



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



HPV E DOENÇAS CORONARIANAS EM MULHERES NO
CLIMATÉRIO

ANDRÉA DE NEIVA GRANJA

São Luís
2023

ANDRÉA DE NEIVA GRANJA

**HPV E DOENÇAS CORONARIANAS EM MULHERES NO
CLIMATÉRIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

Área de Concentração: Saúde e Metabolismo

Linha de Pesquisa: Doenças Infecciosas e Endêmicas no Maranhão

Orientador: Prof. Dr. Natalino Salgado Filho

Co-orientador: Profa. Dra. Haissa Oliveira Brito

Coordenador: Prof. Dr. Marcelo Souza de Andrade

São Luís
2023

Granja, Andréa de Neiva.

HPV e doenças coronarianas em mulheres no climatério / Andréa de Neiva Granja. _ 2023.

62f.

Impresso por computador (Fotocópia).

Orientador: Prof. Dr. Natalino Salgado Filho

Co-orientadora: Profa. Dra. Haissa Oliveira Brito

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Maranhão, Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto, 2023.

1. Papiloma vírus humano (HPV) 2. Doença das coronárias 3.

ANDRÉA DE NEIVA GRANJA

HPV E DOENÇAS CORONARIANAS EM MULHERES NO CLIMATÉRIO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

A Banca Examinadora da Defesa de Mestrado, apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: ____/____/____.

Prof. Dr. Natalino Salgado Filho (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr^a. Bernadete Jorge Leal Salgado (Examinador)
IES ou PPG de fora do PPGSAD

Prof. Dr. Rui Miguel Gil da Costa Oliveira (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof^a. Dr. Gyl Eanes Barros Silva. (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof^a. Dr. Marcelo Souza de Andrade (Suplente)
Universidade Federal do Maranhão

À DEUS, toda honra e toda a Glória

Aos meus Orientadores,
Aos meus Pais e Irmãos,
A todos meus alunos e amigos de profissão,
Ao meu filho.

AGRADECIMENTOS

Esses últimos dois anos foram transformadores em toda a minha vida, pois além de ter iniciado o mestrado em um momento em que o mundo inteiro não sabia o que esperar de uma PANDEMIA, eu e mais toda a turma 20 (a quem agradeço imensamente) decidimos que iríamos nos esforçar mais, nos empenhar mais e aprender mais em busca do sonho do mestrado. Chegamos em um momento ímpar onde tivemos que aprender a nos comunicar por novas ferramentas de ensino à distância, vendo e vivendo junto a nossos professores e orientadores a mesma dificuldade e, por muitas vezes, com muito mais esforço para que nosso sonho não fosse comprometido e conseguíssemos alcançar nossos objetivos.

Nessa caminhada, em meio a pandemia, perdemos amigos, parentes, mestres. Destaco aqui, representando a minha saudade e de todos, a Profa. Dra. LUCIANE MARIA OLIVEIRA BRITO, que me recebeu com muito carinho. Deixo aqui minha eterna gratidão.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Natalino Salgado Filho, que mesmo quando eu não me achava capaz de continuar não me deixou parar. E à minha co-orientadora, profa Dra Haissa Oliveira Brito, e a equipe de pesquisa prof Dr. Rui Miguel Oliveira e colegas meu muito obrigada. Ao prof. Dr. Marcelo Souza, por sempre me dizer "vai dar certo". Aos meus alunos (em especial à liga acadêmica - LAPGO) e aos amigos e companheiros de trabalho muito obrigada pela paciência e tolerância nesse período tão importante na minha vida.

Agradeço mais ainda à minha família: meu pai Ângelo Granja, minha mãe Mirian Granja que são minha base, meu lugar seguro, os ombros gigantes que me erguem para que eu veja mais longe. Minha irmã Angela Granja e meu cunhado Leonardo André de Carvalho, minha rede de apoio, essencial para que eu chegasse até aqui. Ao meu filho, Ângelo Pedro Costa Granja Neto, razão de toda a minha luta e meu caminhar.

Acrescento ainda um agradecimento especial ao meu namorado Aristotenes Carvalho, que me deu suporte nas minhas crises e me ensina todo dia que simplicidade e foco trazem leveza e felicidade.

E por fim e mais importante agradeço a DEUS, por ELE, para ELE e com ELE, SEMPRE, toda honra e toda glória.

“É melhor tentar e falhar que ocupar-se em ver a vida passar. É melhor tentar, ainda que em vão, que nada fazer. Eu prefiro caminhar na chuva a, em dias tristes, me esconder em casa. Prefiro ser feliz, embora louco, a viver em conformidade. Mesmo as noites totalmente sem estrelas podem anunciar a aurora de uma grande realização. Mesmo se eu soubesse que amanhã o mundo se partiria em pedaços, eu ainda plantaria a minha macieira. O ódio paralisa a vida; o amor a desata. O ódio confunde a vida; o amor a harmoniza. O ódio escurece a vida; o amor a ilumina. O amor é a única força capaz de transformar um inimigo num amigo...”

Martin Luther King

RESUMO

Introdução: O câncer do colo do útero está associado a cepas de HPV de alto risco, bem como a infecção por HPV de alto risco está associada à doença arterial coronariana em mulheres. Além disso, no período do climatério em mulheres, a menopausa está associada à inflamação crônica e tem grandes implicações para o desenvolvimento de DAC e distúrbios lipídicos associados. Dessa forma, a associação da HPV com doença arterial coronariana em mulheres no climatério necessita ser mais estudada. **Objetivo:** Estudar a relação entre a infecção pelo HPV e doenças coronarianas em mulheres no climatério. **Métodos:** Tratou-se de um estudo quantitativo, descritivo e analítico, realizado através da aplicação de questionários sociodemográfico. O exame clínico composto de pressão arterial e cálculo do IMC; a detecção e genotipagem de HPV a partir de amostras cérvico-vaginais das pacientes ocorreu extraíndo-se os DNA total com um kit comercial, em seguida foram submetidos a reações de PCR nested para detectar o HPV. As amostras positivas foram sequenciadas num sequenciador automático MegaBACE 1000 e os cromatogramas foram analisados com software. As análises bioquímicas foram de glicose, hemoglobina glicada, triglicérides, colesterol total, HDL e LDL. E os resultados foram analisados no GraphPad Prism 7.0 utilizando testes de fisher ou de X^2 , os quais foram considerados significativos quando $p < 0,05$. **Resultados:** Foram incluídas no estudo 71 pacientes, das quais a maioria tinha idade inferior a 60 anos, quase metade das pacientes tinha rendimento igual ou inferior a 1 salário mínimo. A quase totalidade das pacientes residia na cidade de São Luís, possuía sobrepeso ou vários graus de obesidade, níveis normais de triglicérides e colesterol total, HDL abaixo dos valores desejáveis e LDL dentro dos valores normais. Ademais, níveis aumentados de hemoglobina glicada, mas menos da metade apresentaram glicemia em jejum elevada. Encontrou-se DNA vírico em pouco mais de um terço das pacientes, entre as 22 pacientes com HPV, quase 60% tinham HPV de elevado risco oncogênico, sendo HPV16 o genótipo mais frequente. Das pacientes, quase metade era hipertensa e pouco mais de um terço das pacientes foram diagnosticadas com DAC. Verificou-se associação altamente significativa ($p=0,001$) entre a idade das pacientes e a presença de DAC, com maior frequência em pacientes mais idosas, entre hipertensão e DAC, mais frequentemente em pacientes hipertensas, a DAC foi mais comum entre pacientes com elevada glicemia em jejum e a maioria das pacientes com HPV apresentou DAC. **Conclusão:** Foi determinada a proporção de pacientes infectadas com HPV em grupos com e sem doença arterial coronariana (DAC), verificando-se que a infecção é significativamente mais frequente em mulheres com DAC, o que apoia a hipótese de que o HPV contribui para o risco de DAC. Os diferentes genótipos de HPV (alto risco versus baixo risco) não mostraram associação significativa com DAC. Houve associação da DAC com a hipertensão e idade mais avançada. Ademais, tiveram tendência a apresentar valores de glicemia e hemoglobina glicada mais elevados, porém sem diferenças significativas e não apresentaram alterações do seu lipidograma. Estudos adicionais envolvendo modelos celulares e animais são necessários para determinar os mecanismos pelos quais o HPV poderá contribuir para a patogênese da DAC.

Palavras-Chave: Papiloma vírus humano (HPV); doença das coronárias; climatério

ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer is associated with high-risk HPV strains, as well as high-risk HPV infection is associated with coronary artery disease in women. Furthermore, in the climacteric period in women, menopause is associated with chronic inflammation and has major implications for the development of CAD and associated lipid disorders. Thus, the association of HPV with coronary artery disease in climacteric women needs to be further studied. **Objective:** To study the relationship between HPV infection and coronary heart disease in climacteric women. **Methods:** This was a quantitative, descriptive and analytical study, carried out through the application of sociodemographic questionnaires. Clinical examination consisting of blood pressure and BMI calculation; the detection and genotyping of HPV from cervico-vaginal samples of the patients occurred by extracting the total DNA with a commercial kit, then they were submitted to nested PCR reactions to detect the HPV. Positive samples were sequenced on a MegaBACE 1000 automated sequencer and chromatograms were analyzed with software. Biochemical analyzes were of glucose, glycated hemoglobin, triglycerides, total cholesterol, HDL and LDL. And the results were analyzed in GraphPad Prism 7.0 using Fisher or X2 tests, which were considered significant when $p < 0.05$. **Results:** 71 patients were included in the study, most of whom were under 60 years old, almost half of the patients had an income equal to or less than 1 minimum wage. Almost all the patients lived in the city of São Luís, were overweight or had varying degrees of obesity, normal levels of triglycerides and total cholesterol, HDL below desirable values and LDL within normal values. In addition, increased levels of glycated hemoglobin, but less than half had high fasting blood glucose. Viral DNA was found in just over a third of the patients, among the 22 patients with HPV, almost 60% had high oncogenic risk HPV, with HPV16 being the most frequent genotype. Of the patients, almost half were hypertensive and just over a third of the patients were diagnosed with CAD. There was a highly significant association ($p = 0.001$) between the patients' age and the presence of CAD, more frequently in older patients, between hypertension and CAD, more frequently in hypertensive patients, CAD was more common among patients with high fasting blood glucose and most patients with HPV had CAD. **Conclusion:** The proportion of patients infected with HPV in groups with and without coronary artery disease (CAD) was determined, verifying that the infection is significantly more frequent in women with CAD, which supports the hypothesis that HPV contributes to the CAD risk. The different HPV genotypes (high risk versus low risk) showed no significant association with CAD. There was an association of CAD with hypertension and older age. Furthermore, they tended to present higher values of glycemia and glycated hemoglobin, but without significant differences and did not present changes in their lipid profile. Additional studies involving cellular and animal models are needed to determine the mechanisms by which HPV may contribute to the pathogenesis of CAD.

Keywords: Papillomaviridae; Coronary Disease; Climacteric

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	14
2.1 Epidemiologia do Papiloma Vírus Humano (HPV).....	14
2.2 Quadro clínico do HPV e Câncer do Colo do Útero.....	16
2.3 Doença Arterial Coronariana (DAC).....	17
2.4 Climatério.....	20
2.5 Climatério e HPV.....	23
2.6 Climatério e Doenças Coronarianas envolvendo seus fatores de risco.....	23
3 OBJETIVOS.....	26
3.1 Geral.....	26
3.2 Específicos.....	26
4 METODOLOGIA.....	27
4.1 Tipo de estudo.....	27
4.2 Local de estudo.....	27
4.3 Aspectos éticos.....	27
4.4 População e critérios de inclusão e exclusão.....	27
4.5 Variáveis sociodemográficas.....	28
4.6 Exame clínico.....	28
4.7 Detecção e genotipagem de HPV.....	28
4.8 Análises bioquímicas.....	28
4.9 Análise estatística.....	28
5 RESULTADOS.....	29
6 DISCUSSÃO.....	37
7 CONCLUSÕES.....	41
REFERÊNCIAS	
ANEXOS	

1 INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero é o 9º câncer mais grave do mundo e ocupa o 4º lugar entre as mulheres em 2020 (SUNG et al., 2021). É considerado um problema de saúde pública mundial, tendo aproximadamente a incidência de 530 mil casos, com 256 mil óbitos por ano no mundo (WHO, 2020).

No Brasil, com exceção do câncer de pele não melanoma, é a terceira neoplasia primária mais incidente em mulheres, com um risco estimado de 17,11 casos a cada 100 mil (INCA, 2019).

O agente etiológico do câncer do colo do útero é uma infecção pelo papilomavírus humano (HPV). O desenvolvimento do carcinoma cervical está associado a cepas de HPV de alto risco (HR-HPV), que são capazes de promover a integração do HPV-DNA no genoma das células epiteliais do hospedeiro com consequente expressão de genes virais para a produção das oncoproteínas E6 e E7, e a possível progressão posterior para um estágio invasivo da doença (BOSCH et al., 2002; KUDELA et al., 2016).

Além disso, segundo o INCA (2019), a faixa etária é um fator de risco importante para esse tipo de câncer, ocorrendo com maior frequência em mulheres com idades entre 40 e 50 anos de idade. Essa faixa etária abrange o período que inicia o climatério, transição do período reprodutivo para o não reprodutivo, onde acontece a menopausa, a última menstruação (MAIA; SILVEIRA; CARVALHO, 2018).

Paralelo a isso, considerando o período do climatério em mulheres, a menopausa está associada à inflamação crônica e tem grandes implicações para o desenvolvimento de Doença Arterial Coronariana (DAC) (SIVRO et al., 2013; SOPHONSRITSUK et al., 2013) e distúrbios lipídicos associados (MANSOOR et al., 2017).

De forma que, a incidência de HPV também é maior neste grupo (GYLLENSTEN et al, 2012) e pode atuar sinergicamente com alguns desses fatores para agravar seu risco cardiovascular.

Outrossim, Kuo e Fujise (2011) apontaram pela primeira vez que a infecção por HPV de alto risco estava associada à doença arterial coronariana em mulheres. Os autores estudaram dados do National Health and Nutrition Examination Survey dos Estados Unidos (2003 a 2006) e selecionaram uma coorte de 60 mulheres com doença arterial coronariana e teste prévio de HPV. Surpreendentemente, a infecção por HPV foi associada ao aumento do risco de desenvolver DAC.

No entanto, essa associação da infecção por HPV e doença arterial coronariana em mulheres no climatério necessita ser mais estudada.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Epidemiologia do Papiloma Vírus Humano (HPV) e Câncer do Colo do Útero

Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CCPD) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que pelo menos 79 milhões de americanos estão infectados com papilomavírus humano (HPV) (WHO, 2020; CDC, 2021; PARK; INTROCASO; DUNNE, 2015), cuja faixa etária maior é no final da adolescência e início dos 20 anos, e cerca de 14 milhões pessoas são infectadas a cada ano (WHO, 2020).

Esse vírus, no Brasil, é a etiologia de aproximadamente 5,1% das neoplasias em geral, e quase 100% dos tumores cervicais, 88% dos tumores anais e 50% dos tumores penianos. Em relação ao câncer do colo do útero, estimam-se 570.000 novos casos por ano (COLPANI, et al., 2020).

O câncer cervical (CC) é o quarto tipo de câncer mais frequente em mulheres no mundo, com estimativa de 570.000 novos casos a cada ano e 311.000 mortes em 2018 (WHO, 2018). No Brasil, o CC é o terceiro mais frequente câncer entre mulheres, com estimativa de 16.710 novos casos por ano e incidência estimada de taxa 15,38 por 100.000 mulheres (INCA, 2020).

Sua incidência na população brasileira foi estimada em 16.370 para o ano de 2018, com uma incidência de 17,11 por 100.000 mulheres, sendo o câncer mais frequente em mulheres do norte do Brasil, com taxa bruta de incidência de até 40/100.000 em algumas capitais (SILVA, et al., 2020; DA SILVA; Q'DWYER; OSORIO-DE-CASTRO, 2019).

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).

Em 2018, no Brasil foram registrados 6.526 óbitos por câncer do colo uterino, com taxa de mortalidade de 6,1 por 100.000 mulheres (INCA, 2020), devido à falta de acesso a CC adequado triagem, a maioria dos pacientes brasileiros (60,1%) apresenta CC localmente avançado ou avançado diagnóstico (PAULINO et al., 2020).

O estudo realizado por Nogueira Dias Genta *et al.*, (2017) com mulheres diagnosticadas com câncer cervical invasivo em São Paulo, constatou a presença do HPV em 84% dos pacientes. Os tipos mais prevalentes foram: HPV16 (64%), HPV18 (10%), HPV33-58 (7%), HPV45 (5%), HPV31 (4%) e outros tipos de alto risco (11%).

Segundo estudo de Nascimento *et al.*, (2018), na população quilombola maranhense foi identificada uma prevalência de HPV em 12,6% (50/395) das mulheres analisadas. Além disso, a maior prevalência do HPV foi obtida entre mulheres com diagnóstico de lesões intraepiteliais de alto grau (42%), cujos tipos mais prevalentes de HPV entre essas mulheres quilombolas foram os tipos 68 (26%), 58 e 52 (20%), 31 (10%) e 62 (8%).

Esses dados corroboram com o achado da presença do HPV 68 e 58 nesta população maranhense por Batista *et al.*, (2014) e a evidência da relação do HPV com alterações citológicas.

Por outro lado, a inversão da pirâmide populacional em paralelo com a população em crescimento, especialmente nos países desenvolvidos, e o rápido aumento da população com 65 anos ou mais é um problema importante. Como consequência disso, a incidência de vários tipos de câncer também aumenta, bem como o câncer é a segunda causa de doenças na população de 65 anos ou mais. Nos EUA, em 2000, 50% dos tumores ocorriam em pessoas com mais de 65 anos, e essa população ainda era 15% da população total, com projeção de que essa taxa fosse em torno de 50% em 2021 (ELIT, 2014).

De forma semelhante, as taxas de câncer do colo do útero também aumentam com o envelhecimento (FOX, *et al.*, 2008). Associado a isso, observa-se que os cânceres quando diagnosticados em pacientes idosos provavelmente estão em estágio avançado e em internação tardia (IOKA, *et al.*, 2005; DUMAS, *et al.*, 2016).

Segundo dados do GLOBOCAN 2018, o câncer de colo do útero ocupa o quarto lugar entre os cânceres femininos no mundo e o segundo depois do câncer de mama em mortes relacionadas ao câncer (BRAY *et al.*, 2018). Aproximadamente 30% dos cânceres cervicais são observados em >65 anos de idade, quando o rastreamento geralmente é encerrado (KISSEL *et al.*, 2020).

As taxas de câncer do colo do útero relacionadas à idade são de 10,5/100.000 <50 anos, com taxas mais altas em >50 anos. As taxas de câncer do colo do útero relacionadas à idade nas faixas etárias de 60-64, 65-69, 70-74, 75-79 e 75-80 anos foram relatadas como 14,2, 15,7, 12,4, 13,4 e 10,2 por 100.000, respectivamente (TURQUIA, 2021).

Isso ocorre, dada as razões para a doença avançada e o diagnóstico tardio de pacientes idosos com câncer, os quais relataram que os exames de triagem são insuficientes, os atendimentos aos idosos são inadequados, seu acesso ao sistema de saúde é mais limitado e não podem obter serviços de saúde eficazes (GLOBOCAN, 2020).

Ademais, a terapêutica do câncer do colo do útero também é retardada, com a maioria dos pacientes (58%) recebendo o primeiro tratamento mais de 60 dias após o diagnóstico; mortes precoces (no final do tratamento de primeira linha) são comuns (11%) (PAULINO et al., 2020).

2.2 Quadro clínico do HPV e Câncer do Colo do Útero

O quadro clínico da infecção por HPV depende da localização das lesões e do tipo de vírus. A maioria das infecções pelo HPV é assintomática, seja por clareamento espontâneo ou por latência. O vírus possui um período de manifestação primária de duas semanas a oito meses, podendo permanecer no organismo do hospedeiro por anos (BRASIL, 2014; URBANETZ, 2016).

As formas subclínica e assintomática são as mais frequentes em homens, enquanto nas mulheres a forma mais prevalente é a subclínica e a clínica, tendo regressão espontânea de mais de 90% dos casos de infecções (EINSTEIN, et al., 2009). Cofatores como imunidade, tabagismo, genética, atividade sexual e uso prolongado de contraceptivos orais contribuem para a persistência da infecção e progressão para lesões epiteliais (CASTELLSAGUÉ, 2008).

Em geral, as verrugas comuns ocorrem nas mãos e são evidenciadas por pápulas exofíticas e hiperqueratóticas da cor da pele ou castanhas, enquanto as plantares podem ser muito dolorosas. As verrugas planas são mais comuns nas crianças e ocorrem na face, no pescoço, no tórax e nas superfícies flexoras dos antebraços e das pernas.

Por outro lado, as verrugas anogenitais desenvolvem-se na pele e nas superfícies mucosas da genitália externa e das regiões perianais. Nos homens circuncidados, as verrugas são encontradas mais comumente no corpo do pênis e as lesões ocorrem frequentemente no meato uretral e podem estender-se em direção proximal (EDUARDO et al., 2007).

Essas lesões aparecem como pápulas, nódulos ou crescimentos moles, filiformes, rosados, sésseis ou pedunculado. Geralmente há um crescimento exofítico semelhante à couve-flor e geralmente é assintomática. HPV de baixo risco, HPV 6 e HPV 11, foram os mais detectáveis em condilomas lesões acuminadas. Manifestações clínicas do condiloma acuminatum nos lábios, língua ou palato são os mais raros.

Nesse sentido, em geral existem quatro tipos de forma de verrugas genitais, nomeadamente condilomas acuminados com aspecto de couve-flor, verrugas papulares branco-acinzentadas e teto em forma de cúpula, geralmente de 1 a 4 mm de diâmetro, com camadas espessas, crostosas ou ceratótica seborreica. verrugas ceratóticas com uma aparência de superfície plana, macular ou ligeira elevação (BANURA et al, 2013).

Além disso, os pacientes com verrugas genitais geralmente relatam coceira, queimação, dor ou sangramento. Nos homens, a maioria das verrugas genitais ocorre no pênis, escroto, uretra meato e área perianal. Nas mulheres ocorre mais frequentemente no introito vaginal, vulva, períneo e área perianal. Locais onde as verrugas genitais são raras incluem o colo do útero e as paredes vaginais, área púbica, virilha em homens e mulheres (BANURA et al., 2013; FERNANDES; FERNANDES, 2018).

2.3 Doença Arterial Coronariana (DAC)

A doença arterial coronariana (DAC) é definida por Guyton (2006) como sobrecarga, localizada, de tecido adiposo em células da parede de uma ou mais artéria coronária, não permitindo o devido fluxo sanguíneo.

O desenvolvimento desses depósitos de gordura ocorre nos principais ramos das artérias coronárias, sendo diminuída a passagem de sangue pelo coração, caracterizando a aterosclerose (BLANKE; VARA, 2019).

As doenças cardiovasculares (DCV) e os fatores de risco cardiometabólicos são intrinsecamente relacionados, onde a mecânica da fisiopatologia envolve a inflamação crônica, que é caracterizada por alterações bioquímicas, microvasculares e macrovasculares (CHANTLER et al, 2015., LABAZI et al, 2017).

Segundo Rosvall M. et al (2015), entre agravantes de risco cardiometabólicos sobrepõem-se os aterogênicos, mesmo vários fatores podendo coexistir, a combinação destes com a aterosclerose potencializa a fisiopatologia das DCV.

A DAC é uma das formas mais relevantes do fenótipo das DCV, sendo uma das principais causas de óbito no Brasil e no mundo (MALDONADO et al, 2019).

Como mais relevantes fatores de risco para a DAC, Maldonado et al (2019) relaciona o diabetes mellitus (DM), tabagismo (TAB), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e obesidade (OBESID) como os principais agravantes.

Os fatores de risco são divididos em modificáveis, composto por HAS, DM, TAB e OBESID, e os não modificáveis como o sexo feminino, que sofrem consequências mais graves da DAC necessitando de intervenção mais agressiva (GALLI, 2020).

De acordo com Melo et al., (2017) a incidência de DAC aumenta com o passar dos anos, principalmente no sexo feminino, com ênfase no período do climatério, se relacionado com as variações homeostáticas no eixo hormonal e circulatório inerentes a esse período.

No estudo de Huxley, Barzi e Woodward (2006) em uma meta-análise com 37 estudos coorte, com pacientes portadores de diabetes mellitus (DM) que tinham perfil de maior prevalência de DAC foi demonstrado que o risco relativo para DAC em pacientes com DM foi 50% maior entre as mulheres.

Já segundo Melo et al (2018) ser portador de DM confere um risco 3 a 7 vezes maior de DAC para as mulheres diabéticas, quando comparadas às não diabéticas.

Os indivíduos tabagistas compõem um grupo de alto risco para acometimento por DAC, de acordo com as análises de Katsiki et al. (2013) e Jensen-Urstad et al. (2014). Já segundo Rifai et al. (2017) fumantes têm um aumento percentual para desenvolvimento de aterosclerose 70% maior.

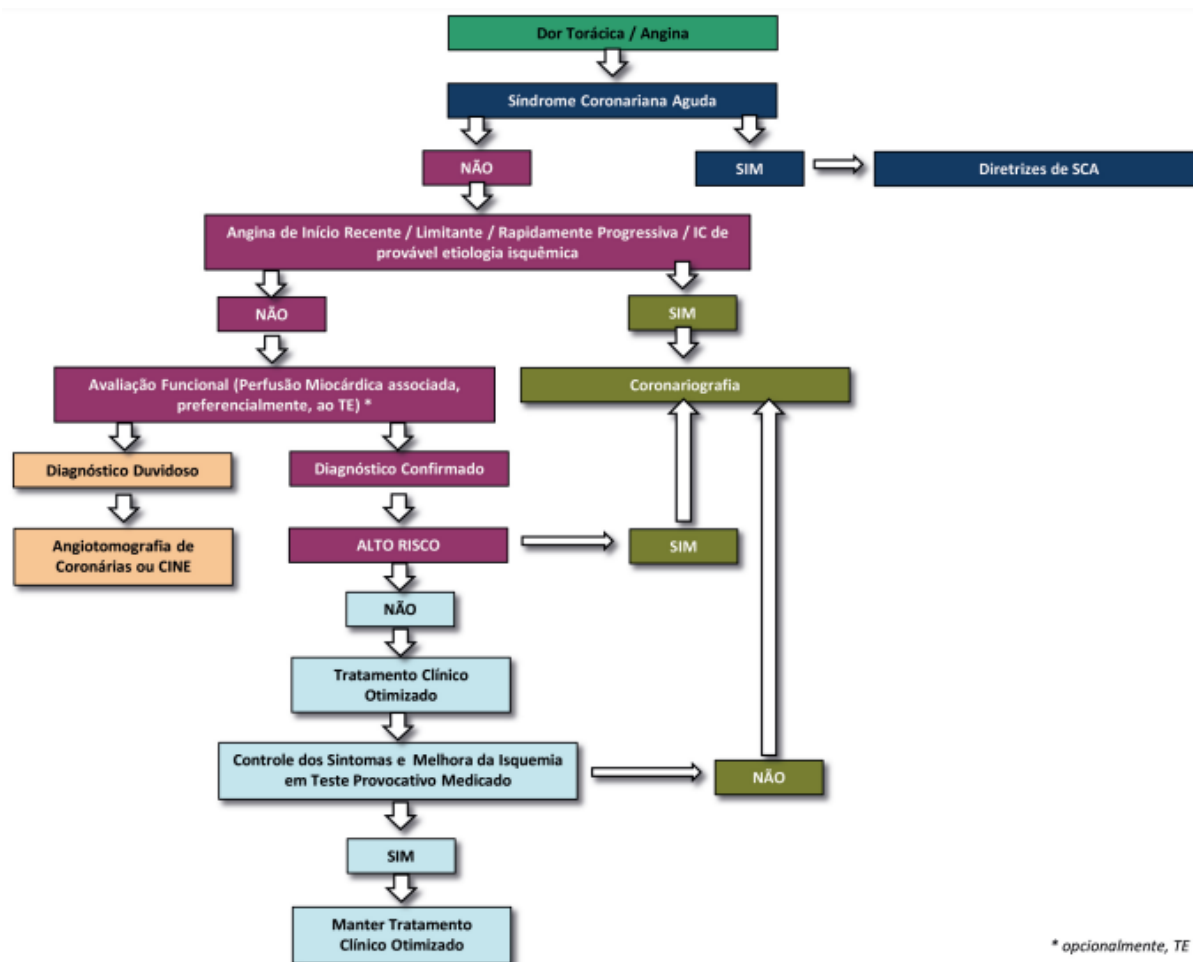
No estudo de Galli et al, (2020) sendo um trabalho de análise temporal dos fatores de risco associados à DAC, observou-se a ascensão do curso da doença para os indivíduos tabagistas.

Como um preditor clássico do acometimento por DAC a HAS figura entre um dos mais frequentes (AVEZUM et al., 2005). Além disso, progressivamente com o passar dos anos o número de indivíduos do sexo feminino acometidos pela HAS aumenta exponencialmente, sobretudo após a menopausa (SBC, SIBRAC, 2008).

As mulheres enquadradas como obesas têm incidência elevada para ocorrência de eventos cardiovasculares, principalmente devido aos efeitos de desequilíbrio homeostáticos no período da menopausa que contribuem para o surgimento de aterosclerose (NOBEL et al, 2002).

A apresentação da DAC pode ser de forma aguda e/ou crônica, uma vez que as duas formas se sobrepõem pelos mesmos fatores de risco e diminuem tanto a quantidade como a qualidade de vida do enfermo (DOS SANTOS et al, 2018). O diagnóstico, seguimento e estratificação da DAC (figura 1), é preenchida por critérios de avaliação clínicos e complementares fundamentais no prognóstico dos acometidos.

Figura 1: Algoritmo de diagnóstico e estratificação da DAC.



Fonte: Cesar, LA et al. Guideline for Stable Coronary Artery Disease. Arquivos Brasileiros de Cardiologia (2014).

Dessa forma, a definição de uma síndrome coronariana aguda (SCA) passa pela verificação de critérios clínicos e bioquímicos, de maneira urgente, por ser uma entidade que cursa com risco iminente de morte (TATIANA et al., (2021).

Segundo Mehta et al., (2016) os sinais e sintomas na DAC em mulheres em grande fração são inespecíficas e/ou subjulgadas, repercutindo em números elevados de pacientes do sexo feminino que ficam sem o diagnóstico correto.

A manifestação mais tardia de uma SCA é mais comum em mulheres, sendo esse fato abonado pela maior taxa de comorbidades encontradas em indivíduos do sexo feminino com idade mais avançada (WORRALL-CARTER et al., 2016), contudo não tendo diferença prognósticas e de mortalidade entre os sexos (SOEIRO et al., 2018).

A incidência das DCVs está relacionada ao envelhecimento, pois é quando o sistema cardiovascular passa por várias alterações como: hipertrofia e dilatação da aorta e de outras grandes artérias, hipertrofia do ventrículo esquerdo, redução do desempenho cardíaco,

disfunção neuro-hormonal do controle cardiovascular. Estas condições em conjunto estão associadas ao desenvolvimento de DCVs como: hipertensão, insuficiência cardíaca e doenças coronarianas e, unindo todas essas alterações fisiológicas, com a baixa produtividade de estrogênio, as mulheres tornam-se mais propensas a desenvolverem as doenças cardíacas (EVANGELISTA et al, 2009).

Elas ocorrem três vezes mais em mulheres na fase da menopausa e pós-menopausa na faixa etária dos 40 a 65 anos, comparando com outras fases (FERNANDES; NETO; GERBARA, 2008).

2.4 Climatério

O climatério é definido como o período 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).

Em relação a este período é fundamental referir que se divide em três fases principais: a pré-menopausa, que, em termos gerais, designará o período de tempo entre o início do declínio da função ovariana até a própria menopausa, e pode ser o período de 3 a 5 anos que antecede a última menstruação e no qual já ocorrem alterações no ciclo menstrual ocorrer (SPG, 2016).

Após a pré-menopausa, se instala a fase da perimenopausa, que é o período de tempo próximo à menopausa, onde as mudanças hormonais tornam-se mais intensas, gerando um encurtamento ou alargamento dos ciclos. Por fim, vem a fase pós-menopausa, período que se inicia com a última menstruação até os anos restantes da vida da mulher (SPG, 2016).

Um marco importante dentro do climatério é a menopausa, caracterizada como o último e definitivo ciclo menstrual. Pode ocorrer, principalmente, entre 48 e 50 anos de idade e só se confirma após 12 meses consecutivos de amenorréia, desde o último período menstrual (RODOLHO; HOGA, 2014).

A menopausa natural é definida como a ausência permanente de menstruação períodos, determinados retrospectivamente. Desta forma, a transição para a menopausa ou perimenopausa (PM) começa, em média, quatro anos antes o último período menstrual com ciclos irregulares e alterações metabólicas com implicações para saúde a longo prazo (MAAS, et al., 2021).

O número de mulheres que passam pelo climatério no Brasil é crescente, pois o país enfrenta o início de um longo período de envelhecimento populacional e transição epidemiológica. De acordo com estudos realizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2010), estima-se que em 2060 o país terá mais idosos do que jovens.

Segundo dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua - PNAD Contínua (2019), que discute a características gerais dos domicílios e moradores, a população total residente no Brasil é de 209,5 milhões de pessoas, com número de mulheres é superior ao de homens, pois abrange 51,8% (108,4 milhões de pessoas) da população total do Brasil, contra 48,2% (101,1 milhões de pessoas) em relação aos homens. Dessas 108,4 milhões de mulheres, 52,9 milhões estão na faixa etária entre 40 e 64 anos, ou seja, estão na faixa etária que corresponde ao período em que ocorre o climatério (IBGE, 2020).

Outro ponto que merece destaque é o fato de o Brasil estar passando pela maior transição demográfica da história, fruto de um fator muito importante: a chegada do envelhecimento populacional, que tem levado a uma redução gradativa dos jovens. Este ponto é devido à queda da fecundidade e o aumento da mortalidade, o que resultou em uma mudança na estrutura etária da população, com envelhecimento populacional gradual (IBGE, 2019; IBGE, 2020).

Nesta fase transitória correspondente ao climatério, ocorrendo geralmente entre 40 e 65 anos de idade, as mulheres passam por diversas transformações, sejam elas psicossociais, afetivas, sexuais, familiares e ocupacionais, que podem comprometer, em certa forma, sua qualidade de vida (BRASIL, 2016).

Em relação ao diagnóstico do climatério, pode-se dizer que é predominantemente clínico, baseado na idade grupo, padrão menstrual alterado e sinais e sintomas do climatério (MIRANDA; FERREIRA; CORRENTE, 2014).

O climatério compreende a fase de diminuição da produção dos hormônios estrogênio e progesterona, ocasionando o surgimento da maioria dos sinais e sintomas que podem causar desconforto em maior ou menor grau para a mulher, como: ondas de calor, sudorese, irritabilidade, cefaleia, atrofia genital, insônia, palpitações, tontura, cansaço e dores articulares (REZENDE et al., 2019). Além destes, há sintomas neuropsíquicos, como depressão, ansiedade, fadiga e diminuição da libido (BARACHO, 2007).

Embora existam inúmeras queixas e questões negativas atribuídas a este período, reconhece-se que a experiência de o climatério difere de mulher para mulher, merecendo atenção integral e diferenciada nos serviços de saúde (SILVA et al., 2016).

Estudos levantam hipóteses de que a qualidade de vida em mulheres climatéricas está intrinsecamente relacionada a sinais e sintomas influenciados por declínio de estrogênio, além

de fatores psicossociais ligados ao processo natural de envelhecimento. Além desses indicadores, há o estigma social e cultural que caracteriza o climatério como símbolo do envelhecimento, o que pode favorecer sentimentos de baixa autoestima e potencializar outros fatores agravantes (DE LORENZI, et al., 2009).

O estudo SWAN (3.000 mulheres, 42-52 anos, seguimento de 15 anos) apresentou alterações no perfil lipídico de mulheres na perimenopausa, uma leve elevação de 6% em média nas lipoproteínas de baixa densidade, e mudanças mínimas nos níveis em alta densidade lipoproteínas e sua função antiestrogênica (ROSSOUW, et al., 2002; URZÚA, 2016).

No final de 2020, o American Heart Associação incluiu a perimenopausa como uma condição com impacto cardiometabólico no futuro; essa condição é considerada um transcendental momento de gerar mudanças no estilo de vida que impactam prognóstico cardiovascular (CV) em mulheres (EL KHOUDARY et al., 2020).

O efeito protetor do estrogênio ajuda prevenir a aterosclerose, essa proteção é perdida após a menopausa, e está associada com o corpo alterações, aumentando a gordura visceral e diminuindo massa magra. Além disso, o tecido adiposo visceral tecido secreta substâncias pró-inflamatórias, determinando um pró-inflamatório crônico estado, favorecendo a aterosclerose e aumentando o risco de doença cardiovascular (DCV) (SUNG et al., 2022).

Várias alterações orgânicas podem ocorrer nesse período, devido a mudanças nas taxas hormonais, que afetam a qualidade de vida da mulher, principalmente relacionadas ao hipoestrogenismo. Como consequência, diante da carência do efeito protetor do estrogênio, uma série de alterações fisiológicas se estabelecem, como diminuição da taxa metabólica basal, distúrbios psicológicos, perda de massa magra e força muscular (sarcopenia), além de desmineralização óssea com risco aumentado para osteoporose (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA, 2016).

Além das alterações descritas acima, há também maior possibilidade de ganho de peso (sobrepeso ou obesidade, influenciadores de inflamação sistêmica), com aumento de gordura na região abdominal (redistribuição do modelo corporal ginoide para o androide, ou seja, maior adiposidade visceral), alterações do perfil lipídico (aumento da lipoproteína de baixa densidade, bem como redução da lipoproteína de alta densidade e aumento do colesterol total), que podem levar à síndrome metabólica (SM), promover processos aterogênicos, elevando o risco de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus (DM), dentre outras comorbidades (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA, 2016).

O aumento significativo do LDL-c e de triglicerídeos, associado à redução da atividade física e sedentarismo desencadeiam a diminuição da força muscular e da massa óssea e os

riscos das DCVs aumentam. A dispneia justifica-se pelo excesso de peso, o que gera sudoreses e fogachos (COSTA; SILVA, 2012).

Esses sintomas do climatério/menopausa não têm uma causa específica, mas a origem é hipotalâmica, o que está relacionado às áreas termorreguladoras e disfunções neuroendócrinas (CAVADAS et al., 2009). Aumento no fluxo sanguíneo e da frequência cardíaca é percebido em 80% das mulheres na menopausa, isso devido às alterações dos níveis de neurotransmissores do cérebro (GRAEF; LOCATELLI; SANTOS, 2012).

2.5 Climatério e HPV

Logo, o climatério é definido como o período 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).

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.

Entretanto 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).

2.6 Climatério e Doenças Coronarianas envolvendo seus fatores de risco

A prevalência da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) ocorre no climatério/menopausa, como antes dito, devido à diminuição do estrogênio. Estrogênio que é responsável por distúrbios metabólicos, emocionais, antropométricos e hemodinâmicos, o que vai aumentar a incidência de desordens no sistema circulatório. Nesse período, 80% das

mulheres desenvolverão HAS e esse índice aumenta na fase pós-menopausa (GRAEF; LOCATELLI; SANTOS, 2012).

Os acometimentos para as DCVs estão vinculados principalmente ao estilo de vida: tabagismo, etilismo, sedentarismo, diabetes, dietas inadequadas, obesidade e estresse psicológico e físico, juntando-se estes à falta de estrogênio, o que vai tornar as mulheres suscetíveis a desencadear com facilidade as DCVs (BONOTTO; MENDOZA-SASSI; SUSIN, 2016; MEDEIROS et al., 2018).

Portanto, uma maior incidência de doença cardíaca isquêmica (DCI) é observada em comparação com mulheres jovens, e pode se manifestar como síndromes coronarianas (SCA) com ou sem lesões coronarianas angiograficamente significativas, disfunção coronária (espasmo coronário ou disfunção microvascular) ou inespecífica dor no peito.¹ Além disso, no nível cardíaco, uma dor mais disfunção diastólica significativa do lado esquerdo ventrículo (VE), bem como um aumento no remodelamento concêntrico do VE, que poderia tornar as mulheres PM suscetíveis ao coração falha (HF) com fração de ejeção preservada (SUNG et al., 2022).

Conte et al. (2016), em um estudo que iniciou em 2013 e ainda se encontra em andamento, avaliaram entre 35 e 65 anos de idade, no climatério. Considerando o IMC, 63,26% das mulheres até os 60 anos encontravam-se, em 2013, no início das coletas de dados, com excesso de peso, enquanto nas mulheres acima dos 60 anos esse percentual era de 55,56%. Dentre essa amostra, 75,44% apresentaram circunferência da cintura (CC) acima dos valores de referência da Organização Mundial da Saúde (OMS), ou seja, apresentaram medidas que representam risco elevado e muito elevado para doenças cardiovasculares. Ainda, os percentuais de gordura (PG) corporal mostraram-se acima dos níveis recomendados em 61,69% das mulheres.

Os exames laboratoriais, coletados de 49 mulheres, demonstraram a presença de dislipidemia em 95,91% das amostras, e o colesterol proveniente das lipoproteínas de alta densidade (HDL-C), teoricamente benéficos para a saúde e controle de formação de placas de ateromas, se encontrou abaixo dos valores de referência na totalidade das amostras. Além disso, o colesterol total (CT) e o colesterol proveniente das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C), estavam aumentados em 59,18% delas. Os triglicerídeos apresentaram-se elevados em 42,59% do público examinado (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA, 2016).

Campesi et al (2016) realizaram um estudo avaliando a influência do envelhecimento e envelhecimento/menopausa nos parâmetros cardiometabólicos em homens e mulheres. Nas mulheres o conceito de menopausa e envelhecimento são indissociáveis, pois a primeira é uma etapa do processo de envelhecimento. Nas mulheres, as pós-menopausadas tiveram índices

significativamente mais altos de CT e TG do que as que estavam ainda na fase reprodutiva, aumentando a vulnerabilidade vascular das mulheres. Nos homens, os maiores de 45 anos tiveram apenas CT mais alto quanto comparados aos menores de 45 anos. Desta forma, pode-se concluir que o estado de envelhecimento/menopausa aumenta os fatores de risco cardiovascular mais para as mulheres comparado ao envelhecimento no público masculino, tornando as mulheres mais vulneráveis aos agravos cardiovasculares.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Estudar a relação entre a infecção pelo HPV e doenças coronarianas em mulheres no climatério.

3.2 Específicos

Estudar a prevalência de HPV cérvico-vaginal em mulheres em climatério.

Estudar a prevalência de doença coronariana, bem como seus fatores de risco relacionados com estilo de vida e metabolismo de lipídeos e carboidratos em mulheres em climatério.

Averiguar possíveis correlações estatísticas entre a presença de HPV e doença coronariana e os seus fatores de risco conhecidos.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo quantitativo, descritivo e analítico, realizado através da aplicação de questionários, exames clínicos e laboratoriais para identificar as características epidemiológicas de pacientes diagnosticados avaliadas para a presença de doença arterial coronariana, presença ou não de HPV e diversos parâmetros bioquímicos. O estudo enquadrou-se no projeto designado “Associação entre papilomavírus humano e doença arterial coronariana em mulheres climatéricas”, coordenado pela Prof. Doutora Luciane Maria Oliveira Brito, utilizando dados e amostras colhidas anteriormente no âmbito daquele projeto.

4.2 Local do estudo

O atendimento das pacientes foi realizado no Ambulatório de Cardiologia e no Centro de Pesquisa Clínica (CEPEC) do HUUFMA. A detecção de HPV foi realizada no Biobanco de Tumores e DNA do Maranhão, enquanto o sequenciamento automático e genotipagem de HPV foram realizados no Centro de Estudos de Ciências da Saúde, no campus de Caxias da Universidade Estadual do Maranhão (UEMA). As análises bioquímicas e análise de dados foram realizadas no laboratório de Bioanálises do Programa de Pós-graduação em Saúde do adulto (PPGSAD).

4.3 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUUFMA (CAAE 09487413.8.0000.5086, Anexo 1). Às pacientes foi explicada toda a pesquisa e as amostras apenas foram colhidas após assinado o respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

4.4 População e critérios de inclusão e exclusão

Foi utilizado o método de amostragem por conveniência. das pacientes atendidas no ambulatório de cardiologia do Hospital Universitário.

Participaram do estudo, pacientes que forneceram termo de consentimento livre e esclarecido, com idade superior a 35 anos, climatéricas e com avaliação cardiológica. Foram excluídas pacientes em diferente faixa etária, soropositivas para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), expostas a quimioterapia ou radioterapia pélvica.

4.5 Variáveis sociodemográficas

Os dados sociodemográficos das pacientes foram obtidos através de questionário semiestruturado (Anexo 2) incluindo a idade, o seu rendimento mensal e município de residência.

4.6 Exame clínico

Após a avaliação cardiológica, as pacientes foram avaliadas quanto à presença de história familiar de DAC, foi avaliada a pressão arterial após repouso de pelo menos 30 minutos na ausência de ingestão de café, álcool e comida. Foi calculado o índice de massa corporal, como a razão entre o peso em quilogramas e a altura em metros. Foram ainda colhidas amostras cervicais para detecção de HPV e amostras de sangue para avaliação bioquímica.

4.7 Detecção e genotipagem de HPV

Foram colhidas amostras cérvico-vaginais das pacientes por uma ginecologista. O DNA total foi extraído com um kit comercial (QIAmp DNA mini kit, Qiagen, Valencia, EUA) segundo as instruções do fabricante. O DNA isolado foi mantido a -20°C até ser usado em reações de PCR nested para detectar a presença de HPV, utilizando os primers PGMY 09/11 e GP 5+/6+. Os produtos de reação foram submetidos em eletroforese em gel de agarose a 1,5% corado pelo brometo de etídio, para observação sob radiação ultravioleta e verificar a presença ou ausência de DNA de HPV. As amostras positivas foram sequenciadas num sequenciador automático MegaBACE 1000 (GE Healthcare, Reino unido) e os cromatogramas foram analisados com software.

4.8 Análises bioquímicas

As amostras de sangue venoso foram colhidas após jejum de 8h, em tubos com e sem anticoagulante para separação de plasma e soro. As amostras de plasma e de soro foram armazenadas a -80°C até serem utilizadas para determinação de níveis de glucose, hemoglobina glicada, triglicérides, colesterol total, colesterol associado a lipoproteínas de alta densidade (HDL) e de baixa densidade (LDL).

Análise estatística

Os resultados foram analisados no GraphPad Prism 7.0 utilizando testes de fisher ou de X^2 , conforme apropriado. Os resultados foram considerados significativos quando $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1 Perfil demográfico das pacientes

No total, foram incluídas no estudo 71 pacientes, das quais a maioria tinha idade inferior a 60 anos (Tabela 1). Quase metade das pacientes tinha rendimento igual ou inferior a 1 salário-mínimo enquanto menos de 29% tinham rendimento superior a 3 salários mínimos. A quase totalidade das pacientes residia na cidade de São Luís e apenas 9 residiam em outros municípios do Maranhão.

Tabela 1 – Perfil sociodemográfico de 71 pacientes com e sem doença arterial coronariana do Estado do Maranhão.

Variáveis	Frequência n (%)
Faixa etária	
35-49 anos	25 (35,2)
50-59 anos	33 (46,5)
Maiores que 60 anos	13 (18,3)
Total	71 (100,0)
Renda	
1 salário mínimo	35 (49,3)
2 a 3 salários mínimos	22 (31,0)
Superior a 3 salários mínimos	14 (19,7)
Total	71 (100,0)
Local de residência	
Arari	1 (1,4)
Bacabal	1(1,4)
Matinha	1 (1,4)
Paço do Lumiar	2 (2,8)
Santa Inês	1(1,4)
São José de Ribamar	2 (2,8)
São Luís	62 (87,3)
Tuntum	1 (1,4)
Total	71

Fonte: criada pela autora baseada em questionário sócio demográfico- anexo 2

5.2 Fatores de risco para DAC

Em seguida, foram estudadas variáveis relacionadas com fatores de risco para desenvolver DAC (Tabela 2), obtidas através dos exames realizados a cada paciente.

Verificou-se que mais de metade das pacientes declararam nunca ter fumado, enquanto as restantes eram tabagistas ou ex-tabagistas. Apenas 21,1% das pacientes apresentaram índice de massa corporal normal, tendo a maioria sobrepeso ou vários graus de obesidade. Com relação às variáveis metabólicas associadas a fatores de risco de DAC, mais de metade das pacientes apresentou níveis normais de triglicérides, quase metade apresentava colesterolemia dentro dos níveis normais, mais de 60% tinham colesterol de HDL abaixo dos valores desejáveis e colesterol LDL dentro dos valores normais. Mais de 50% das pacientes avaliadas apresentava níveis aumentados de hemoglobina glicada, mas menos de metade apresentaram glicemia em jejum elevada (Tabela 3)

Tabela 2 –Fatores de risco de 71 pacientes com e sem doença arterial coronariana do Estado do Maranhão.

Variáveis	Frequência n (%)
Tabagismo	
Tabagista	3 (4,2)
Ex-tabagista	15 (21,1)
Nunca fumou	53 (74,7)
Total	71 (100,0)
Índice de massa corporal (IMC)	
Normal (18,5-24,9 kg/m ²)	15 (21,1)
Sobrepeso (25-29,9 kg/m ²)	22 (31,0)
Obesidade grau I (30-34,9 kg/m ²)	13 (18,3)
Obesidade grau II (35-40 kg/m ²)	2 (2,8)
Sem dados	19 (26,8)
Total	71 (100,0)

Fonte: criada pela autora baseada em questionário sócio demográfico- anexo 2

Tabela 3 – Variáveis metabólicas associadas a fatores de risco de DAC em 71 pacientes com e sem doença arterial coronariana do Estado do Maranhão.

Variáveis	Frequência n (%)
Triglicerídeos (mg/dL)	
<150	41 (57,7)
>150	22 (31,0)
Sem dados	8 (11,3)
Total	71 (100,0)
Colesterol total (mg/dL)	
<190	33 (46,6)
≥190	31 (43,7)
Sem dados	7 (9,9)
Total	71 (100,0)
Colesterol HDL (mg/dL)	
<50	43 (60,6)
≥50	21 (29,6)
Sem dados	7 (9,9)
Total	71 (100,0)
Colesterol LDL (mg/dL)	
<130	44 (62,0)
≥130	20 (28,1)
Sem dados	7 (9,9)
Total	71 (100,0)
Hemoglobina glicada (mg/dL)	
Normal (4,0-5,6)	27 (38,0)
Anormal (5,7-6,4)	25 (35,2)
Diabetes (>6,5)	11 (15,5)
Sem dados	8 (11,3)
Total	71 (100,0)
Glicemia em jejum (mg/dL)	
Normal (<99)	40 (56,3)
Anormal (100-125)	13 (18,3)
Diabetes (>126)	9 (12,7)
Sem dados	9 (12,7)
Total	71 (100,0)

Fonte: Autora.

5.3 Detecção e genotipagem de HPV

A presença de HPV foi estudada por técnicas de PCR, tendo sido verificada a presença de DNA vírico em pouco mais de um terço das pacientes (Tabela 4). De entre as 22 pacientes com HPV, quase 60% tinham HPV de elevado risco oncogênico (ex. HPV16), enquanto as restantes apresentavam genótipos virais classificados como tendo baixo risco (ex. HPV6). O HPV16 foi o genótipo mais frequentemente detectado.

Tabela 4 – Resultados da detecção e genotipagem de HPV em 71 pacientes com e sem doença arterial coronariana do Estado do Maranhão.

Quatro pacientes positivas para HPV não tiveram genotipagem.

Presença de DNA de HPV	Frequência n (%)
Presente	26 (36,6)
Ausente	44 (62,0)
Sem informação	1 (1,4)

Genótipos virais presentes (n=22)	Frequência n (%)
Alto Risco	13 (59,1)
Baixo Risco	9 (40,9)
HPV6	1
HPV16	8
HPV18	1
HPV33	1
HPV39	1
HPV45	1
HPV53	1
HPV58	1
HPV59	1
HPV73	1
HPV74	2
HPV83	1
HPV102	2
Total	22 (100,0)

5.4 Variáveis clínico-patológicas

As pacientes foram avaliadas do ponto de vista cardiológico, verificando-se que apenas cerca de um terço tinha história familiar de DAC, mas quase metade era hipertensa (Tabela 5). Pouco mais de um terço das pacientes foram diagnosticadas com DAC (n=27). De entre estas, 11 apresentaram infarto do miocárdio, enquanto as restantes apresentaram angina de peito.

Tabela 5 – Características clínico-patológicas de 71 pacientes com e sem doença arterial coronariana (DAC) do Estado do Maranhão.

Variáveis	Frequência n (%)
História familiar de doença arterial coronariana	
Sim	23 (32,4)
Não	44 (62,0)
Sem dados	4 (5,6)
Total	71 (100,0)
Hipertensão	
Sim	34 (47,9)
Não	37 (52,1)
Total	71 (100,0)
Doença arterial coronariana	
Sim	27 (38,0)
Não	44 (62,0)
Total	71 (100,0)
Tipo de DAC	
Angina estável	10 (37,0)
Angina instável	6 (22,2)
Infarto agudo do miocárdio	11 (40,8)
Total	27 (100,0)

Fonte: Autora.

5.5 Associações entre variáveis demográficas, fatores de risco, HPV e DAC

Verificou-se uma associação altamente significativa ($p=0,001$) entre a idade das pacientes e a presença de DAC, que foi identificada com maior frequência em pacientes mais idosas (Tabela 6). Também se observou uma associação altamente significativa ($p<0,001$) entre

hipertensão e DAC, sendo que esta patologia foi identificada mais frequentemente em pacientes hipertensas.

Não se observaram associações estatisticamente significativas entre a DAC e o tabagismo, IMC, nem variáveis bioquímicas. No entanto, a DAC foi mais comum entre pacientes com elevada glicemia em jejum, e o teste estatístico realizado aproximou-se do nível de significância ($p=0,05$). É interessante observar que a maioria das pacientes com HPV apresentou DAC, enquanto esta patologia foi observada apenas numa minoria das pacientes sem HPV ($p<0,021$).

Tabela 6 – Associações entre múltiplos fatores de risco e a doença arterial coronariana em 71 pacientes com e sem doença arterial coronariana do Estado do Maranhão.

Variável	Total n (%)	DAC ausente n (%)	DAC presente n (%)	*P valor
Faixa etária				
35-49 anos	25 (35,2)	21	4	0,001
50-59 anos	33 (46,5)	19	13	
Maiores que 60 anos	13 (18,3)	3	10	
Total	71 (100,0)			
Tabagismo				
Tabagista	3 (4,2)	3	0	0,179
Ex-tabagista	15 (21,1)	7	8	
Nunca fumou	53 (74,6)	34	19	
Total	71 (100,0)			
Índice de massa corporal (IMC)				
Normal (18,5-24,9 kg/m ²)	15 (21,1)			0,312
Sobrepeso (25-29,9 kg/m ²)	22 (31,0)			
Obesidade graus I-II (30-40 kg/m ²)	15 (21,1)			
Sem dados	19 (26,8)			
Total	71 (100,0)			

Hipertensão

Sim	34 (47,9)	13	21	>0,001
Não	37 (52,1)	31	6	
Total	71 (100,0)			

Triglicerídeos (mg/dL)

<150	41 (57,7)	23	18	1,000
>150	22 (31,0)	13	9	
Sem dados	8 (11,3)			
Total	71 (100,0)			

Colesterol total (mg/dL)

<190	33 (46,5)	19	14	0,585
≥190	31 (43,6)	18	13	
Sem dados	7 (9,9)			
Total	71 (100,0)			

Colesterol HDL (mg/dL)

<50	43 (60,5)	24	19	0,789
≥50	21 (29,6)	13	8	
Sem dados	7 (9,9)			
Total	71 (100,0)			

Colesterol LDL (mg/dL)

<130	44 (62,0)	25	19	1,000
≥130	20 (28,1)	12	8	
Sem dados	7 (9,9)			
Total	71 (100,0)			

Hemoglobina glicada (mg/dL)

Normal (4,0-5,6)	27 (38,0)	17	10	0,302
Anormal (5,7-6,4)	25 (35,2)	15	10	
Diabetes (>6,5)	11 (15,5)	4	7	
Sem dados	8			
Total	71 (100,0)			

Glicemia em jejum (mg/dL)

Normal (<99)	40 (56,3)	27	13	0,050
--------------	-----------	----	----	-------

Anormal (100-125)	13 (18,3)	4	9	
Diabetes (>126)	9 (12,7)			
Sem dados	9 (12,7)			
Total	71 (100,0)			
Presença de DNA de HPV				
Presente	26 (36,6)	11	15	0,021
Ausente	44 (62,0)	32	12	
Sem informação	1 (1,4)			
Total	70 (100,0)			

* Valor de probabilidade calculado através de teste de Exato de Fisher.

Fonte: Autora.

6 DISCUSSÃO

A doença arterial coronariana (DAC) está classicamente associada a um conjunto de fatores que promovem a lesão do endotélio vascular e a deposição de lipídios nos tecidos vasculares subendoteliais, com formação de placas de ateroma (Stary et al., 1995). Entre estes fatores contam-se a hipertensão, as alterações metabólicas como a dislipidemia e a inflamação crônica (LeBlanc et al., 2016, Malakar et al., 2019). Hábitos de vida como o sedentarismo, o tabagismo e a falta de uma dieta equilibrada têm sido associados com estes fatores e com a ocorrência de DAC (Malakar et al., 2019). Assim, para a prevenção da DAC, é preconizada a adoção de estilos de vida saudável, com prática de atividade física, cessação tabágica e uma dieta equilibrada, para além do acompanhamento regular por profissionais de saúde (Kucia e Hartley, 2022).

O papel de agentes infecciosos na gênese da DAC ou no aumento do risco para desenvolver esta patologia encontra-se ainda pouco explorado (Mehta et al. 1998; Pothineni et al., 2017; Becker et al., 2001; Rezaee-Zavareh et al., 2016). É sabido que numerosos tipos de vírus têm tropismo para células epiteliais, causando lesões vasculares (Fosse et al., 2021) e assim, potencialmente, contribuindo para a patogênese da DAC. Entre estes conta-se o SARS-CoV-2, causador da recente pandemia da COVID-19, cujos mecanismos patogénéticos devem ainda ser elucidados, mas que provoca lesões vasculares em variados órgãos incluindo o coração (Bernard et al., 2021).

Nos últimos anos, três estudos de grupos de pesquisa independentes vieram sugerir o envolvimento do HPV na patogênese da DAC, apontando que a infecção por este vírus poderia constituir um significativo fator de risco. O estudo de Kuo e Fujise (2011) realizado nos Estados Unidos da América, estabeleceu pela primeira vez que a presença de DNA de HPV em mulheres, a nível cérvico-vaginal, está associada a um aumento do risco de DAC (*odds ratio* – OR de 2,30 com intervalo de confiança de 95%: 1,27 – 4,16). Os mesmos autores relataram que, quando considerados apenas genótipos de HPV de alto risco oncogênico (e.g. HPV16 e HPV18), o risco de DAC aumenta (OR de 2,86 com intervalo de confiança de 95% 1,43 – 5,70). No entanto, não foi estabelecido um possível mecanismo pelo qual o HPV cérvico-vaginal pudesse causar ou favorecer o desenvolvimento de lesões nas artérias coronárias.

Pouco depois, em 2015, o estudo de Lawson et al., realizado na Austrália, veio apoiar as observações de Fuo e Kujise, utilizando uma abordagem diferente (Lawson et al., 2015). Estes autores estudaram a presença de DNA de HPV em placas de ateroma de 20 pacientes por

técnicas de PCR e estudaram também a expressão do oncogene viral E7 por imunohistoquímica. A presença de DNA de HPV nos tecidos coronários indica que, por mecanismos ainda não esclarecidos, os ácidos nucleicos virais terão sido transportados da região cérvico-vaginal até as artérias coronárias. É interessante determinar se os genes virais são efetivamente expressos nestes tecidos, podendo então contribuir de algum modo para a patogênese da DAC. Os resultados de Lawson et al. indicam que sim, mas o uso de imuno-histoquímica para detectar a proteína E7 tem-se revelado pouco confiável (Shen, 2019), pelo que estudos adicionais são necessários para confirmar este aspecto.

Finalmente, o estudo de Brito et al. publicado em 2019 e realizado por pesquisadoras do nosso grupo da UFMA em 52 pacientes maranhenses, veio novamente reforçar a associação entre HPV e DAC. Este último estudo relatou que a presença de DNA de HPV a nível cérvico-vaginal aumenta o risco de DAC (OR de 3,74 com intervalo de confiança de 95% 1,16 – 11,96) e o HPV de alto risco agrava o risco (OR de 4,90 com intervalo de confiança de 95% 1,26 – 19,08).

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo aprofundar o estudo iniciado por Brito et al. (2019) em mulheres maranhenses, contribuindo para elucidar a contribuição do HPV para o risco de desenvolver DAC.

O recrutamento de pacientes para o presente estudo foi prejudicado pela pandemia da COVID-19 que levou ao encerramento ou condicionamento de muitos serviços de saúde. Ainda assim, foi possível aumentar o número de participantes para 71 relativamente ao estudo anterior.

Os resultados obtidos no presente estudo mostram que a maioria das pacientes residia em São Luís, tinha baixa renda e idade entre os 35 e os 60 anos. Estes resultados são semelhantes aos anteriormente obtidos por Brito et al. (2019), sugerindo que a angariação de pacientes adicionais não alterou significativamente estas características da coorte estudada. O fato de as pacientes residirem no município de São Luís era esperado, uma vez que estas pacientes têm maior facilidade de acesso aos serviços de saúde localizados nesta cidade, onde se desenvolveu o estudo.

Foram estudados fatores de risco reconhecidamente associados à doença arterial coronariana, como o tabagismo, a hipertensão, o excesso de peso e as alterações metabólicas envolvendo dislipidemia e hiperglicemia (Malakar et al., 2019). O objetivo central do presente trabalho é a determinação do papel do HPV como fator de risco para DAC, mas não seria possível cumprir esse objetivo de forma rigorosa sem uma avaliação de outros fatores de risco que poderiam obscurecer o papel do HPV.

Verificou-se que o tabagismo era um hábito de apenas uma minoria das pacientes estudadas. O tabagismo é um importante fator de risco para DAC, promovendo hipertensão e lesões do endotélio vascular (Huxley e Woodward, 2011; Conklin et al., 2019; GBD 2019 Tobacco Collaborators, 2019). Por outro lado, a maioria das pacientes apresentaram índice de massa corporal consistente com excesso de peso ou mesmo obesidade, o que constitui um fator de risco para DAC (Kucia e Hartley, 2022). Esta observação vai ao encontro do relatado por Brito et al. (2019), estudo no qual a vasta maioria das pacientes relatava não praticar atividade física.

Assim, esta observação do presente estudo contribui para aprofundar este aspecto da coorte anteriormente estudada enquanto para o risco de DAC. Em linha com esta observação sobre o índice de massa corporal, a maioria das pacientes apresentou níveis elevados de hemoglobina glicada apesar de ter níveis normais de glicemia em jejum e uma parte das pacientes também apresentavam baixo colesterol HDL, alto colesterol LDL e altos níveis de triglicédeos. Tal como discutido em relação ao índice de massa corporal, estes dados bioquímicos fornecem importantes informações sobre o risco metabólico destas pacientes para desenvolverem DAC e contribuem para caracterizar melhor a coorte anteriormente estudada. O papel das alterações metabólicas na patogênese da DAC encontra-se bem estabelecido na literatura científica (Wei et al., 2022), contribuindo para facilitar a lesão endotelial e a acumulação de lipídeos na parede vascular levando à formação de placas de ateroma (Stary et al., 1995).

É importante ressaltar que quase metade das mulheres participantes no estudo eram hipertensas, sendo a hipertensão um fator central na patogênese da DAC reconhecido há décadas (McInnes, 1995), mas poucas relataram história familiar da doença. A presença de história familiar de DAC foi consistentemente associada com um risco mais elevado de desenvolver a doença devido a fatores de risco hereditários, desde meados do século XX (Thomas e Cohen, 1955; Rose, 1964; Broadbent et al., 2007; Kullo e Ding, 2007). Uma elevada percentagem das pacientes apresentava formas graves de DAC, já com infarto do miocárdio.

Em seguida, foi avaliada a presença de DNA de HPV nas pacientes, a nível cérvico-vaginal. Foi notável a presença de HPV em mais de um terço das pacientes e o fato de que o tipo mais frequentemente detectado foi o HPV16, de elevado risco oncogênico (Muñoz et al., 2003). No estudo de Brito et al. (2019) a percentagem de mulheres com HPV era ainda superior (44,2%) e os tipos de alto risco representavam 69,6% do total de infecções, um pouco mais do que o verificado no presente estudo.

Como esperado, a idade das pacientes e a presença de hipertensão mostraram associações altamente significativas com a presença de DAC na presente coorte. Esta associação sugere que a coorte estudada recapitula aspectos típicos e fundamentais da

patogênese da DAC, contribuindo assim para validar o estudo realizado. Por outro lado, é interessante verificar que não foram observadas associações significativas entre o perfil metabólico das pacientes e a presença de DAC, como seria de esperar. Observa-se uma tendência para que mulheres com DAC apresentem glicemia em jejum e hemoglobina glicada mais elevadas, mas os valores de triglicérides e de colesterol são muito semelhantes nas pacientes com DAC e sem DAC. A literatura científica indica claramente que níveis elevados de triglicérides são um fator de risco para DAC (Miller et al., 1999; Malakar et al., 2019). Os presentes resultados sugerem que, na nossa coorte, a idade e a hipertensão foram fatores de risco importantes para o desenvolvimento de DAC, enquanto as alterações metabólicas parecem ter um papel menos relevante, com sem alterações significativas no lipidograma e possíveis variações relacionadas com o metabolismo da glucose que não atingem significância estatística e carecem de análises adicionais.

A presença de DNA de HPV a nível cérvico-vaginal mostrou uma associação estatisticamente significativa com a DAC, reforçando a observação anterior do nosso grupo de pesquisa (Brito et al. 2019) e apoiando a hipótese de que o HPV contribui para o risco da DAC (Kuo e Fujise, 2011; Lawson et al., 2015; Brito et al., 2019). Quando se estudou a associação entre DAC e HPV de alto risco oncogênico o nível de significância do teste estatístico ficou abaixo do limite estabelecido. Este resultado não permite tirar conclusões sobre o papel dos diferentes tipos de HPV enquanto possíveis fatores de risco para DAC. No entanto, é assinalável que a maioria das pacientes apresentava genótipo de HPV de alto risco, que têm uma maior capacidade de persistir no hospedeiro infectado em serem eliminados pelo sistema imunitário e também uma maior capacidade de interferir com funções celulares (Estêvão et al., 2019).

Permanece por esclarecer a importante questão dos mecanismos pelos quais o HPV (de alto risco ou HPV em geral) poderá contribuir para a patogênese da DAC. O nosso grupo de pesquisa publicou recentemente hipóteses que poderão explicar a associação observada (Reis et al. 2020). De entre estas hipóteses, ganha destaque a possibilidade de as células cervicais infectadas com HPV poderem exportar materiais celulares e virais, incluindo proteínas e ácidos nucleicos, através de microvesículas (ex. exossomas) que entrariam em circulação (Gaiffe et al., 2012; Ludwig et al., 2018) atingindo o endotélio das artérias coronárias e provocando alterações propiciadoras da DAC. Esta hipótese encontra-se a ser testada pelo nosso grupo de pesquisa com apoio de projetos financiados, aguardando-se resultados experimentais que possam ajudar a esclarecer esta importante questão.

7. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no decurso deste trabalho permitem atingir conclusões que respondem aos objetivos inicialmente propostos.

Foi determinada a proporção de pacientes infectadas com HPV em grupos com e sem doença arterial coronariana (DAC), verificando-se que a infecção é significativamente mais frequente, em mulheres com DAC, o que apoia a hipótese de que o HPV contribui para o risco de DAC. Esta é a principal conclusão do estudo realizado. Os diferentes genótipos de HPV (alto risco versus baixo risco) não mostraram associação significativa com DAC.

A coorte estudada mostrou alguns aspectos típicos das populações com DAC, nomeadamente uma associação da DAC com a hipertensão e idade mais avançada. As pacientes com DAC também tiveram tendência a apresentar valores de glicemia e hemoglobina glicada mais elevados, porém sem diferenças significativas e não apresentaram alterações do seu lipidograma.

Estudos adicionais envolvendo modelos celulares e animais são necessários para determinar os mecanismos pelos quais o HPV poderá contribuir para a patogênese da DAC.

REFERÊNCIAS

AL RIFAI, M. et al. Relationship between smoking intensity and subclinical cardiovascular injury: e Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). **Atherosclerosis** 2017; 258:119-30. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.021

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

AVEZUM, A.; PIEGAS, L. S.; PEREIRA, J. C. Fatores de risco associados com infarto agudo do miocárdio na região metropolitana de São Paulo: uma região desenvolvida em um país em desenvolvimento. **Arq Bras Cardiol** 2005; 84:206-13. DOI: 10.1590/S0066-782X2005000300003

BAINEY, K. R. et al. Hospital variation in treatment and outcomes in acute coronary syndromes: insights from the Alberta Contemporary Acute Coronary Syndrome Patients Invasive Treatment Strategies (COAPT) study. **Int J Cardiol**. 2017 Aug 15; 241:70-5.

BANURA, C. et al. Prevalence, incidence and risk factors for anogenital warts in sub Saharan Africa: a systematic review and meta analysis. **Infect Agent Cancer**, 8(1), 27, 2013.

BARACHO, E. *Physiotherapy applied to obstetrics, urogynecology and aspects of mastology*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. Disponível em: [http://www.unama.br/novoportal/ensino/graduacao/cursos/fisioterapia/attachments / article /131/impacto_climaterio_qv_mulheres_santa_casa.pdf](http://www.unama.br/novoportal/ensino/graduacao/cursos/fisioterapia/attachments/article/131/impacto_climaterio_qv_mulheres_santa_casa.pdf)

BATISTA, J. E. Prevalência de tipos específicos de HPV e anormalidades citológicas em mulheres quilombolas. Tese (Doutorado) Universidade Federal do Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Goiânia, 2014, 137f.

BECKER, A. E. et al. The role of inflammation and infection in coronary artery disease. **Annu Rev Med** 52, 289-297, 2001.

BERNARD, I. et al. Endothelium infections and dysregulation by SARS-CoV-2: evidence and caveats in COVID-19. **Viruses** 13, 29, 2021.

BLANKE, A. D. O.; VARA, M. D. F. F. Doença arterial coronariana e exercício físico: uma revisão de literatura. **Saúde e Desenvolvimento**, 14(8), 2019.

BONOTTO, G. M.; MENDOZA-SASSI, R. A.; SUSIN, L. R. O. Conhecimento dos fatores de risco modificáveis para doença cardiovascular entre mulheres e seus fatores associados: um estudo de base populacional. **Ciênc Saúde Coletiva**, 21(1), 293-302, 2016.

BOSCH, F.X. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.* 2002, 55, 244–265.

BRAY, F. et al. Estatísticas globais de câncer 2018: estimativas GLOBOCAN de incidência e mortalidade em todo o mundo para 36 tipos de câncer em 185 países. **CA Cancer J Clin**, 68 (2018), pp. 394-424

BRASIL. Cartilha profissionais de saúde HPV. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014.

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.

BRAZIL. Ministry of Health. Primary Care Protocols: Women's Health / Ministry of Health, SÍrio-Libanês Institute of Teaching and Research – Brasília: Ministry of Health, 230 p, 2016.

BRITO, L. M. O. et al. Papilomavírus humano e doença arterial coronariana em mulheres climatéricas: existe associação? **The Scientific World Journal**, v. 2019, 2019.

BROADBENT, H. M. et al. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. **Human Molecular Genetics**, 17(6), 806–814, 2007.

CAMPESI, I. et al. Ageing/Menopausal Status in Healthy Women and Ageing in Healthy Men Differently Affect Cardiometabolic Parameters. **Int J Med Sci**. 2016 Feb 2;13(2):124-32. doi: 10.7150/ijms.14163. PMID: 26941571; PMCID: PMC4764779.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26941571/>

CASTELLSAGUÉ, X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. **Gynecol Oncol**. 2008;110(3):S4–7. doi:https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.07.045

CAVADAS, L. F. et al. Abordagem da menopausa. **Acta Med Port**, v. 23, p. 227-236, 2010.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Genital HPV Infection—Fact Sheet. 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm>

CESAR, L. A. et al. Guideline for Stable Coronary Artery Disease. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]**. 2014, v. 103, n. 2, Suppl 2, pp. 01-59. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/abc.2014S004>>. ISSN 1678-4170.

<https://doi.org/10.5935/abc.2014S004>.

CHANTLER, P. D.; FRISBEE, J. C. Arterial function in cardio-metabolic diseases: from the microcirculation to the large conduits. **Prog Cardiovasc Dis**. 2015;57(5):489-96.

COLPANI, V. et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE** 2020, 15, e0229154.

CONKLIN, D. J. et al. Cardiovascular injury induced by tobacco products: assessment of risk factors and biomarkers of harm. A Tobacco Centers of Regulatory Science compilation. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. 2019;316(4):H801–H827. doi: 10.1152/ajpheart.00591.2018

CONTE, F. A. et al. Estado Nutricional E Perfil Lipídico De Mulheres No Climatério. Departamento de Ciências da Vida. Grupo de Envelhecimento Humano – Unijuí. Ijuí, 2016. <https://publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/salaconhecimento/article/view/3909>.

DA SILVA, M.J.S.; O'DWYER, G.; OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S. Cancer care in Brazil: Structure and geographical distribution. **BMC Cancer** 2019, 19, 987.

DE LORENZI, D. R. S. et al. Assistance to climacteric women: new paradigms. **Rev Brazil Enferm**, Rio Grande do Sul, 2009. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S003471672009000200019&script=sci_abstract&lng=pt.

DOS SANTOS, E. B.; BIANCO, H. T. Atualizações em doença cardíaca isquêmica aguda e crônica. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, 16(1), 52-58.11:09, 2018.

DUMAS L. et al. Improving outcomes for older women with gynaecological malignancies. **Cancer Treat Rev**. 2016; 50:99-108.

EINSTEIN M. H. et al. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. **Lancet Infect Dis**. 2009;9(6):347–56. doi: [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70108-2](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70108-2)

EL KHOUDARY, S. R. et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**. 2020; 142: e506-e532.

ELIT L. Cervical cancer in the older woman. **Maturitas**. 2014;78(3): 160-167.

Estatísticas de câncer na Turquia. hsgm.saglik.gov.tr data de acesso: 01 de março de 2021.

ESTÊVÃO, D. et al. Hallmarks of HPV carcinogenesis: the role of E6, E7 and E5 oncoproteins in cellular malignancy. **Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech** 1862, 153-162, 2019.

FERNANDES, J. V.; FERNANDES, T. A. A. M. Human Papillomavirus: Biology and Pathogenesis. Human Papillomavirus and Related Diseases – From Bench to Bedside – A Clinical Perspective. **J intech Open.**, 1-40, 2018.

FORESTA, C. et al. Human papillomavirus proteins are found in peripheral blood and semen Cd20+ and Cd56+ cells during Hpv-16 semen infection. **BMC Infectious Diseases**, vol. 13, article 593, 2013.

FOSSE, J. H. et al. Endothelial cells in emerging viral infections. **Frontiers in Cardiovascular Medicine** 8, 619690, 2021.

FOX, K. V. et al. An evaluation of cervical cancer in women age sixty and over. **Gynecol Oncol**. 2008;109(1):53-58.

FÜLE, T. et al. The presence of human papillomavirus 16 in neural structures and vascular endothelial cells. **Virology**, vol. 348, no. 2, pp. 289–296, 2006.

GAIFFE, E. et al. Apoptotic HPV positive cancer cells exhibit transforming properties. **PLoS One**. 2012; 7 (5): e36766.

GALLI, A. G. S. Tendência Temporal dos Fatores de Risco Associados à Doença Arterial Coronariana, na Região Sul do Brasil, Entre os Anos de 2006 e 2018. **Medicina-Pedra Branca**, 2020.

GBD 2019 TOBACCO COLLABORATORS. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. **Lancet**. 2021;397(10292):233760. 10.1016/S0140-6736(21)01169-7.

GILLISON, M.L. et al. Eurogin Roadmap: Comparative epidemiology of HPV infection and associated cancers of the head and neck and cervix. **Int. J. Cancer**, 2014, 134, 497–507.

GRAEF, A. M.; LOCATELLI, C.; SANTOS, P. Utilização de fitoestógenos da soja (Glycine Max) e Angelica sinensis (dongQuai) como uma alternativa terapêutica para tratamento dos sintomas do climatério. **Rev. Evidências**, Joaçaba,12(1), 83-96, 2012.

GUYTON, A.; HALL, J.E. **Tratado de fisiologia médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

GYLLENSTEN, U. et al. Primary high-risk HPV screening for cervical cancer in postmenopausal women. **Gynecologic Oncology**, vol. 125, no. 2, pp. 343–345, 2012.

HUXLEY, R.; BARZI, F.; WOODWARD, M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with di- abetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. **BMJ** 2006; 332:73-8.

HUXLEY, R. R.; WOODWARD, M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. **Lancet**. 2011;378(9799):1297–1305. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60781-2.

IBGE. BRAZILIAN INSTITUTE OF GEOGRAPHY AND STATISTICS, 2010. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/rn/mossoro.html>.

IBGE. Complete mortality table for Brazil: A brief analysis of the evolution of mortality in Brazil. Brazilian Institute of Geography and Statistics, 2019. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/3097/tcmb_2019.pdf.

IBGE. Continuous national household sample survey. Brazilian Institute of Geography and Statistics, 2020. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101707_informativo.pdf.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2018**: incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância – Rio de Janeiro: INCA, 2017, 128p.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, Ministério da Saúde. Controle do Câncer de Colo do Útero. 2020. <https://www.inca.gov.br/utero>.

IOKA, A. et al. Influence of age on cervical cancer survival in Japan. **Jpn J Clin Oncol**. 2005;35(8):464-469.

JENSEN-URSTAD, M. et al. Impact of smoking: All-cause and cardiovascular mortality in a cohort of 55-year-old Swedes and Estonians. **Scandinavian journal of public health**, v. 42, n. 8, p. 780-785, 2014.

JOSEPH, P. et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. **Circ Res**. 2017 Sep;121(6):677-94. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.308903>

KATSIKI, N. et al. Smoking and vascular risk: are all forms of smoking harmful to all types of vascular diseases? **Public Health** 2013; 127(5):435-41.

KEMP, T. J. et al. Níveis sistêmicos elevados de citocinas inflamatórias em mulheres idosas com infecção persistente pelo papilomavírus humano cervical. **Biomarcadores de Epidemiol de Câncer Prev.**, 19 (8) (2010), pág. 1954-1959.

KISSEL, M. et al. Desafios e avanços no tratamento do câncer do colo do útero em mulheres idosas. **Cancer Treat Rev**, 84, 2020.

KUCIA, A. M.; HARTLEY, A. Chapter 5: Risk factors for cardiovascular disease. In: *Cardiac care: a practical guide for nurses*. 2022. 2nd edition Wiley 9781119117780.

KUDELA, E. et al. Determination of malignant potential of cervical intraepithelial neoplasia. *Tumor. Biol.* 2016, 37, 1521–1525.

KULLO, I. J.; DING, K. Mechanisms of disease: The genetic basis of coronary heart disease. **Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine**, 4(10), 2007.

KUO, H.; FUJISE, K. Human papillomavirus and cardiovascular disease among U.S. women in the national health and nutrition examination survey, 2003 to 2006. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 58, no. 19, pp. 2001–2006, 2011.

LABAZI, H.; TRASK, A. J. Coronary microvascular disease as an early culprit in the pathophysiology of diabetes and metabolic syndrome. **Pharmacol Res.** 2017 Sep; 123: 114-21.

LAWSON, J. S. et al. Identification of human papilloma viruses in atheromatous coronary artery disease. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, vol. 2, pp. 1–6, 2015.

LEBLANC, M. et al. Identifying novel gene variants in coronary artery disease and shared genes with several cardiovascular risk factors. **Circulation Research** 118, 83-94, 2016.

LIU, S. H. et al. Obesity and Human Papillomavirus Infection in Perimenopausal Women. **J Infect Dis.** 2013;208(7):1071–80.

LUDWIG, S. et al. Molecular and functional profiles of exosomes from HPV (+) and HPV(-) head and neck cancer cell lines. **Front Oncol.** 2018; 8: 445.

MAAS, A. H. E. M. et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. **Eur Heart J**. 2021; 42: 967-984.

MALAKAR A.K, et al. A review on coronary artery disease, its risk factors and therapeutics. **Journal of Cellular Physiology** 234, 16812-16823, 2019.

MALDONADO, C. M. et al. Associação entre fatores de risco cardiovasculares e a presença de doença arterial coronariana. **Archivos de Medicina (Col)**, 19(2), 247-255, 2019.

MANSOOR, H. et al. Duration of reproductive years and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events in older women: insights from the national health and nutrition examination survey. *Journal of Women's Health*, vol. 26, no. 10, pp. 1047–1052, 2017.

MCINNES, G. T. Hypertensions and coronary artery disease: cause and effect. **Journal of Hypertension** 13, 549-556, 1995.

MEDEIROS FILHO, R. A. et al. Prevalência de comportamentos e fatores de risco para doenças cardiovasculares em população de hipertensos no norte de Minas Gerais, Brasil. **Rev Fund Care**, 10(1), 90-96, 2018.

MEHTA, et al. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. **Journal of the American College of cardiology** 31, 1217-1225, 1998.

MEHTA, L. S. et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**. 2016;133(9):916-47.

MELO, J. B. et al. Fatores de Risco Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas com Doença Arterial Coronariana. **Int J Cardiovasc Sc** 2018; 31(1):4-11. DOI: 10.[5935/2359-4802.20170056](https://doi.org/10.5935/2359-4802.20170056).

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enferm.** 2008 out-dez; 17(4):758-64.

MERCHED, A. J.; WILLIAMS, E.; CHAN, L. Macrophage-specific p53 expression plays a crucial role in atherosclerosis development and plaque remodeling. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, vol. 23, no. 9, pp. 1608–1614, 2003.

MILLER, M. The epidemiology of triglyceride as a coronary artery disease risk factor. *Clinical Cardiology* 22, II-1 – II-6, 1999.

MIRANDA, J. S.; FERREIRA, M. L. S. M.; CORRENTE, J. E Characterization of quality of life according to menopausal status among women in southern Brazil: Quality of life in climacteric women assisted in Primary Care. **Rev Brazil Nurse**, São Paulo, 2014.

MUÑOZ et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **New England Journal of Medicine** 348, 518-527, 2003.

NABEL, E. G. et al. National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation. AHA/NHLBI Conference Proceedings. Women's Ischemic Syndrome Evaluation - Current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute Workshop: October 2-4, 2002: section 3: diagnosis and treatment of acute cardiac ischemia: gender issues. *Circulation*. 2004;109(6):e50-2.

NASCIMENTO, M. D. D. S. B. et al. Prevalence of human papillomavirus infection among women from quilombo communities in northeastern Brazil. **BMC Womens Health**. 2018, jan. 2; 18 (1).

NOGUEIRA DIAS GENNTA, M. L. et al. Multiple HPV genotype infection impacto on invasive cervical câncer presentation and survival. **PloS ONE**, v. 12, n. 8, p. e0182854, 22 ago, 2017.

PARK, I.U.; INTROCASO, C.; DUNNE, E.F. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. **Clin. Infect. Dis.** 2015, 61 (Suppl. S8), S849–S855.

PAULINO, E. et al. Panorama of Gynecologic Cancer in Brazil. **JCO Glob Oncol**. 2020; 6:1617–30. <https://doi.org/10.1200/GO.20.00099> PMID:33108231.

PINHO-FRANÇA, J. D. R.; CHEIN, M. B. D. C.; THULER, L. C. S. Patterns of cervical cytological abnormalities according to the Human Development Index in the northeast region of Brazil. **BMC Women's Health**, v. 16, p. 54, 2016.

POTHINENI, N. V. K. et al. Infections, atherosclerosis and coronary heart disease. **European Heart Journal** 38, 3195-3201, 2017.

PUOLAKKA, E. et al. Childhood Socioeconomic Status and Arterial Stiffness in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. **Hypertension**, 2017, 70, 729–735.

REIS, D. R. A. et al. HPV infection as a risk factor for atherosclerosis: a connecting hypothesis. **Medical Hypotheses** 144, 109979, 2020. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109979.

REZAEI-ZAVAREH, M. et al. Infections and coronary artery disease. **Arya Atherosclerosis** 12, 41-49, 2016.

REZENDE, F. C. B. et al. THE SEXUALITY OF WOMEN IN THE CLIMATE. Magazine of the Vale do Rio Verde University, MG, 2019.

ROSVALL, M. et al. Risk factors for the progression of carotid intima-media thickness over a 16-year follow-up period: The Malmö Diet and Cancer Study. **Atherosclerosis**. 2015;239(2):615-21.

RODOLHO, J. R. C; HOGA, L. A. K. It's time to take better care of yourself: educational material to promote women's health during climacteric. Sao Paulo, 2014.

ROSSOUW, J. E. et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA**. 2002; 288: 321-333.

SHEN C-H. Chapter 15: Molecular Diagnosis of Infectious diseases. In: Diagnostic Molecular Biology, pp 387-411. Academic Press, 2019.

SILVA, E. M. da C. **Problemas alimentares, exercício físico e bem-estar psicológico: um estudo com mulheres na menopausa**. Tese de Doutorado, 2012.

SILVA, G. A. E. et al. Cancer mortality in the Capitals and in the interior of Brazil: A four-decade analysis. **Rev. Saude Publica** 2020, 54, 126.

SILVA, T. C. et al. Care practices performed by nurses to women in climacteric. **Contexto & Saúde**, Ijuí, v. 16, no. 30, p.21–27, jun. 2016

SIVRO, A. et al. Age and menopause affect the expression of specific cytokines/chemokines in plasma and cervical lavage samples from female sex workers in Nairobi, Kenya. *Immunity & Ageing*, vol. 10, no. 1, p. 42, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz brasileira sobre prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres climatéricas e a influência da terapia de reposição hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). **Arq Bras Cardiol**. 2008;91(1):1-23.

SOEIRO, A. D. M. et al. Diferenças prognósticas entre homens e mulheres com síndrome coronariana aguda. Dados de um registro brasileiro. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 111, 648-653, 2018.

SOPHONSRITSUK, A. et al. Differential effects of estradiol on carotid artery inflammation when administered early versus late after surgical menopause," *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, vol. 20, no. 5, pp. 540–547, 2013.

SPG. Portuguese Society of Gynecology. National consensus on menopause. SPG, 2016. Disponível em: <https://spginecologia.pt/curso/10229/>.

STARY, H. C. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, **American Heart Association**. *Circulation* 92, 1355-74, 1995.

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.

SUNG H. et al. Global câncer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 71(3):209–249, 2021. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

SUNG, K. T. et al. Association of female menopause with atrioventricular mechanics and outcomes. **Front Cardiovasc Med.** 2022; 9: 804336.

TATIANA, C. et al. O Prognóstico da Doença Arterial Coronariana em um Hospital Público no Brasil: Achado do Estudo ERICO. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, p. 978-985, 2021.

THOMAS, C. B.; COHEN, B. H. The familial occurrence of hypertension and coronary artery disease, with observations concerning obesity and diabetes. **Annals of Internal Medicine**, 42(1), 90–127, 1955.

URBANETZ, A. **Ginecologia e Obstetrícia: FEBRASGO para o médico residente**. Rio de Janeiro: FEBRASGO; 2016

URZÚA, E. A. Menopausia y riesgo cardiovascular. **Rev Med Chile.** 2016; 144: 1375-1376.

VAN VLIJMEN, B. J. M. et al. Macrophage p53 deficiency leads to enhanced atherosclerosis in APOE*3-Leiden transgenic mice. **Circulation Research**, vol. 88, no. 8, pp. 780–786, 2001.

WEI, A. et al. Correlation of triglyceride-glucose index and dyslipidaemia with premature coronary heart diseases and multivessel disease: a cross-sectional study in Tianjin, China. **BMJ Open** 12, e065780, 2022.

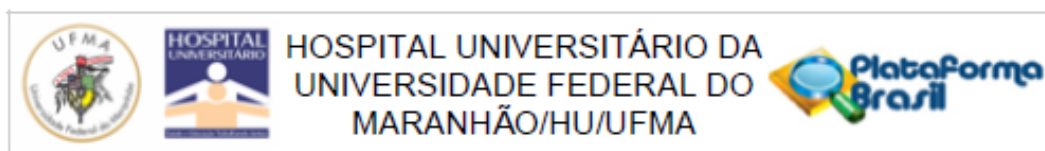
WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Human Papillomavirus (HPV) and Cervical Cancer. 2020. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hvp\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hvp)-and-cervical-cancer).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Health Topics—Cervical Cancer. <https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer>.

WORRALL-CARTER, L. et al. Impact of comorbidities and gender on the use of coronary interventions in patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. **Catheter Cardiovasc Interv.** 2016;87(4):E128-E36.

YANG, X. P.; RECKELHO, J. F. Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.** 2011, 20, 133–138.

ANEXO 1 – Parecer do comitê de ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO ENTRE PAPILOMAVÍRUS HUMANO E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA EM MULHERES CLIMATÉRICAS

Pesquisador: Luciane Maria Oliveira Brito

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 09487413.8.0000.5086

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

Patrocinador Principal: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior ((CAPES))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 195.357

Data da Relatoria: 08/02/2013

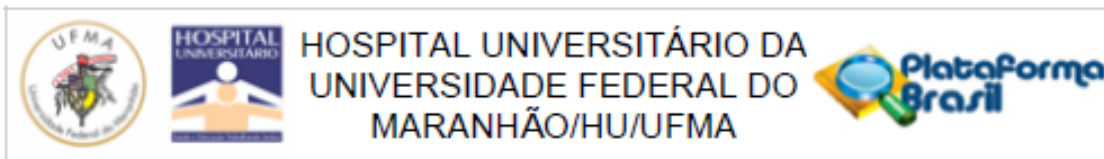
Apresentação do Projeto:

O Papilomavírus Humano (HPV) está etiologicalamente ligado a lesões neoplásicas benignas e malignas. Os considerados oncogênicos propiciam a degradação da proteína p53, que possui propriedades de supressão tumoral e constitui-se em um fator protetor para aterosclerose.

O estudo tem por objetivo investigar a associação entre a infecção pelo HPV e a Doença Arterial Coronariana (DAC) em mulheres climatéricas, haja vista que a incidência de DAC ocorre duas a três vezes mais em mulheres após a menopausa e que há um pico da revalência de HPV após os 50-60 anos. Trata-se de um estudo transversal onde serão avaliadas 258 mulheres, com faixa etária entre 40 e 65 anos, atendidas no Ambulatório de Ginecologia do

Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário (CEPEC) da UFMA, avaliadas previamente para Doença Arterial Coronariana, a partir de janeiro de 2013. Será aplicado um questionário às mulheres sobre variáveis sociodemográficas e fatores clínicos relacionados a comorbidades, em seguida, elas serão submetidas à coleta do material cervical para posterior análise do DNA para HPV por meio da PCR. Aquelas que forem positivas para HPV na análise do swab cervical serão avaliadas quanto à presença de DNA - HPV no plasma. As mulheres serão classificadas em Grupo A (DNA - HPV positivo) e Grupo B (DNA - HPV negativo). O Grupo A será dividido em dois subgrupos, decompondo-as entre as que contêm tipos de HPV oncogênicos e as que contêm os demais tipos. Aspectos éticos e análise dos dados contemplados no estudo. Financiado pela CAPES.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
 UF: MA Município: SAO LUIS
 Telefone: (98)2109-1250 Fax: (98)2109-1223 E-mail: cep@huufma.br

**Objetivo da Pesquisa:**

Investigar a associação entre o Papilomavírus Humano e Doença Arterial Coronariana em mulheres climatéricas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos da pesquisa consistem no constrangimento que pode surgir durante a entrevista e desconfortos, completamente contornáveis, decorrentes do exame de colpocitologia e de coleta sanguínea venosa (sensibilidade e escurecimento no local da coleta, possibilidade de diminuição da pressão arterial, esporadicamente náuseas). No entanto, não haverá maiores danos à saúde dos voluntários; a entrevista e os referidos procedimentos serão

realizados por profissionais capacitados, com padronização de condutas, oferecendo um serviço seguro e confiável.

Como benefício direto as mulheres participantes receberão um atendimento ginecológico, com realização e análise de exames laboratoriais, identificação das portadoras de HPV, tratamento das lesões cervicais de baixo grau detectadas e encaminhamento para o Hospital Universitário das mulheres que necessitarem de outro serviço especializado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo de temática relevante, cujo resultados, uma vez comprovado a associação entre o Papilomavírus Humano e Doença Arterial Coronariana em mulheres climatéricas, poderão subsidiar definição de metas terapêuticas corretas para o atendimento de pacientes portadoras de HPV e, assim, mais predispostas à DAC.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo cumpre com as exigências da Resolução CNS/MS nº 196/96 em relação aos "Termos de apresentação obrigatória": folha de rosto, projeto de pesquisa, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), orçamento e currículo do pesquisadores.

Recomendações:

Não há.

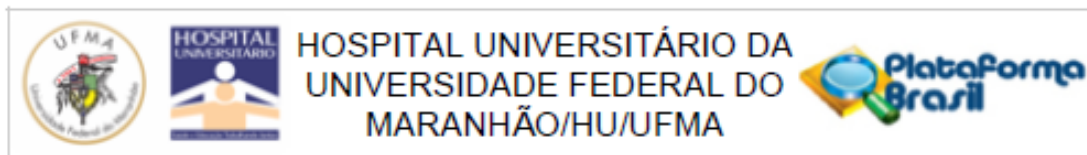
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador atendeu as pendências referidas na avaliação anterior sendo o protocolo considerado aprovado por atender aos requisitos da Resolução nº 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/MS.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
 UF: MA Município: SAO LUIS
 Telefone: (98)2109-1250 Fax: (98)2109-1223 E-mail: cep@huufma.br



Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O PROTOCOLO atende aos requisitos fundamentais da Resolução nº 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/MS. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

SAO LUIS, 07 de Fevereiro de 2013

Assinador por:
Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa
(Coordenador)

ANEXO 2 – Questionário sociodemográfico

QUESTIONÁRIO

“Associação entre papilomavírus humano e doença arterial coronariana em mulheres climatéricas”.

Nº da Ficha: _____ Data: ____/____/____ Prontuário: _____

Responsável _____ pela _____

CASO

CONTROLE

1. Identificação

Nome: _____

Endereço: _____

Ponto de referência: _____

Cidade: _____ UF: _____

Tel.: _____ Idade: _____

Profissão/Ocupação: _____ Naturalidade: _____

Estado Civil: Casada Solteira Divorciada Viúva União Consensual

Escola: Analfabeta

Ensino Fundamental: Incompleto Completo

Ensino Médio: Incompleto Completo

Ensino Superior: Incompleto Completo

Cor: Branca Parda Negra

Renda Média Familiar: 1 SM 2-3 SM >3 SM

2. Hábitos Sociais e Hábitos de Vida

Etilistailismo:

Não

Ex-etilista Tempo de Consumo: _____

Abandonou há: Anos Meses Dias

Tabagismo:

Não

Ex-tabagista Tempo de Consumo: _____

Abandonou há: Anos Meses Dias

Sim Tempo de Consumo: _____ Quantidade: ____ maços/dia.

Atividade Física ($\geq 3x$ /semana):

Não

Sim Qual? _____ Há quanto tempo? _____

Dieta:

Fígado bovino N° vezes/semana: _____

Cenoura N° vezes/semana: _____

Abóbora N° vezes/semana: _____

Espinafre N° vezes/semana: _____

Frutas cítricas N° vezes/semana: _____

3. Fatores Clínicos

Para pacientes do grupo CASO:

Diagnóstico prévio para DAC:

- Angioplastia
 Revascularização Cirúrgica do Miocárdio
 Cateterismo cardíaco

Classificação da DAC: Angina Estável
 Angina Instável
 IAM

Quantos episódios? _____

Tempo de diagnóstico: _____

História Familiar para DAC: Sim Não

Homem com idade < 55 anos: Sim Não

Mulher com idade < 65 anos: Sim Não

Uso de Estatina: Sim Há quanto tempo? _____
 Não

Comorbidades:

Nenhuma

Hipertensão Tempo: _____

Diabetes Mellitus Tempo: _____

Doença do Fígado

Doença da Tireóide

DST Qual? _____ Tratou? Não Sim

Câncer Cervical Outro: _____

Dislipidemia

AVALIAÇÃO GINECOLÓGICA

Comportamento Sexual:

- a) Idade do 1º Coito: _____
- b) Nº de parceiros sexuais na vida: 1 2 3 4 ou mais
- c) Orientação sexual: Heterossexual Bissexual Homossexual
- d) Atualmente tem parceiro fixo? Não **(neste caso, passe para o item "I")**
Sim Tempo: _____ Nº de coitos/sem: _____
- e) Parceiro atual apresenta alguma queixa genital? Não Sim Qual: _____
- f) Faz uso de camisinha? Não Sim
- g) Utilizou camisinha na primeira relação com o parceiro fixo? Não Sim
- h) Pratica outra modalidade de penetração peniana, além da vaginal?
Não Sim: Oral Anal Outro: _____
- i) O parceiro atual é tabagista? Não Sim Nº maços/dia: _____
- j) O parceiro atual visitava e/ou visita profissionais do sexo?
Não Não sabe informar Sim
- k) O parceiro atual teve episódios de DST?
Não Não se aplica Sim Qual: _____
- l) Atualmente tem parceiro não fixo?
Não Sim ->> Utiliza camisinha com parceiros não fixos? Não Sim

Higiene genital: Não Sim Nº vezes/dia: ____ Produto utilizado: _____

Já apresentou ou apresenta Lesão Intra-epitelial Cervical: Não Sim

Método diagnóstico: Exame de Papanicolaou Colposcopia Coniz. diagnóstica
 Como foi diagnosticada? Sintomas Consulta de rotina ao ginecologista
Campanha de preventivo Outro

Visitava com frequência o ginecologista antes do diagnóstico de NIC? Não Sim
 Frequência: _____

Quanto tempo faz desde a última consulta ao ginecologista? _____

CONSULTA ATUAL:

Queixas:

Sem queixa

Prurido

Leucorréia Cor: _____

Dispareunia

Queimação

Verrugas

Outros Quais: _____

Exames:

Peso: ____ Kg Altura: ____ m IMC: ____ Kg/m² Cintura: ____ cm Quadril: ____ cm

Captura Híbrida para HPV: Data: ____/____/____

Material obtido por: Swab Raspado Biópsia

Local: colo vagina ânus cavidade oral

Resultado: _____

Colpocitologia:

Data: ____/____/____

Resultado:

Normal Inflamatório

HPV NIC I NIC II NIC III CA

Gardnerella Cândida Trichomonas Herpes

Coloscopia: Data: ___/___/___

Resultado: Normal Anormal Insatisfatório
 Susp. Invasão Cond. Exofítico
 Miscelânea

Histopatologia: Data: ___/___/___

Resultado: Crônica
 HPV NIC I NIC II NIC III CA
 Outros: Qual: _____

EXAMES LABORATORIAIS - DUTRA E GASPAR

DATA DA COLETA: _____

EXAMES	DATA		
PA			
Glicemia em jejum			
Hemoglobina A1c			
Hemograma			
Insulina			
Colesterol Total			
HDL-C			
LDL-C			
Triglicerídeos			
Proteína C-reativa			
Creatinina			
Ureia			

ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Associação entre Papilomavírus Humano e Doença Arterial Coronariana em Mulheres Climatéricas.

Prezada Senhora,

Você está sendo convidada para participar do projeto de pesquisa sobre “**Associação entre a Infecção por Papilomavírus Humano e Doença Arterial Coronariana em Mulheres Climatéricas**”, sob responsabilidade da Dra. Luciane Maria Oliveira Brito. Esta pesquisa tem como finalidade investigar a possível associação entre um vírus que vive no colo do útero da mulher, o HPV, e uma doença que prejudica o coração, a Doença Arterial Coronariana, além de outras situações ou hábitos que possam levar a essa doença. Se você aceitar participar desta pesquisa, será necessário responder um questionário referente a dados pessoais, biológicos e sociais; coletar amostras de sangue e de urina e realizar exame ginecológico no Ambulatório de Ginecologia do Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário/ UFMA (CEPEC). A coleta de sangue será aproximadamente de 8 mL, que será guardado em tubos identificados e utilizados para a realização de exames laboratoriais somente para esta pesquisa (glicemia de jejum, hemoglobina glicada, insulina de jejum, perfil lipídico, PCR, creatinina e uréia). Essa coleta pode gerar desconfortos, porém mínimos e completamente contornáveis (sensibilidade e escurecimento no local da coleta, possibilidade de diminuição da pressão arterial, esporadicamente náuseas). Para o exame de urina, você precisará guardar toda a quantidade que urinar por 24 horas em um recipiente e armazená-lo em temperatura ambiente ou na geladeira. O exame ginecológico será feito com o mínimo de constrangimento possível e por uma médica experiente. Os benefícios que você terá ao participar deste estudo será uma assistência ginecológica de forma totalmente gratuita, durante a realização da pesquisa, com realização de exames laboratoriais, juntamente com sua interpretação e explicação se você desejar (opção para ser marcada abaixo) ou quando se façam necessários (exames alterados que necessitarão de encaminhamento médico). Além disso, você estará contribuindo para o esclarecimento do papel do HPV e de outras associações no desenvolvimento da Doença Arterial Coronariana. Todas as informações coletadas serão estritamente confidenciais e utilizadas somente neste estudo, não haverá armazenamento de amostras de sangue para o desenvolvimento de outros trabalhos. Os seus dados serão identificados em um código e, não, com o nome. Apenas os membros da pesquisa terão conhecimento dos dados, assegurando assim a sua privacidade. Você poderá sair da pesquisa em qualquer momento, bastando para isso, comunicar aos responsáveis pela investigação, sem prejuízo algum para o seu atendimento. Não haverá despesa financeira para você e nenhum procedimento que possa prejudicar sua saúde, portanto, não haverá indenização por parte da equipe científica e da Instituição responsável. Sempre que quiser, poderá pedir mais informações sobre a pesquisa pelo telefone dos pesquisadores e, se necessário, pelo telefone do Comitê de Ética em Pesquisa do HU/UFMA. Se concordar em participar, você deverá assinar este termo de consentimento em duas vias, ficando uma com você e a outra com o pesquisador e todas as páginas das duas cópias serão rubricadas.

() desejo ser informada sobre os resultados dos meus exames laboratoriais

() não desejo ser informada sobre os resultados dos meus exames laboratoriais.

NOME DOS PESQUISADORES:

Profa. Dra. Luciane Maria Oliveira Brito – Praça Gonçalves Dias 21, 2º andar, Prédio da Medicina, telefone: 3232-0286.

Comitê de Ética em Pesquisa – Hospital Universitário – Rua Barão de Itapary 227, 4º andar, Centro – Coordenadora: Profa.

Dra. Dorlene Maria Cardoso de Aquino, Telefone: 2109-1250.

São Luís _____ de _____ 20_____.

Assinatura da paciente

Profa. Luciane Brito – Pesquisadora responsável