papillomavirus in cervical samples of women of Brazil. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):1–12.
  26. Barros B de S, Kuschnir MCMC, Bloch KV, Silva TLN da. ERICA: age at menarche and its association with nutritional status. *J Pediatr (Versão em Port [Internet])*. 2019;95(1):106–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpdp.2018.01.010>
  27. Amorim MMR. Fatores de risco para a gravidez na adolescência em uma maternidade-escola da Paraíba: estudo caso-controle. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2009;31(8):404-410.
  28. Maranhão TA. Repercussão da iniciação sexual na vida sexual e reprodutiva de jovens de capital do Nordeste Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*.

- 2017;22(12):4083-4094.
29. Cavalcante MCV. Psychological distress and mother-child relationship: influence of life context on a population sample (BRISA) through the use of directed acyclic graphs (DAG). *Brazilian Journal of medical and biological research*. 2021;54(1):1-7.
  30. Macedo VC. Fatores de risco para sífilis em mulheres: estudo caso-controle. *Revista de Saúde Pública*. 2017;51(78):1-12.
  31. Oliveira GR. Human papillomavirus type distribution and HPV16 intratype diversity in southern Brazil in women with and without cervical lesions. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2017;112(7):492-498.
  32. Luppi CG. Diagnóstico precoce e os fatores associados às infecções sexualmente transmissíveis em mulheres atendidas na atenção primária. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2011;14(3):467-477.
  33. Dias JA. Infecções sexualmente transmissíveis em mulheres afrodescendentes de comunidades quilombolas no Brasil: prevalência e fatores associados. *Cadernos de Saúde Pública*. 2021;37(2):1-13.
  34. Silva DCB. Fatores associados à não realização do exame preventivo do câncer do colo do útero em populações rurais ribeirinhas do Rio Negro, Manaus, Amazonas [Dissertação]. Manaus: Fundação Oswaldo Cruz; 2020. 97 s. Mestrado em Condições de Vida e Situações de Saúde na Amazônia.
  35. Silva JP. Exame Papanicolau: fatores que influenciam a não realização do exame em mulheres de 40 a 65 anos. *Arquivos de Ciências da Saúde*. 2018;25(2):15-19.
  36. Tiensoi SD, Felisbino-Mendes MS, Velasquez-Melendez G. Avaliação da não realização do exame Papanicolaou por meio do Sistema de Vigilância por inquérito telefônico. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2018;52:1-5.
  37. Meneses MSL. Frequência do papilomavírus humano oncogênico em mulheres atendidas no centro de oncologia da Bahia (2018/2019) [Dissertação]. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2021. 80 s. Mestrado em Processos

Interativos dos Órgãos e Sistemas.

38. Mafetoni RM. Detecção e genotipagem do HPV em amostras endocervicais de mulheres HIV soropositivas de Palhoça/SC [Dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2019. 82 s. Mestrado em Farmácia.
39. Rama CH. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. *Revista de Saúde Pública*. 2008;42(1):123-130.
40. Bonfati G, Gonçalves TL. Prevalência de *Gardnerella vaginalis*, *Candida spp.* e *Trichomonas vaginalis* em exames citopatológicos de gestantes atendidas no Hospital Universitário de Santa Maria -RS. *Saúde (Santa Maria)*. 2011;36(1):37-45.
41. Santana JR. Prevalência de *Gardnerella vaginalis* em mulheres atendidas em uma Unidade Básica de Saúde no município de Macapá- AP. *Revista PubSaúde*. 2021;8(5):1-6.
42. Calil LN. Análise comparativa de agentes microbiológicos do colo uterino em regiões do Rio Grande do Sul. *Revista Baiana de Saúde Pública*. 2018;41(2):479-489.
43. Terres AF. Análise dos resultados de exames preventivos e de rastreamento de câncer de colo do útero realizados em uma clínica ginecológica particular no município de Curitiba, PR. *Estudos de Biologia*. 2009;31(73/75):103-109.
44. Rocha BMA, Pereira MSV, Carneiro JQ. Terapias complementares: fitoterapia como opção terapêutica no climatério e menopausa. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança*. 2018;16(1):16-25.

## **ANEXO D: NORMAS DA REVISTA “INFECTIOUS DISEASES OF POVERTY”**

Disponível em:

<https://idpjournal.biomedcentral.com/submission-guidelines>

### **Instructions for authors**

#### **Research Article**

##### **Criteria**

Research articles should report on original primary research.

*Infectious Diseases of Poverty* strongly encourages that all datasets on which the conclusions of the paper rely should be available to readers. We encourage authors to ensure that their datasets are either deposited in publicly available repositories (where available and appropriate) or presented in the main manuscript or additional supporting files whenever possible. Please see Springer Nature’s information on recommended repositories. Where a widely established research community expectation for data archiving in public repositories exists, submission to a community-endorsed, public repository is mandatory. A list of data where deposition is required, with the appropriate repositories, can be found on the Editorial Policies Page.

##### **Preparing your manuscript**

The information below details the section headings that you should include in your manuscript and what information should be within each section.

Please note that your manuscript must include a 'Declarations' section including all of the subheadings (please see below for more information).

##### **Title page**

The title page should:

- present a title that includes, if appropriate, the study design e.g.:
  - "A versus B in the treatment of C: a randomized controlled trial", "X is a risk factor for Y: a case control study", "What is the impact of factor X on subject Y: A systematic review"
  - or for non-clinical or non-research studies a description of what the article reports

- list the full names and institutional addresses for all authors
- if a collaboration group should be listed as an author, please list the Group name as an author. If you would like the names of the individual members of the Group to be searchable through their individual PubMed records, please include this information in the “Acknowledgements” section in accordance with the instructions below
- indicate the corresponding author

### **Abstract**

The Abstract should not exceed 350 words. Please minimize the use of abbreviations and do not cite references in the abstract. Reports of randomized controlled trials should follow the CONSORT extension for abstracts. The abstract must include the following separate sections:

- **Background:** the context and purpose of the study
- **Methods:** how the study was performed and statistical tests used
- **Results:** the main findings
- **Conclusions:** brief summary and potential implications
- **Trial registration:** If your article reports the results of a health care intervention on human participants, it must be registered in an appropriate registry and the registration number and date of registration should be stated in this section. If it was not registered prospectively (before enrollment of the first participant), you should include the words 'retrospectively registered'. See our editorial policies for more information on trial registration

### **Keywords**

Three to ten keywords representing the main content of the article.

### **Background**

The Background section should explain the background to the study, its aims, a summary of the existing literature and why this study was necessary or its contribution to the field.

### **Methods**

The methods section should include:

- the aim, design and setting of the study



- the characteristics of participants or description of materials
- a clear description of all processes, interventions and comparisons. Generic drug names should generally be used. When proprietary brands are used in research, include the brand names in parentheses
- the type of statistical analysis used, including a power calculation if appropriate

### **Results**

This should include the findings of the study including, if appropriate, results of statistical analysis which must be included either in the text or as tables and figures.

### **Discussion**

This section should discuss the implications of the findings in context of existing research and highlight limitations of the study.

### **Conclusions**

This should state clearly the main conclusions and provide an explanation of the importance and relevance of the study reported.

### **List of abbreviations**

If abbreviations are used in the text they should be defined in the text at first use, and a list of abbreviations should be provided.

### **Declarations**

All manuscripts must contain the following sections under the heading 'Declarations':

- Ethics approval and consent to participate
- Consent for publication
- Availability of data and materials
- Competing interests
- Funding
- Authors' contributions
- Acknowledgements
- Authors' information (optional)

Please see below for details on the information to be included in these sections.

If any of the sections are not relevant to your manuscript, please include the heading and write 'Not applicable' for that section.

### ***Ethics approval and consent to participate***

Manuscripts reporting studies involving human participants, human data or human tissue must:

- include a statement on ethics approval and consent (even where the need for approval was waived)
- include the name of the ethics committee that approved the study and the committee's reference number if appropriate

Studies involving animals must include a statement on ethics approval and for experimental studies involving client-owned animals, authors must also include a statement on informed consent from the client or owner.

See our editorial policies for more information.

If your manuscript does not report on or involve the use of any animal or human data or tissue, please state "Not applicable" in this section.

### ***Consent for publication***

If your manuscript contains any individual person's data in any form (including any individual details, images or videos), consent for publication must be obtained from that person, or in the case of children, their parent or legal guardian. All presentations of case reports must have consent for publication.

You can use your institutional consent form or our consent form if you prefer. You should not send the form to us on submission, but we may request to see a copy at any stage (including after publication).

See our editorial policies for more information on consent for publication.

If your manuscript does not contain data from any individual person, please state "Not applicable" in this section.

### ***Availability of data and materials***

All manuscripts must include an 'Availability of data and materials' statement. Data availability statements should include information on where data supporting the results reported in the

article can be found including, where applicable, hyperlinks to publicly archived datasets analysed or generated during the study. By data we mean the minimal dataset that would be necessary to interpret, replicate and build upon the findings reported in the article. We recognise it is not always possible to share research data publicly, for instance when individual privacy could be compromised, and in such instances data availability should still be stated in the manuscript along with any conditions for access.

Data availability statements can take one of the following forms (or a combination of more than one if required for multiple datasets):

- The datasets generated and/or analysed during the current study are available in the [NAME] repository, [PERSISTENT WEB LINK TO DATASETS]
- The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.
- All data generated or analysed during this study are included in this published article [and its supplementary information files].
- The datasets generated and/or analysed during the current study are not publicly available due [REASON WHY DATA ARE NOT PUBLIC] but are available from the corresponding author on reasonable request.
- Data sharing is not applicable to this article as no datasets were generated or analysed during the current study.
- The data that support the findings of this study are available from [third party name] but restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for the current study, and so are not publicly available. Data are however available from the authors upon reasonable request and with permission of [third party name].
- Not applicable. If your manuscript does not contain any data, please state 'Not applicable' in this section.

More examples of template data availability statements, which include examples of openly available and restricted access datasets, are available here.

BioMed Central also requires that authors cite any publicly available data on which the conclusions of the paper rely in the manuscript. Data citations should include a persistent identifier (such as a DOI) and should ideally be included in the reference list. Citations of datasets, when they appear in the reference list, should include the minimum information

recommended by DataCite and follow journal style. Dataset identifiers including DOIs should be expressed as full URLs. For example:

Hao Z, AghaKouchak A, Nakhjiri N, Farahmand A. Global integrated drought monitoring and prediction system (GIDMaPS) data sets. figshare. 2014. <http://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.853801>

With the corresponding text in the Availability of data and materials statement:

The datasets generated during and/or analysed during the current study are available in the [NAME] repository, [PERSISTENT WEB LINK TO DATASETS].<sup>[Reference number]</sup>

If you wish to co-submit a data note describing your data to be published in *BMC Research Notes*, you can do so by visiting our submission portal. Data notes support open data and help authors to comply with funder policies on data sharing. Co-published data notes will be linked to the research article the data support (example).

### **Competing interests**

All financial and non-financial competing interests must be declared in this section.

See our editorial policies for a full explanation of competing interests. If you are unsure whether you or any of your co-authors have a competing interest please contact the editorial office.

Please use the authors initials to refer to each authors' competing interests in this section.

If you do not have any competing interests, please state "The authors declare that they have no competing interests" in this section.

### **Funding**

All sources of funding for the research reported should be declared. The role of the funding body in the design of the study and collection, analysis, and interpretation of data and in writing the manuscript should be declared.

### **Authors' contributions**

The individual contributions of authors to the manuscript should be specified in this section. Guidance and criteria for authorship can be found in our editorial policies.

Please use initials to refer to each author's contribution in this section, for example: "FC analyzed and interpreted the patient data regarding the hematological disease and the

transplant. RH performed the histological examination of the kidney, and was a major contributor in writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript."

### ***Acknowledgements***

Please acknowledge anyone who contributed towards the article who does not meet the criteria for authorship including anyone who provided professional writing services or materials.

Authors should obtain permission to acknowledge from all those mentioned in the Acknowledgements section.

See our editorial policies for a full explanation of acknowledgements and authorship criteria.

If you do not have anyone to acknowledge, please write "Not applicable" in this section.

Group authorship (for manuscripts involving a collaboration group): if you would like the names of the individual members of a collaboration Group to be searchable through their individual PubMed records, please ensure that the title of the collaboration Group is included on the title page and in the submission system and also include collaborating author names as the last paragraph of the "Acknowledgements" section. Please add authors in the format First Name, Middle initial(s) (optional), Last Name. You can add institution or country information for each author if you wish, but this should be consistent across all authors.

Please note that individual names may not be present in the PubMed record at the time a published article is initially included in PubMed as it takes PubMed additional time to code this information.

### ***Authors' information***

This section is optional.

You may choose to use this section to include any relevant information about the author(s) that may aid the reader's interpretation of the article, and understand the standpoint of the author(s). This may include details about the authors' qualifications, current positions they hold at institutions or societies, or any other relevant background information. Please refer to authors using their initials. Note this section should not be used to describe any competing interests.

### ***Footnotes***

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation,

and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

## References

Examples of the Vancouver reference style are shown below.

See our editorial policies for author guidance on good citation practice

Web links and URLs: All web links and URLs, including links to the authors' own websites, should be given a reference number and included in the reference list rather than within the text of the manuscript. They should be provided in full, including both the title of the site and the URL, as well as the date the site was accessed, in the following format: The Mouse Tumor Biology Database. <http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/index.do>. Accessed 20 May 2013. If an author or group of authors can clearly be associated with a web link, such as for weblogs, then they should be included in the reference.

Example reference style:

### *Article within a journal*

Smith JJ. The world of science. *Am J Sci*. 1999;36:234-5.

### *Article within a journal (no page numbers)*

Rohrmann S, Overvad K, Bueno-de-Mesquita HB, Jakobsen MU, Egeberg R, Tjønneland A, et al. Meat consumption and mortality - results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *BMC Medicine*. 2013;11:63.

### *Article within a journal by DOI*

Slifka MK, Whitton JL. Clinical implications of dysregulated cytokine production. *Dig J Mol Med*. 2000; doi:10.1007/s801090000086.

### *Article within a journal supplement*

Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan. *Blood* 1979;59 Suppl 1:26-32.

*Book chapter, or an article within a book*

Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. In: Bourne GH, Danielli JF, Jeon KW, editors. International review of cytology. London: Academic; 1980. p. 251-306.

*OnlineFirst chapter in a series (without a volume designation but with a DOI)*

Saito Y, Hyuga H. Rate equation approaches to amplification of enantiomeric excess and chiral symmetry breaking. Top Curr Chem. 2007. doi:10.1007/128\_2006\_108.

*Complete book, authored*

Blenkinsopp A, Paxton P. Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.

*Online document*

Doe J. Title of subordinate document. In: The dictionary of substances and their effects. Royal Society of Chemistry. 1999. [http://www.rsc.org/dose/title of subordinate document](http://www.rsc.org/dose/title%20of%20subordinate%20document). Accessed 15 Jan 1999.

*Online database*

Healthwise Knowledgebase. US Pharmacopeia, Rockville. 1998. <http://www.healthwise.org>. Accessed 21 Sept 1998.

*Supplementary material/private homepage*

Doe J. Title of supplementary material. 2000. <http://www.privatehomepage.com>. Accessed 22 Feb 2000.

*University site*

Doe, J: Title of preprint. <http://www.uni-heidelberg.de/mydata.html> (1999). Accessed 25 Dec 1999.

*FTP site*

Doe, J: Trivial HTTP, RFC2169. <ftp://ftp.isi.edu/in-notes/rfc2169.txt> (1999). Accessed 12 Nov 1999.

*Organization site*

ISSN International Centre: The ISSN register. <http://www.issn.org> (2006). Accessed 20 Feb 2007.

*Dataset with persistent identifier*

Zheng L-Y, Guo X-S, He B, Sun L-J, Peng Y, Dong S-S, et al. Genome data from sweet and grain sorghum (*Sorghum bicolor*). GigaScience Database. 2011. <http://dx.doi.org/10.5524/100012>.