



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

BRUNO CÉSAR TEODORO MARTINS

**VAGINOSE BACTERIANA, INFECÇÃO CERVICAL PELO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E ANORMALIDADES
CITOLÓGICAS CERVICAIS EM MULHERES ADULTAS**

**Goiânia
2022**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação Tese

2. Nome completo do autor

Bruno César Teodoro Martins

3. Título do trabalho

“VAGINOSE BACTERIANA, INFECÇÃO CERVICAL PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E ANORMALIDADES CITOLÓGICAS CERVICAIS EM MULHERES ADULTAS”.

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

- a) consulta ao(a) autor(a) e ao(a) orientador(a);
 - b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.
- O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **BRUNO CESAR TEODORO MARTINS, Discente**, em 03/03/2022, às 11:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vera Aparecida Saddi, Usuário Externo**, em 04/03/2022, às 17:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2730785** e o código CRC **C7EE84E4**.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação Tese Outro*: _____

*No caso de mestrado/doutorado profissional, indique o formato do Trabalho de Conclusão de Curso, permitido no documento de área, correspondente ao programa de pós-graduação, orientado pela legislação vigente da CAPES.

Exemplos: Estudo de caso ou Revisão sistemática ou outros formatos.

2. Nome completo do autor

Bruno César Teodoro Martins

3. Título do trabalho

“VAGINOSE BACTERIANA, INFECÇÃO CERVICAL PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E ANORMALIDADES CITOLÓGICAS CERVICAIS EM MULHERES ADULTAS”.

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

a) consulta ao(a) autor(a) e ao(a) orientador(a);

b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.

O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **BRUNO CESAR TEODORO MARTINS, Discente**, em 21/12/2022, às 11:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vera Aparecida Saddi, Usuário Externo**, em 22/12/2022, às 11:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3417509** e o código CRC **E30840C9**.

BRUNO CÉSAR TEODORO MARTINS

**VAGINOSE BACTERIANA, INFECÇÃO CERVICAL PELO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E ANORMALIDADES
CITOLÓGICAS CERVICAIS EM MULHERES ADULTAS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG), como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Dinâmica do processo saúde-doença.

Linha de pesquisa: Biologia da relação microorganismos hospedeiro e a saúde humana.

Orientadora: Profa. Dra. Vera Aparecida Saddi

**Goiânia
2022**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Martins, Bruno César Teodoro

Vaginose bacteriana, infecção cervical pelo Papilomavírus humano (HPV) e anormalidades citológicas cervicais em mulheres adultas [manuscrito] / Bruno César Teodoro Martins. - 2022. CXLIV, 144 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Vera Aparecida Saddi.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina (FM), Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Goiânia, 2022.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui siglas, mapas, abreviaturas, símbolos, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Vaginose bacteriana. 2. Papilomavírus humano. 3. Anormalidades citológicas cervicais. 4. Revisão sistemática e metanálise. 5. Mulheres adultas. I. Saddi, Vera Aparecida, orient. II. Título.

CDU 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

FACULDADE DE MEDICINA

ATA DE DEFESA DE TESE

Ata nº 04/2022 da sessão de Defesa de Tese de **Bruno César Teodoro Martins**, que confere o título de Doutor em **Ciências da Saúde**, na área de concentração em **Dinâmica do Processo Saúde-Doença**.

Aos **dezoito dias do mês de fevereiro de dois mil e vinte e dois**, a partir das **14:00h**, por meio de **videoconferência**, realizou-se a sessão pública de Defesa de Tese intitulada "**VAGINOSE BACTERIANA, INFECÇÃO CERVICAL PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E ANORMALIDADES CITOLOGICAS CERVICAIS EM MULHERES ADULTAS**". Os trabalhos foram instalados pela Orientadora, Professora Doutora **Vera Aparecida Saddi (UFG-PUC GO)** com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professora Doutora **Sílvia Helena Rabelo dos Santos (UFG)**, membro titular externo; Professora Doutora **Rosane Ribeiro Figueiredo Alves (FM/UFG)**, membro titular interno, Professor Doutor **Marcos André de Matos (UFG)**, membro titular externo; Professora Doutora **Maria Alves Barbosa (FEN/UFG)**, membro titular interno. Durante a arguição os membros da banca **não fizeram** sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Tese, tendo sido o candidato **aprovado** pelos seus membros. Proclamados os resultados pela Professora Doutora **Vera Aparecida Saddi**, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos **dezoito dias do mês de fevereiro de dois mil e vinte e dois**.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **BRUNO CESAR TEODORO MARTINS, Discente**, em 19/03/2022, às 08:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Alves Barbosa, Usuário Externo**, em 21/03/2022, às 20:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vera Aparecida Saddi, Usuário Externo**, em 21/03/2022, às 21:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sílvia Helena Rabelo Dos Santos, Professor do Magistério Superior**, em 22/03/2022, às 10:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Marcos André De Matos, Professor do Magistério**

https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&codigo_verificador=2770906&codigo_crc=11D91C0D&hash_download=... 1/2



Superior, em 22/03/2022, às 15:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rosane Ribeiro Figueiredo Alves, Professor do Magistério Superior**, em 23/03/2022, às 10:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2770906** e o código CRC **11D91C0D**.

Referência: Processo nº 23070.008983/2022-18

SEI nº 2770906

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: Bruno César Teodoro Martins

Orientadora: Profa. Dra. Vera Aparecida Saddi

Membros:

1. Profa. Dra. Vera Aparecida Saddi
2. Profa. Dra. Rosane Ribeiro Figueiredo Alves
3. Profa. Dra. Sílvia Helena Rabelo dos Santos
4. Profa. Dra. Maria Alves Barbosa
5. Prof. Dr. Marcos André de Matos

OU

6. Prof. Dr. Rafael Alves Guimarães
7. Profa. Dra. Karlla Antonieta Amorim Caetano

Data: 18/02/2022

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas graças a Deus, não sou o que era antes”. (Martin Luther King).

Dedico este trabalho a minha amada mãe Vânia Lúcia Teodoro e a minha querida avó Nair Alves Dias, por me ensinarem o verdadeiro valor da vida, por me incentivarem sempre nos estudos e principalmente pelo amor que me proporcionam. A meu namorado Wesley Leandro Silva por toda paciência, carinho, atenção, amor e acima de tudo companheirismo. Amo muito vocês!!!

AGRADECIMENTOS

A Deus por ser amor, pela saúde que me concedeu, pela fé, perseverança e sabedoria, mas acima de tudo por ter me proporcionado condições de buscar conhecimento e crescimento.

À minha amada mãe Vânia Lúcia Teodoro, que muitas vezes se doou e renunciou aos seus sonhos, para que eu pudesse realizar os meus, que sempre está comigo, agradeço por sua amizade, amor, dedicação, respeito, confiança e por tudo que me ensina. Peço a Deus todos os dias para que abençoe e proteja a senhora sempre. Obrigado por tudo que tem feito por mim. Te amo infinitamente!

À minha avó Nair Alves Dias por todo amor, carinho e ensinamentos. Obrigado por tudo, à senhora é um anjo em nossas vidas. Mulher guerreira que sempre se preocupa em proporcionar o melhor para todos da família. Te amo infinitamente!

Aos meus irmãos Celso Júnio Natal Teodoro Borges e Julyana Machado da Silva Martins, por sempre estarem comigo, pelo abraço carinhoso, por todo amor e por sempre acreditarem em mim, pelo apoio e incentivo incondicional. Amo vocês!

A meu namorado Wesley Leandro Silva, por todo amor, carinho, atenção, dedicação, companheirismo, respeito e por sempre me incentivar a buscar conhecimento e crescimento. Agradeço pela paciência e compreensão com minha ausência durante esta jornada. Você foi essencial para que essa conquista se concretizasse. Obrigado por ser luz nos momentos que eu mais precisei. Te amo!

Aos meus familiares, tios (as) primos (as), por sempre acreditarem em mim, por serem carinhosos e me proporcionarem amor, pelos momentos que não estivemos juntos e souberam entender. Amo vocês!

Aos meus amigos (as), agradeço a Deus todos os dias por terem vocês em minha vida. Obrigado por toda compreensão, amor, respeito, torcida e pelos diversos momentos de alegria compartilhados. Obrigado!

A todos meus colegas de doutorado, obrigado por todo companheirismo e por dividirmos todas as expectativas desta caminhada.

À minha colega de doutorado Ms. Kélvia Cristina de Camargo por vivenciar e compartilhar esse sonho comigo, por todo carinho, conselhos, experiências compartilhadas e por sempre me impulsionar a buscar novos conhecimentos. Obrigado!

A meu amigo Prof. Dr. Rafael Alves Guimarães por todo carinho, atenção, conselhos e ensinamentos. Obrigado!

À minha amiga Ms. Iana Mundim de Oliveira por toda atenção, carinho, conselhos e conhecimentos compartilhados. Obrigado!

À minha orientadora Profa. Dra. Vera Aparecida Saddi agradeço por toda paciência, pelos ensinamentos, pela oportunidade que me concedeu, pelo acolhimento humano e fraterno e por ser uma pessoa humana e ética em tudo que faz. Obrigado!

A todos os docentes do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG), que colaboraram com minha formação durante o Doutorado.

As secretárias do PPGCS da FM-UFG por toda dedicação e atenção.

A todos os profissionais do Laboratório de Genética e Biodiversidade da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), e do Laboratório de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás (FF-UFG), pela colaboração.

Aos professores por prontamente aceitarem fazer parte da minha banca de qualificação e defesa de Doutorado: Profa. Dra. Rosane Ribeiro Figueiredo Alves, Profa. Dra. Sílvia Helena Rabelo dos Santos, Prof. Dr. Marcos André de Matos, Profa. Dra. Maria Alves Barbosa, Prof. Dr. Rafael Alves Guimarães e Profa. Dra. Karlla Antonieta Amorim Caetano. Obrigado pelas valiosas contribuições.

Às mulheres que participaram e tanto contribuíram na realização da pesquisa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG), pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

Figuras, quadros, apêndices e anexos	XIV
Símbolos, siglas e abreviaturas	XV
Resumo	XVIII
Abstract	XIX
1. Introdução	1
2. Referencial teórico	3
2.1 Vaginose bacteriana	3
2.1.2 Epidemiologia da vaginose bacteriana.....	3
2.1.3 Fisiopatologia da vaginose bacteriana.....	4
2.1.4 Fatores de risco e possíveis desfechos associados à vaginose bacteriana.....	7
2.1.5 Diagnóstico e tratamento da vaginose bacteriana.....	8
3. Papilomavírus Humano	10
3.1 Epidemiologia da infecção pelo HPV.....	10
3.2 Classificação e estrutura genômica do HPV.....	13
3.3 História natural da infecção pelo HPV.....	15
3.4 Persistência da infecção pelo HPV.....	19
3.5 Fatores de risco para aquisição da infecção pelo HPV.....	21
3.6 Anormalidades citológicas e histológicas associadas à infecção pelo HPV.....	21
3.7 Rastreamento e prevenção da infecção pelo HPV.....	25
3.8 Vaginose bacteriana e infecção cervical pelo HPV.....	28
4. Objetivos	30
4.1 Geral.....	30
4.2 Específicos.....	30
5. Métodos	31
5.1 Revisão sistemática e metanálise.....	31
5.2 Estudo transversal.....	34
6. Publicações	37
Artigo 1.....	38
Artigo 2.....	51
7. Conclusões	66
8. Considerações finais	67
Referências	68
Apêndices e anexos	81
Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	81
Apêndice B – Formulário de Perguntas.....	85
Anexo A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (CEP/ACCG)	89
Anexo B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (CEP/HC-UFG)	97

Anexo C – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (CEP/PUC-GO)	103
Anexo D – Normas de publicação do respectivo periódico.....	108

FIGURAS, QUADROS, APÊNDICES E ANEXOS

Figura 1	Incidência mundial padronizada por idade do câncer de colo do útero por país estimada para 2020.
Figura 2	Taxa mundial de mortalidade padronizada por idade pelo câncer de colo do útero por país estimada para 2020.
Figura 3	Organização genômica do HPV 16, região regulatória (LCR) e oito genes necessários para diferentes estágios do ciclo de vida do vírus.
Figura 4	Classificação taxonômica do HPV desenvolvida pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus.
Figura 5	Progressão mediada pelo HPV para o câncer do colo de útero.
Quadro 1	Achados de diagnóstico nas secreções vaginais de mulheres com microbiota vaginal saudável, mulheres com vaginose bacteriana e mulheres com vaginite inflamatória descamativa.
Quadro 2	Prevalência da vaginose bacteriana e infecção cervical pelo HPV em diferentes países no período de 2012 a 2019.
Quadro 3	Ferramenta para classificação e avaliação da qualidade dos estudos.
Quadro 4	Grau de evidências dos estudos segundo ferramenta de classificação e avaliação.
Apêndice A	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).
Apêndice B	Formulário de perguntas.
Anexo A	Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (CEP/ACCG).
Anexo B	Parecer do Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (CEP/HC-UFG).
Anexo C	Parecer do Comitê de Ética da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (CEP/PUC-GO).
Anexo D	Normas de publicação do respectivo periódico.

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

ACCG	Associação de Combate ao Câncer em Goiás
AGC	Células glandulares atípicas
AGC-NEO	Atipias glandulares favorecendo neoplasia
AGC-SOE	Atipias glandulares sem outras especificações, possivelmente não neoplásicas
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana
AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
ASC	Células escamosas atípicas
ASC-H	Células escamosas atípicas que não pode excluir lesões intraepiteliais escamosas de alto grau
ASC-US	Células escamosas atípicas de significado indeterminado
BVAB	Bactérias associadas à vaginose bacteriana
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIS	Carcinoma <i>in situ</i>
CL	Células de Langerhans
CST	Estados da comunidade bacteriana
CT	<i>Chlamydia trachomatis</i>
DIP	Doença inflamatória pélvica
DIU	Dispositivo intrauterino
DNA	<i>Desoxyribonucleic Acid</i> - Ácido desoxirribonucleico
EGF	Fator de crescimento epidérmico
EGRF	Receptor do fator de crescimento epidérmico
ESF	Estratégia de saúde da família

EUA	Estados Unidos da América
EZT	Exérese da zona de transformação
E2F	Fator de transcrição
FAPEG	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás
FISH	Hibridação <i>in situ</i> por fluorescência
FF-UFG	Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás
GO	Goiás
HC-UFG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás
HCIO	Ácido hipocloroso
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Papilomavírus humano
HSIL	Lesões intraepiteliais de alto grau
HSV-2	Vírus do herpes simplex-2
H2O2	Peróxido de hidrogênio
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IC	Intervalo de confiança
ICTV	<i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>
IL-10	Interleucina 10
IST	Infecções sexualmente transmissíveis
JEC	Junção escamo-colunar
Kb	Pares de base
LEEP	Procedimento de excisão eletrocirúrgica com alça
LCR	<i>Long control region</i> - Região longa de controle
LSIL	Lesões intraepiteliais de baixo grau
ml	Mililitro
NG	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical

NILM	Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade
Nm	Nanômetro
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> - Reação em cadeia pela polimerase
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
PNI	Programa Nacional de Imunizações
pRb	Proteína do retinoblastoma
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
PPSUS	Programa Pesquisa para o SUS: Gestão compartilhada em saúde
PUC-GO	Pontifícia Universidade Católica de Goiás
SUS	Sistema Único de Saúde
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF-beta	Fator de crescimento transformante beta
TV	<i>Trichomonas vaginalis</i>
UFG	Universidade Federal de Goiás
UPA	Unidade de Pronto Atendimento
VB	Vaginose bacteriana
16S rRNA	RNA ribossomal 16s

RESUMO

A vaginose bacteriana (VB) é a causa mais comum de corrimento vaginal e ocorre quando há um desequilíbrio da microbiota vaginal, composta predominantemente por *Lactobacillus spp.* O Papilomavírus humano (HPV) é o vírus sexualmente transmissível mais comum no mundo. A infecção persistente com genótipos do HPV de alto risco é a principal causa do desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais cervicais e câncer de colo do útero. O objetivo deste estudo foi investigar a associação entre VB, infecção cervical pelo HPV e anormalidades citológicas cervicais em mulheres adultas. Foram realizadas uma revisão sistemática com metanálise e um estudo de corte transversal. A revisão sistemática e metanálise foi baseada nas diretrizes metodológicas do PRISMA. *PubMed* e *Web of Science* foram pesquisados usando os descritores: “*bacterial vaginosis and HPV*”, em junho de 2019. Os critérios de inclusão foram estudos originais que investigaram associação entre VB e infecção cervical pelo HPV; publicados em inglês, espanhol ou português; realizados em mulheres jovens e adultas, maiores de 15 anos, não grávidas, declaradas HIV negativas, que utilizaram os critérios de Nugent para diagnóstico da VB e a PCR para detecção do HPV. Foram calculados *odds ratio* (OR) e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) para a associação entre VB e infecção cervical pelo HPV usando modelos de efeitos aleatórios. Um valor de $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Seis estudos publicados entre 2012 e 2019 foram selecionados para análise e demonstraram associação significativa entre VB e infecção cervical pelo HPV (OR: 2,68; IC 95%: 1,64-4,40; $p < 0,001$). O estudo de corte transversal foi realizado em um ambulatório de ginecologia da rede pública de saúde em Goiânia, Goiás. Um total de 202 mulheres foram incluídas e submetidas ao exame ginecológico, com coleta de espécime cervical. Foram realizados os exames citopatológicos cervicais, a bacterioscopia e os critérios de Nugent para diagnóstico da VB e a PCR e hibridização reversa para detecção e genotipagem do HPV. A associação entre VB e infecção cervical pelo HPV e entre VB e anormalidades citológicas cervicais foram avaliadas por análise bivariada. Foi calculado o *odds ratio*, com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$). A prevalência da VB foi de 33,2% (67/202), da infecção cervical pelo HPV foi de 38,6% (78/202) e das anormalidades citológicas cervicais foi de 6,0% (12/202). A análise bivariada não demonstrou associação significativa entre VB e infecção cervical pelo HPV (OR: 0,69; IC 95%: 0,37-1,27; $p = 0,23$), nem entre VB e anormalidades citológicas cervicais (OR: 0,65; IC 95%: 0,17-2,50; $p = 0,54$). Na revisão sistemática e metanálise a VB foi considerada um fator de risco para infecção cervical pelo HPV, entretanto, no estudo de corte transversal a VB não esteve associada com a infecção cervical pelo HPV e nem com as anormalidades citológicas cervicais no grupo de mulheres adultas investigadas.

Palavras-chave: Vaginose bacteriana, Papilomavírus humano, anormalidades citológicas cervicais, revisão sistemática e metanálise, mulheres adultas.

ABSTRACT

Bacterial vaginosis (BV) is the most common cause of vaginal discharge and occurs when there is an imbalance in the vaginal microbiota, predominantly composed of *Lactobacillus spp.* Human Papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted virus in the world. Persistent infection with high-risk HPV genotypes is the main cause of the development of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. The aim of this study was to investigate the association between BV, cervical HPV infection and cervical cytological abnormalities in adult women. A systematic review with meta-analysis and a cross-sectional study were performed. The systematic review and meta-analysis were based on the PRISMA methodological guidelines. *PubMed* and *Web of Science* were searched using the descriptors: “*bacterial vaginosis and HPV*”, in June 2019. Inclusion criteria were original studies that investigated an association between BV and cervical HPV infection; published in English, Spanish or Portuguese; performed in young and adult women, over 15 years of age, non-pregnant, declared to be HIV negative, who used the Nugent criteria for the diagnosis of BV and PCR for the detection of HPV. *Odds ratios* (OR) and respective 95% confidence intervals (95% CI) were calculated for the association between BV and cervical HPV infection using random effects models. A value of $p \leq 0.05$ was considered statistically significant. Six studies published between 2012 and 2019 were selected for analysis and demonstrated a significant association between BV and cervical HPV infection (OR: 2.68; 95% CI: 1.64-4.40; $p < 0.001$). The cross-sectional study was carried out in a gynecology outpatient clinic of the public health network in Goiânia, Goiás. A total of 202 women were included and underwent gynecological examination, with cervical specimen collection. Cervical cytopathological exams, bacterioscopy and Nugent's criteria were performed for the diagnosis of BV and PCR and reverse hybridization for HPV detection and genotyping. By using bivariate analysis the association between BV and cervical HPV infection and between BV and cervical cytological abnormalities were investigated. The odds ratio was calculated, with the respective 95% confidence intervals (95% CI) and 5% significance level ($p \leq 0.05$). The prevalence of BV was 33.2% (67/202), of cervical HPV infection was 38.6% (78/202) and of cervical cytological abnormalities was 6.0% (12/202). Bivariate analysis did not identify a significant association between BV and cervical HPV infection (OR: 0.69; 95% CI: 0.37-1.27; $p = 0.23$), nor between BV and cervical cytological abnormalities (OR: 0.65; 95% CI: 0.17-2.50; $p = 0.54$). In the systematic review and meta-analysis, BV was considered a risk factor for cervical HPV infection, however, in the cross-sectional study, BV was not associated with cervical HPV infection nor with cervical cytological abnormalities in the group of adult women investigated.

Keywords: Bacterial vaginosis, Human Papillomavirus, cervical cytological abnormalities, systematic review and meta-analysis, adult women.

1 - INTRODUÇÃO

A vaginose bacteriana (VB) ocorre quando há uma alteração da microbiota vaginal em decorrência da diminuição dos *Lactobacillus spp.*, presentes no ambiente vaginal, com predomínio de microrganismos anaeróbios (HAY, 2014; REID, 2018; PAAVONEN, BRUNHAM, 2018). Cerca de 20% a 30 % das mulheres no mundo apresentam VB e essa prevalência pode ser o dobro em populações que possuem comportamento sexual de risco (BAUTISTA et al., 2016).

O Papilomavírus humano (HPV) é responsável pela Infecção Sexualmente Transmissível (IST) mais comum no mundo (DOORBAR, 2017; SANJOSÉ, BROTONS, PAVON, 2018). Cerca de 70-85% dos indivíduos sexualmente ativos entrarão em contato com algum genótipo do HPV durante a vida (CASTELLSAGUÉ et al., 2012; ZHANG et al., 2017). A infecção pelo HPV pode regredir de forma espontânea em 90% dos casos. No entanto, a infecção persistente com HPV de alto risco é considerada como o principal fator para transformação maligna do epitélio do colo uterino (SCHLECHT et al., 2001; WOODMAN, COLLINS, YOUNG, 2007; MOSCICKI et al., 2010; DOORBAR et al., 2012; SANJOSÉ, BROTONS, PAVON, 2018).

Existem poucos estudos abordando a associação entre VB e infecção cervical pelo HPV, o que torna necessária a realização de novas pesquisas sobre o tema. Três revisões sistemáticas com metanálises foram desenvolvidas investigando a associação entre VB e infecção cervical pelo HPV nos últimos dez anos (GILLET et al., 2011; BRUSSELAERS et al., 2019; LIANG et al., 2019). Os resultados obtidos nesses estudos são muito importantes, porém incluíram populações heterogêneas e utilizaram diversos métodos para detecção do DNA do HPV e para o diagnóstico de VB, dificultando a comparação e interpretação dos resultados.

Considerando que as infecções genitais apresentam grande impacto na saúde da mulher e configuram-se uma das principais causas de procura por serviços de saúde na rede pública de atendimento, e que a VB pode estar associada com a presença de algumas IST, como a infecção cervical

pelo HPV, o presente estudo faz-se necessário para descrever a associação entre esses agravos em mulheres adultas e conseqüentemente preencher lacunas do conhecimento sobre o tema.

2 - REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 - Vaginose Bacteriana

2.1.2 - Epidemiologia da vaginose bacteriana

A vaginose bacteriana (VB) é a causa mais comum de corrimento vaginal, afetando cerca de 20% a 30% das mulheres em todo o mundo, com maior frequência em mulheres na idade fértil e sexualmente ativas (BAUTISTA et al., 2016; BAGNALL, RIZZOLO, 2017; RANJIT et al., 2018). Dessa forma, a sua prevalência pode alcançar de 50% a 60% em populações que apresentam comportamento sexual de risco (BAUTISTA et al., 2016).

As taxas de prevalência variam de acordo com a etnia, o país de origem e a raça, com tendência a ser elevada nas populações de origem africana e hispânicas e baixa em brancas e asiáticas (KENYON, COLEBUNDERS, CRUCITTI, 2013; BAGNALL, RIZZOLO, 2017).

A prevalência da VB é mais alta na África Subsaariana. As mulheres da África Meridional e Oriental têm taxas mais altas de VB (30,3% a 68%) em comparação com as mulheres do Oeste da África (7%) (KENYON, COLEBUNDERS, CRUCITTI, 2013). Na Europa, as mulheres apresentam taxas de VB moderadamente elevadas (19% a 24%), enquanto as mulheres do Sudeste da Ásia, Austrália, Nova Zelândia, Finlândia e Indonésia apresentam taxas de VB normalmente baixas (KENYON, COLEBUNDERS, CRUCITTI, 2013).

As mulheres na América Latina e no Caribe têm taxas mais baixas de VB, exceto nas populações rurais e mulheres grávidas da Jamaica e do Peru (40%) (KENYON, COLEBUNDERS, CRUCITTI, 2013). Nos Estados Unidos da América (EUA), a VB é uma condição comum entre as mulheres, com prevalência variando por raça/etnia: afro-americanas (51%), hispânicas (32%) e brancas (23%). Da mesma forma, no Canadá, mulheres aborígenes e indígenas têm altas taxas de VB (33%) (KENYON, COLEBUNDERS, CRUCITTI, 2013).

Prevalências variadas da VB são encontradas em mulheres no Brasil. Em Goiânia, Goiás, a prevalência foi de 41% (CAIXETA et al. 2015),

em Botucatu, São Paulo, 30,1% (MARCONI et al., 2015), em Fortaleza, Ceará, 15% (SILVA et al. 2017), e em Maceió, Alagoas, 35,5% (CAMPOS et al., 2012). Recentemente um estudo realizado em Goiânia, Goiás, mostrou uma prevalência de 22,02% para VB em mulheres jovens e adultas (PASSOS et al. 2020).

2.1.3 - Fisiopatologia da vaginose bacteriana

O trato genital feminino apresenta uma microbiota única responsável pela regulação e manutenção da fisiologia local e pela prevenção de infecções (NASIOUDIS et al., 2017). A mucosa é recoberta por numerosas bactérias comensais que formam um importante fator protetor e desempenham um papel fundamental na manutenção da saúde reprodutiva feminina (NASIOUDIS et al., 2017).

O ambiente vaginal saudável geralmente apresenta baixo pH e baixos níveis de diversidade de espécies de bactérias, sendo dominada por *Lactobacillus spp.* (MITRA et al., 2016; ONDERDONK, DELANEY, FICHOROVA, 2016; DENG et al., 2018; COUDRAY, MADHIVANAN, 2019). Segundo a classificação de Ravel et al. (2011), o microbioma vaginal é classificado em cinco tipos, com base nos estados da comunidade bacteriana (CST). Quatro CSTs são dominados por espécies do gênero *Lactobacillus*: como *L. crispatus* (CST I), *L. gasseri* (CST II), *L. iners* (CST III), *L. jensenii* (CST V), enquanto a quarta classe, CST IV, é caracterizada por uma escassez de *Lactobacillus spp.*, e uma variedade de anaeróbios estritos e facultativos (RAVEL et al., 2011).

A VB é definida como uma alteração da microbiota vaginal em decorrência da diminuição dos *Lactobacillus spp.*, (95%) presentes no ambiente vaginal e predomínio de microrganismos anaeróbios (HAY, 2014; REID, 2018; PAAVONEN, BRUNHAM, 2018).

A função dos *Lactobacillus* é proteger a vagina contra agentes patológicos, por meio da produção de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e ácido lático, que mantêm o pH vaginal ácido, impedindo assim a proliferação de *Gardnerella vaginalis* e de outros agentes causadores da VB (PAAVONEN, BRUNHAM, 2018). Qualquer diminuição dos *Lactobacillus* e/ou alteração na

produção de H₂O₂ pode induzir a proliferação de bactérias anaeróbicas, que levam ao quadro de VB (PAAVONEN, BRUNHAM, 2018).

O Quadro 1, demonstra as características de achados diagnóstico nas secreções vaginais de mulheres com a microbiota vaginal saudável, presença da VB e vaginite inflamatória descamativa (PAAVONEN, BRUNHAM, 2018).

Quadro 1. Achados de diagnóstico nas secreções vaginais de mulheres com microbiota vaginal saudável, mulheres com vaginose bacteriana e mulheres com vaginite inflamatória descamativa.

Fonte: adaptado de Paavonen, Brunham (2018).

Variável	Flora vaginal saudável	Vaginose bacteriana	Vaginite inflamatória descamativa
pH	<4.7	≥4.7	≥4.7
Odor de amina	negativo	positivo	negativo
Células pista	ausente	presente	ausente
Células epiteliais	Células escamosas maduras	Células escamosas maduras	Células parabasais imaturas
Neutrófilos	ausente	ausente	presente
Flora	Bacilos monomórficos esparsos	Cocobacilos polimórficos abundantes	Cocos polimórficos abundantes e bacilos
Microbioma	<i>Lactobacillus</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Atopobium vaginae</i> , outros	<i>Escherichia coli</i> , <i>estreptococos</i> do grupo B, outros
Comunidades bacterianas	I, II, V	III, IV	IV

O tipo de estado comunitário I é dominado por *Lactobacillus crispatus*, II por *L. gasseri*, III por *L. iners* e V por *L. jensenii*; O IV é composto por uma mistura polimicrobiana de anaeróbios estritos e facultativos.

Um estudo conduzido nas cinco regiões do Brasil, com 609 mulheres adultas, mostrou a caracterização do microbioma vaginal conforme o CST através da amplificação das regiões V3-V4 do gene 16s do RNA ribossomal

(rRNA), demonstrando que o *Lactobacillus iners* foi o mais prevalente (36,5%), seguido por *L. crispatus* (30,5%), CST IV que demonstra uma escassez de *Lactobacillus* (27,4%), *L. gasseri* (4,4%) e *L. jensenii* (1,2%) (MARCONI et al. 2020).

Estudos têm demonstrado que a presença da espécie de *Lactobacillus crispatus* na microbiota vaginal pode fornecer uma maior proteção contra a proliferação de bactérias (BROTMAN et al., 2014; REIMERS et al., 2016; NORENHAG et al., 2020). Embora exista uma variação de microrganismos, as espécies mais frequentemente encontradas entre as mulheres com diagnóstico de VB são: *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella*, *Anaerobic cocci*, *Mobiluncus spp.*, *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Mycoplasmas*, *Ureaplasma*, *Bacteroides spp.*, e, recentemente, organismos geneticamente caracterizados da ordem *Clostridiales* (bactérias associadas à VB - *BVAB1*, *BVAB2* e *BVAB3*) (BAUTISTA et al., 2016; ONDERDONK, DELANEY, FICHOROVA, 2016).

Esses microrganismos envolvidos na fisiopatologia da VB possuem a capacidade de formação de biofilmes, que são comunidades de bactérias envoltas por substâncias, principalmente açúcares, produzidas pelas próprias bactérias e que conferem proteção, impedindo a ação da terapia medicamentosa empregada (ONDERDONK, DELANEY, FICHOROVA, 2016; VESTBY et al., 2020).

A *Gardnerella vaginalis* é a principal bactéria encontrada na VB, possui capacidade de formação de biofilmes, atividades metabólicas, alteração da imunidade do hospedeiro e pode ainda contribuir com a diversidade e sobrevivência da microbiota e com a resistência à terapia antimicrobiana (SCHWEBKE, MUZNY, JOSEY, 2014; ONDERDONK, DELANEY, FICHOROVA, 2016).

A sintomatologia da VB caracteriza-se por corrimento vaginal leitoso, homogêneo, de intensidade variável, presença de odor fétido durante o período menstrual ou após relação sexual (“odor de peixe” ou amoniacal), e ausência de inflamação significativa (ausência de neutrófilos) (BRADSHAW, SOBEL, 2016; ONDERDONK, DELANEY, FICHOROVA, 2016; BAGNALL et al., 2017). A secreção vaginal ocorre em decorrência da produção de sialidase, enzima responsável pela quebra dos componentes do muco

cervical que promove a degradação da camada de revestimento do epitélio cervical (GILBERT, LEWIS, LEWIS, 2013). O odor é causado pela liberação de ácidos orgânicos e aminas, como putrescina, cadaverina e trimetilamina, devido à alcalinização da secreção vaginal (subprodutos do metabolismo anaeróbio) (ONDERDONK, DELANEY, FICHOROVA, 2016).

Ao exame especular, observa-se o conteúdo vaginal de aspecto homogêneo, em quantidade variável, com coloração esbranquiçada, branco-acinzentada ou amarelada (BAUTISTA et al., 2016; ONDERDONK, DELANEY, FICHOROVA, 2016; BAGNALL et al., 2017).

2.1.4 - Fatores de risco e possíveis desfechos associados à vaginose bacteriana

Os fatores de risco associados ao surgimento da VB estão relacionados com as condições sociais, epidemiológicas e microbiológicas das mulheres (MUZNY et al., 2020). Fatores comportamentais e as práticas de higiene influenciam na composição da microbiota vaginal (BAUTISTA et al., 2016; BAGNALL, RIZZOLO, 2017).

A VB ocorre uma vez que há um desequilíbrio na microbiota vaginal e alguns fatores de risco podem contribuir para o surgimento desse agravo como raça, idade, baixo nível educacional, uso de antimicrobianos (RANJIT et al., 2018), presença de dispositivo intrauterino (DIU) (ABDULLATEEF et al., 2017), o uso de duchas vaginais (BAUTISTA et al., 2016; BAGNALL, RIZZOLO, 2017; RANJIT et al., 2018), história de múltiplas parcerias sexuais, início precoce de atividade sexual (BAUTISTA et al., 2016; BAGNALL et al., 2017; RANJIT et al., 2018), uso de contraceptivos hormonais (MITRA et al., 2016; RANJIT et al., 2018), alterações hormonais (MITRA et al., 2016; MARQUES et al., 2020), tabagismo, uso inconsistente do preservativo (BAGNALL, RIZZOLO, 2017), uso de acessórios sexuais (IGNACIO et al., 2018; RANJIT et al., 2018), comercialização da prática sexual, presença de IST (BAUTISTA et al., 2016), relação homoafetiva (BAGNALL, RIZZOLO, 2017), sexo anal e vaginal sem o uso de preservativo (BAUTISTA et al., 2016; RANJIT et al., 2018), período menstrual (BAUTISTA

et al., 2016; MITRA et al., 2016), histórico de gravidez (BAUTISTA et al., 2016), e pré-menopausa (LI et al., 2019).

Existem evidências na literatura de que a VB pode estar associada à infertilidade, aborto, cervicite, corioamnionite, ruptura prematura de membranas, parto prematuro, recém-nascido de baixo peso, endometrite pós-cesárea e doença inflamatória pélvica (DIP) (BAUTISTA et al., 2016; BRADSHAW, SOBEL, 2016; COUDRAY, MADHIVANAN, 2019), além de associar-se a *Chlamydia trachomatis* (CT), *Neisseria gonorrhoeae* (NG), *Trichomonas vaginalis* (TV), *Vírus do herpes simplex-2* (HSV-2), *Vírus da Imunodeficiência Humana* (HIV) (BAUTISTA et al., 2016; BRADSHAW, SOBEL, 2016; COUDRAY, MADHIVANAN, 2019), e infecção cervical pelo HPV (GILLET et al., 2011; BRUSSELAERS et al., 2019; LIANG et al., 2019).

2.1.5 - Diagnóstico e tratamento da vaginose bacteriana

Inicialmente, a VB foi diagnosticada pelo critério de Amsel (AMSEL et al., 1983), que inclui a observação de, pelo menos, três dos seguintes achados clínicos: presença de corrimento vaginal homogêneo, pH vaginal superior a 4,5, odor de amina após a adição de hidróxido de potássio ao fluido vaginal (teste de whiff positivo) e presença de células indicadoras em microscopia de esfregaço de material a fresco (AMSEL et al., 1983).

O padrão-ouro para o diagnóstico da VB é através da avaliação microscópica pós-coloração pelo método de Gram (bacterioscopia), e score de Nugent, que consiste na identificação e quantificação de *Lactobacillus spp.*, bem como de outras espécies de microorganismos como *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.* e *Bacterioides spp.* (NUGENT, KROHN, HILLIER, 1991). Neste método, uma pontuação numérica é calculada pela identificação e quantificação das espécies bacterianas descritas em cada campo microscópico. Mulheres que apresentam uma pontuação entre 0-3 são consideradas com microbiota vaginal normal; entre 4-6 são consideradas com microbiota intermediária e entre 7-10 são consideradas com VB (NUGENT, KROHN, HILLIER, 1991).

O método Ison e Hay utilizado para diagnóstico da VB também é realizado através da avaliação microscópica pós-coloração pelo método de

Gram, que consiste na identificação e quantificação de *Lactobacillus spp.*, bem como de outras espécies de microorganismos, sendo simplificado após a introdução dos critérios de Nugent (ISON, HAY, 2002). Este método classifica a microbiota vaginal em grau I com predomínio de *Lactobacillus* (normal); grau II com quantidade semelhante de cocos e *Lactobacillus* (intermediária), e grau III com predomínio de cocobacilos curtos (quadro de VB) (ISON, HAY, 2002).

O exame citopatológico de Papanicolaou pode ser utilizado para o diagnóstico da VB, uma vez que, por meio da avaliação citológica dos esfregaços corados, a presença de células indicadoras nas amostras é sugestiva de VB (DISCACCIATI et al., 2006). A identificação da VB baseia-se na observação dos morfotipos bacterianos semelhantes ao método de Ison e Hay e na identificação de no mínimo 20% de células indicadoras na amostra (DISCACCIATI et al., 2006).

O tratamento da VB visa eliminar os sintomas desencadeados por esta condição e restabelecer o equilíbrio da microbiota vaginal, principalmente, pela redução dos microrganismos anaeróbios (BRADSHAW, SOBEL, 2016; COUDRAY, MADHIVANAN, 2019; HILLIER et al., 2020; BRASIL, 2020; CDC, 2021; CARVALHO et al., 2021). É recomendado para as mulheres sintomáticas e consiste na administração de metronidazol ou clindamicina por via oral ou intravaginal (BRASIL, 2020; CDC, 2021; CARVALHO et al., 2021).

A recorrência da VB após o tratamento é comum. Cerca de 15% a 30% das mulheres apresentam sintomas no período de 30 a 90 dias após a terapia com antimicrobianos, enquanto 70% das mulheres podem apresentar recorrência em até nove meses (CARVALHO et al., 2021). A VB recorrente é definida como a presença de quatro ou mais diagnósticos confirmados da VB no período de um ano, é reconhecida como um problema comum associado a falha no tratamento (CARVALHO et al., 2021). Alguns fatores justificam a falha da resposta terapêutica, como atividade sexual sem uso de preservativos, realização de duchas vaginais, resposta imune inadequada e multirresistência bacteriana (CARVALHO et al., 2021).

A administração de metronidazol por via oral, duas vezes ao dia, durante 10-14 dias ou a aplicação de metronidazol por via intravaginal, duas

vezes por semana, durante seis meses é recomendada para os casos da VB recorrente (BRASIL, 2020; CDC, 2021; CARVALHO et al., 2021).

3 - Papilomavírus humano (HPV)

3.1 - Epidemiologia da infecção pelo HPV

A relação entre a infecção pelo HPV e o câncer de colo do útero já é bem estabelecida (WALBOOMERS et al., 1999), no entanto, a infecção pelo HPV também está relacionada com o desenvolvimento de cânceres anais, penianos, vulvares e de orofaringe (IARC, 2021). O HPV foi detectado em 99,7% dos casos de câncer de colo do útero em todo o mundo, sendo os tipos de HPV 16 e 18 prevalentes em 60-80% dos casos (WALBOOMERS et al., 1999). Segundo a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) estima-se que 2,2 milhões de novos casos de cânceres foram atribuídos a agentes infecciosos em 2020, representando 13% de todos os casos de câncer no mundo (excluindo câncer de pele não melanoma) (IARC, 2020).

Aproximadamente 10 a 12 milhões de pessoas foram infectadas pelo HPV no mundo em 2020. A prevalência global da infecção pelo HPV estimada para 2020 foi de 11,7%, variando nas diferentes regiões do mundo. A prevalência mais alta da infecção pelo HPV foi de 22,1% observada no continente Africano (IARC, 2020).

O HPV é responsável pela Infecção Sexualmente Transmissível (IST) mais comum entre os homens e as mulheres (WHO, 2021). Estima-se que 70-85% dos indivíduos sexualmente ativos entrarão em contato com algum tipo de HPV durante a vida e cerca de 80% das mulheres entrarão em contato com algum tipo de HPV até os 50 anos de idade (CASTELLSAGUÉ et al., 2012). A prevalência da infecção pelo HPV é maior em mulheres mais jovens, variando de 12% a 56% em mulheres abaixo de 21 anos em comparação com 2% a 7% em mulheres com mais de 35 anos de idade (FERRECCIO et a., 2004).

Um estudo realizado nas 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal investigou a prevalência da infecção pelo HPV e seus diferentes genótipos em 6.388 amostras (5.268 mulheres e 1.120 homens), sendo a média da idade dos participantes de 21,6 anos (BRASIL, 2020a). A prevalência geral da infecção pelo HPV foi de 53,6%, sendo que os genótipos do HPV de alto risco para o desenvolvimento de câncer foram detectados em 35,2% dos participantes (BRASIL, 2020a). Para a região Centro-Oeste a prevalência da infecção pelo HPV foi de 56,46%, e para a cidade de Goiânia, em Goiás, de 50,0% (379 participantes, sendo 263 do sexo feminino e 116 do sexo masculino), com 30,9% apresentando HPV de alto risco (BRASIL, 2020a).

Segundo a IARC, o câncer de colo do útero foi o quarto mais frequente em todo o mundo em 2020, com 604.127 casos novos e 341.831 mortes (IARC, 2021). Essa estimativa corresponde a uma taxa de incidência de 13,3 casos a cada 100 mil mulheres e varia amplamente entre os países (IARC, 2021).

O câncer de colo do útero foi a principal causa de morte na maioria do continente Africano em 2020. A maior incidência foi em Eswatini, com aproximadamente 6,5% das mulheres desenvolvendo câncer de colo do útero antes dos 75 anos (ARBYN et al., 2020). A China e a Índia juntas contribuíram com mais de um terço da taxa global de incidência do câncer de colo do útero (ARBYN et al., 2020).

Globalmente, a média da idade do diagnóstico foi de 53 anos, variando de 44 anos (Vanuatu) a 68 anos (Cingapura). A média da idade global de morte foi de 59 anos, variando de 45 anos (Vanuatu) a 76 anos (Martinica) (ARBYN et al., 2020). O câncer de colo do útero é classificado entre os três principais cânceres que afetam mulheres com menos de 45 anos em 146 (79%) de 185 países (ARBYN et al., 2020). A incidência e mortalidade mundial padronizadas por idade de ocorrência do câncer de colo do útero por país, estimadas para 2020, são demonstradas nas Figuras 1 e 2.

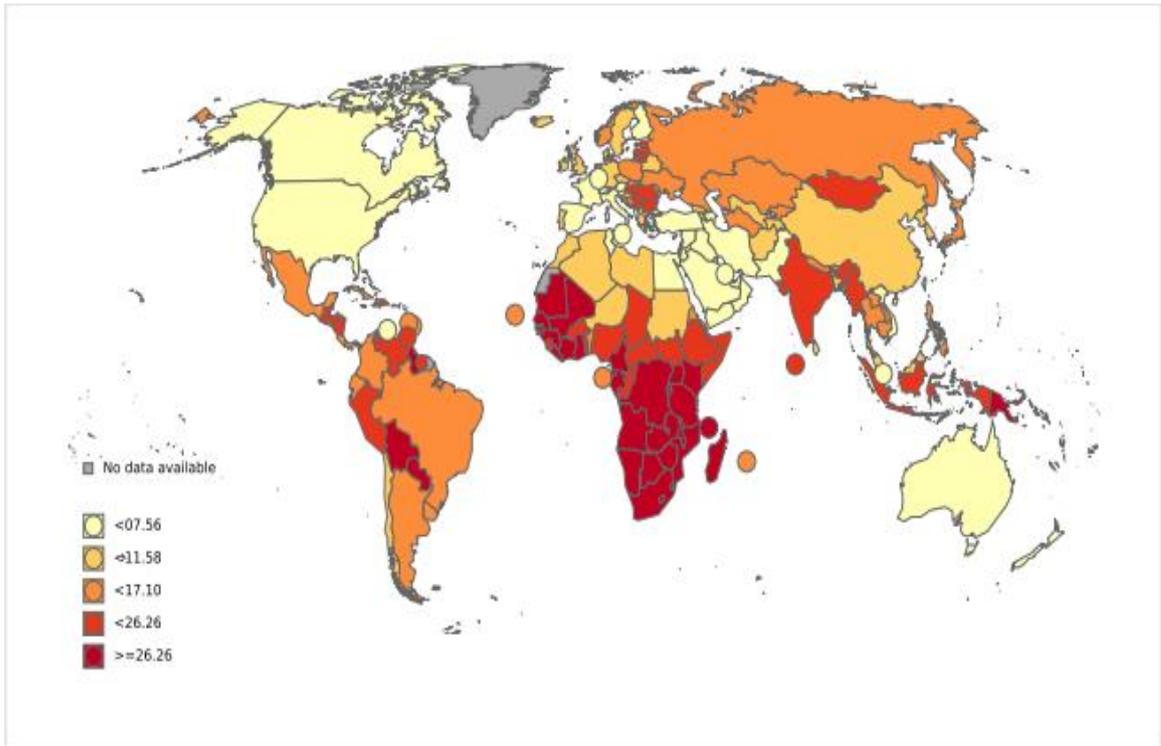


Figura 1. Incidência mundial padronizada por idade do câncer de colo do útero por país estimada para 2020.
 Fonte: adaptado de IARC (2021).

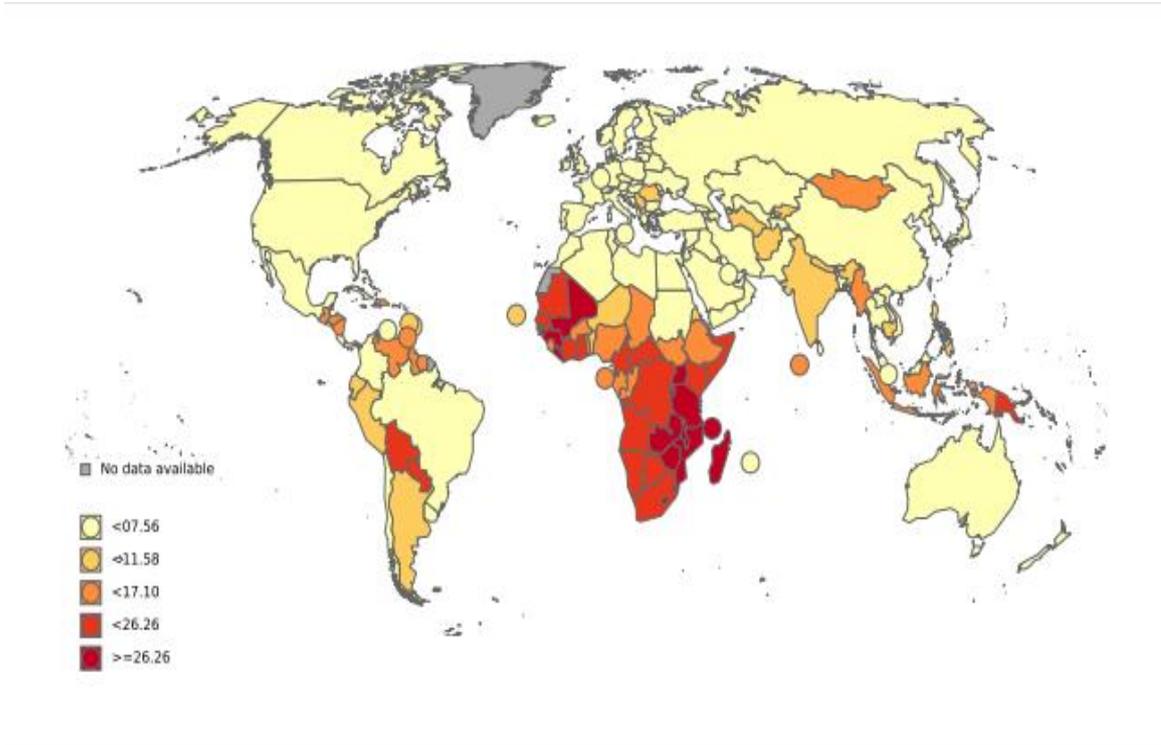


Figura 2. Taxa mundial de mortalidade padronizada por idade pelo câncer de colo do útero por país estimada para 2020.
 Fonte: adaptado de IARC (2021).

No Brasil, o câncer de colo do útero apresenta elevada incidência. O número de casos novos esperados para o triênio 2020-2022 é de 16.590 casos/ano, com uma taxa de incidência estimada de 15,4 casos a cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2019). Para o estado de Goiás, estimou-se cerca de 590 casos em 2020 e para cidade de Goiânia cerca de 170 casos. Em termos de mortalidade, em 2017, no Brasil, ocorreram 6.385 óbitos, e a taxa de mortalidade bruta foi de 6,17/100 mil mulheres (BRASIL, 2019).

3.2 - Classificação e estrutura genômica do HPV

A classificação taxonômica e a nomenclatura dos vírus são de responsabilidade do *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) (DOORBAR et al., 2012). O Papilomavírus humano (HPV) é um vírus DNA (ácido desoxirribonucleico), medindo cerca de 50-55 nanômetros (nm) de diâmetro, pertencente à família *Papoviridae*, do gênero *Papillomavirus*. Constitui um vírus não envelopado, com simetria icosaédrica, apresenta um genoma de aproximadamente 8.000 pares de base (8Kb) de fita dupla e DNA circular (DOORBAR, 2006; BERNARD et al., 2010; DOORBAR et al., 2012; SANJOSÉ, BROTONS, PAVON, 2018).

O genoma do HPV apresenta seis genes de expressão precoce responsáveis pela replicação e transcrição viral, e dois genes de expressão tardia que codificam o capsídeo viral durante a infecção. De acordo com a sequência genômica, os Papilomavírus humanos variam quanto ao tropismo tecidual, o tipo de lesões que causam e o potencial oncogênico (DOORBAR, 2006; DOORBAR et al., 2012; SANJOSÉ, BROTONS, PAVON, 2018).

O DNA viral circular pode ser dividido em três segmentos: região regulatória (*LCR*, do inglês *long control region*), região precoce (*Early - E1, E2, E4, E5, E6 e E7*) e região tardia (*Late - L1-L2*), conforme mostrado na Figura 3 (DOORBAR et al., 2012).

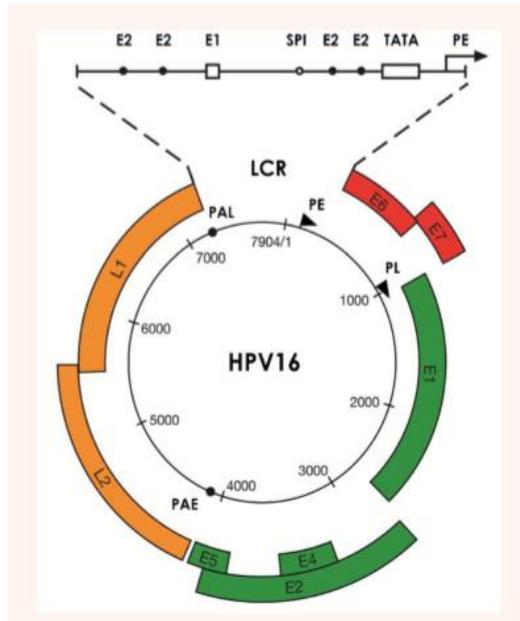


Figura 3. Organização genômica do HPV 16, região regulatória (LCR) e oito genes necessários para diferentes estágios do ciclo de vida do vírus.
 Fonte: adaptado de Doorbar et al. (2012).

A região LCR é uma região não codificante, reguladora da expressão dos genes virais, que contém a origem da replicação e locais de ligação aos fatores de transcrição que contribuem para regular a replicação do DNA viral e controlar a transcrição dos genes virais (DOORBAR, 2006; DOORBAR et al., 2012; SANJOSÉ, BROTONS, PAVON, 2018).

Os genes *E* (Early) codificam proteínas com funções reguladoras da atividade celular, incluindo as oncoproteínas *E6* e *E7*, que são oncogênicas e interferem na função dos genes supressores do crescimento tumoral, como da proteína *p53* e a proteína do retinoblastoma (*pRb*). Os genes *L* (Late) codificam proteínas do capsídeo viral expressas tardiamente durante a infecção (DOORBAR, 2006; DOORBAR et al., 2012; DOORBAR, 2016; SANJOSÉ, BROTONS, PAVON, 2018).

Cerca de 200 genótipos do HPV já foram descritos e classificados em diferentes gêneros (*Alpha*, *Nu*, *Mu*, *Beta* e *Gamma papilomavírus*) de acordo com a estrutura do genoma viral e tropismo para os tecidos epiteliais humanos (VILLIERS, 2013; SANJOSÉ, BROTONS, PAVON, 2018). O gênero *Alpha* inclui genótipos que foram descritos como causadores de câncer, dos quais 40 podem infectar o trato anogenital humano (VILLIERS, 2013; SANJOSÉ, BROTONS, PAVON, 2018).

Quanto ao potencial carcinogênico, ou seja, a capacidade de induzir o aparecimento do câncer de colo do útero, os HPV são classificados em dois grupos: baixo risco oncogênico (HPV 6, 7, 11, 32, 40, 44, 54, 61, 71, 83, 91), e alto risco oncogênico (16, 18, 26, 31, 34, 35, 39, 45, 53, 56, 66, 68, 73, 82), conforme mostrado na Figura 4 (VONSKY et al., 2019).

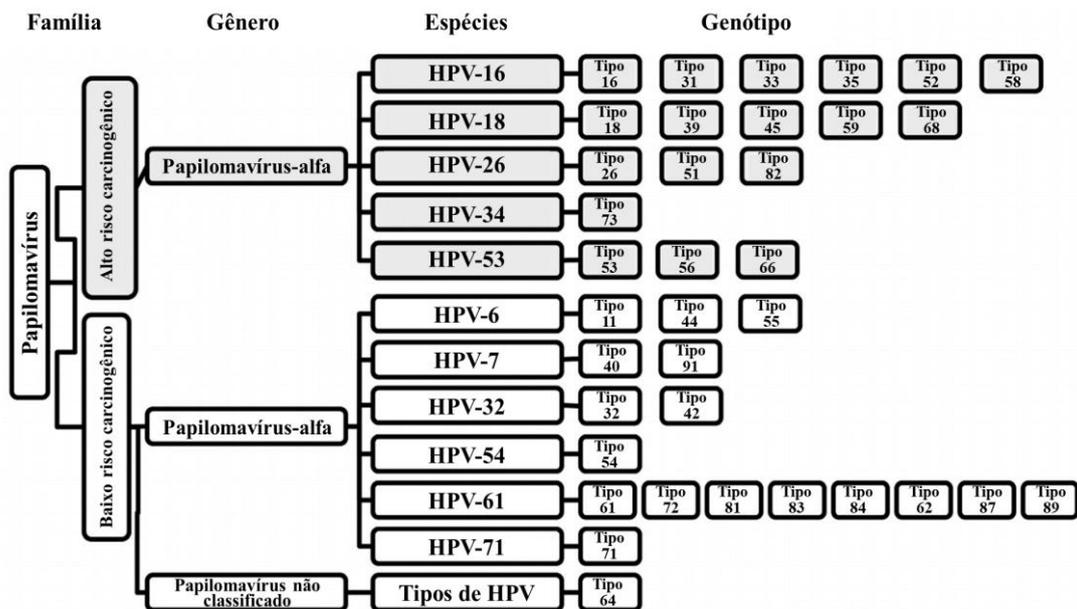


Figura 4. Classificação taxonômica do HPV desenvolvida pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus.
Fonte: adaptado de Vonsky et al. (2019).

3.3 - História natural da infecção pelo HPV

O ciclo de vida do HPV começa com a infecção na camada basal do epitélio através de microtraumas na pele ou mucosa, como mostrado na figura 5 (VILLA et al., 2006; WOODMAN, COLLINS, YOUNG, 2007). A característica de replicação contínua das células da camada basal para formar células do epitélio estratificado e epitélio colunar favorecem a proliferação do HPV (VILLA et al., 2006; WOODMAN, COLLINS, YOUNG, 2007; DOORBAR et al., 2012).

A infecção cervical pelo HPV ocorre preferencialmente na junção escamo-colunar (JEC), que é a região de encontro do epitélio escamoso estratificado da ectocérvice e das células colunares endocervicais (STANLEY, 2010; MOSCICKI et al., 2012).

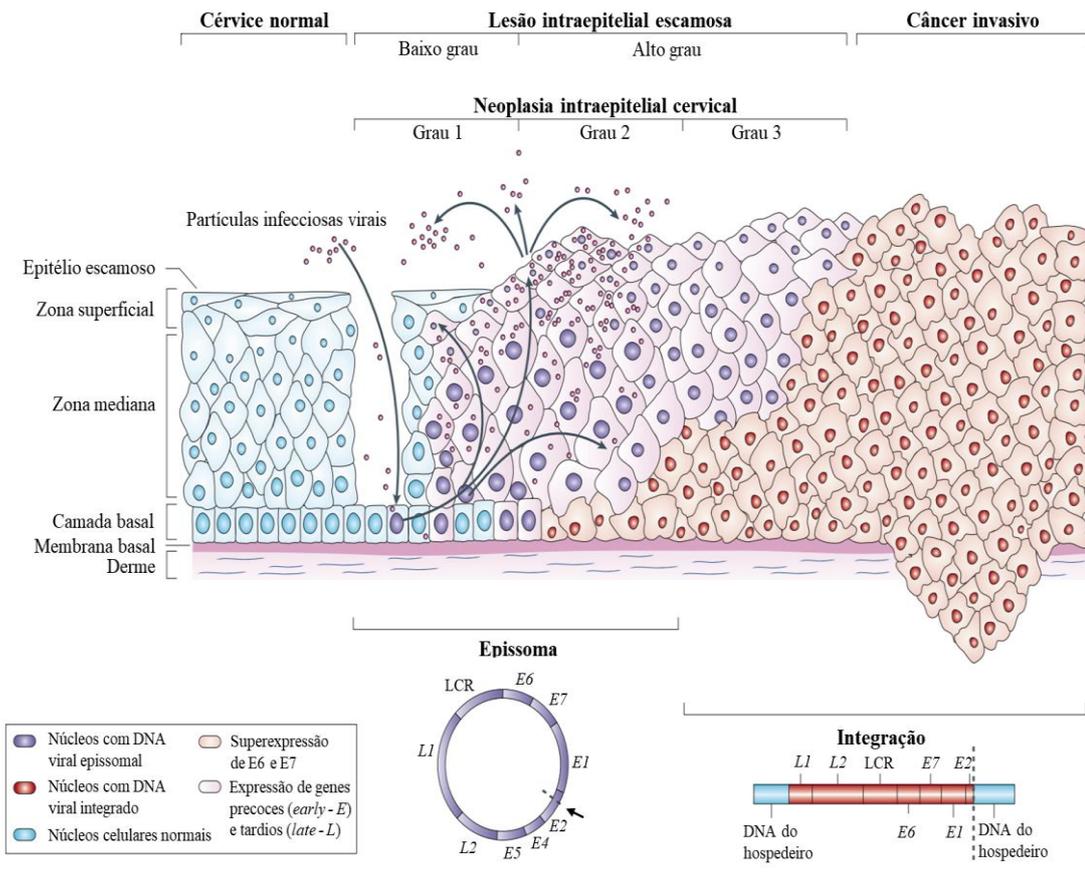


Figura 5. Progressão mediada pelo HPV para o câncer do colo de útero. Fonte: adaptado de Woodman, Collins, Young (2007).

Após a infecção pelo HPV na camada basal, as partículas virais são desmontadas em endossomos tardios e/ou lisossomos e em seguida o DNA viral é transferido para o núcleo da célula (EGAWA et al., 2015). Três tipos de infecção pelo HPV são descritas: a infecção latente, a produtiva e a infecção transformante (DOORBAR et al., 2012).

Na infecção latente o DNA do HPV pode manter-se dentro das células basais do epitélio sem replicação ou em baixos níveis de replicação (GRAVITT, WINER, 2017). Uma vez dentro das células basais, o vírus também pode iniciar seu ciclo produtivo, acompanhando o processo de diferenciação celular e replicando seu genoma em um número baixo de cópias que são mantidas na sua forma epissomal (DNA circular), sem integração ao DNA da célula hospedeira, apenas mantendo seu ciclo de vida pela síntese das proteínas E1, E2, E4 e E5. Nesta fase, testes moleculares

são capazes de detectar a presença do DNA do vírus (GRAVITT, WINER, 2017).

Na infecção produtiva, durante a diferenciação das células epiteliais, o vírus se replica para um número alto de cópias e expressa os genes do capsídeo (*L1* e *L2*), resultando na produção de novos vírions, quando então são liberados na superfície epitelial (WOODMAN, COLLINS, YOUNG, 2007; DOORBAR et al., 2012). É na fase produtiva que geralmente surgem as lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL) e as neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) grau I, geralmente induzidas por genótipos do HPV de alto risco, e que na maioria das vezes, regridem espontaneamente (WOODMAN, COLLINS, YOUNG, 2007; DOORBAR et al., 2012).

A infecção transformante é caracterizada pelo surgimento das lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) e as NIC grau II e III, que são induzidas por genótipos do HPV de alto risco. Nesta fase, observa-se também o aumento da expressão das oncoproteínas *E6* e *E7*, resultando em instabilidade genética e na transformação do epitélio cervical (WOODMAN, COLLINS, YOUNG, 2007; DOORBAR et al., 2012).

Para que o vírus possa se replicar, os genes *E1* e *E2* começam a ser expressos e são essenciais para replicação do DNA viral. O gene *E2* também atua no controle repressivo da expressão das oncoproteínas *E6* e *E7* (WOODMAN, COLLINS, YOUNG, 2007; DOORBAR et al., 2012). O gene *E4* codifica uma proteína ligada à maturação viral e à alteração da matriz intracelular, associa-se com ceratinas do citoesqueleto da célula hospedeira facilitando a montagem e maturação do vírus, além de ser expresso nas camadas diferenciadas do epitélio em estágios tardios da infecção (WOODMAN, COLLINS, YOUNG, 2007; DOORBAR et al., 2012; GRAHAM, 2017). O gene *E5* é capaz de interagir com algumas proteínas transmembranares, como os receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Possui função sinérgica ao fator de crescimento epidérmico (EGF), estimulando a proliferação celular (DOORBAR et al., 2012; GRAHAM, 2017; SANJOSÉ, BROTONS, PAVON, 2018).

Células normais do epitélio escamoso estratificado param de se proliferar à medida que começam a se diferenciar, dificultando a ação do

HPV, uma vez que o vírus precisa da DNA polimerase e dos fatores de transcrição que são apenas produzidos em células que estão em divisão (WOODMAN, COLLINS, YOUNG, 2007; DOORBAR et al., 2012). Esse problema é resolvido pela atuação das oncoproteínas *E6* e *E7*, que mantêm a proliferação e a transformação das células hospedeiras, cooperando sinergicamente para a imortalização celular (STANLEY, 2010; DOORBAR et al., 2012; SANJOSÉ, BROTONS, PAVON, 2018).

A oncoproteína *E6* atua impedindo a indução de apoptose (morte programada da célula) através da inativação da proteína *p53*, colabora também com a atividade da telomerase, na desregulação das vias envolvidas na resposta do sistema imunológico, diferenciação epitelial, proliferação celular e sinalização de sobrevivência (STANLEY, 2010; SANJOSÉ, BROTONS, PAVON, 2018). As células que apresentam a proteína *p53* mutada ou inativada não conseguem, em resposta a um dano no DNA, induzir o bloqueio da fase G1 do ciclo celular ou levar à apoptose (SON et al., 2012; GANTI et al., 2015). A oncoproteína *E7* é uma pequena fosfoproteína que se liga de forma eficiente à proteína do retinoblastoma (*pRb*) em seu sítio de ligação de fatores de transcrição, como membros da família E2F na fase G1 do ciclo celular. Esta interação leva à liberação do fator de transcrição E2F do complexo repressor transcricional *pRb/E2F*, permitindo a proliferação celular (STANLEY, 2010; DOORBAR et al., 2012; SANJOSÉ, BROTONS, PAVON, 2018).

À medida que ocorre o aumento da carga viral, mais oncoproteínas vão sendo produzidas e acumuladas dentro da célula hospedeira. Quando o nível intracelular dos genes *E1* e *E2* é alto, replicações começam a ocorrer e geram um conjunto de fragmentos do genoma viral que são ativamente modificados, recombinados e degradados pela maquinaria celular do hospedeiro. Acredita-se que esses fragmentos subgenômicos assim gerados podem ameaçar a estabilidade do genoma da célula hospedeira, favorecendo a integração do genoma viral (DOORBAR et al., 2012; SCHIFFMAN et al., 2016).

Durante o processo de integração do DNA do HPV ao genoma da célula hospedeira, os genes *E1* e *E2* são quebrados, perdendo assim sua funcionalidade. Como consequência, perde-se também o controle na

expressão das oncoproteínas *E6* e *E7* e a estabilidade da forma episomal, promovendo instabilidade genômica (DOORBAR et al., 2012; SCHIFFMAN et al., 2016). A expressão e atuação das oncoproteínas do HPV, conjuntamente com as várias integrações virais, são necessárias para o surgimento das anormalidades citológicas e histológicas, e favorecem o processo de carcinogênese (SCHIFFMAN et al., 2016).

A progressão para o câncer requer anos ou até décadas após a infecção pelo HPV, com acúmulo de alterações no genoma do hospedeiro e aparecimento do fenótipo tumoral. A carcinogênese é um processo de múltiplas etapas, nas quais mutações alteram a fisiologia celular, a morfologia das células, o funcionamento do tecido e, por consequência, do órgão (SCHIFFMAN et al., 2016). As alterações genômicas promovidas pelo HPV, em decorrência da expressão desregulada das oncoproteínas *E6* e *E7*, vão desde mutações pontuais até o silenciamento gênico ou ativação de proto-oncogenes, rearranjos gênicos e cromossomais e a perda de heterozigose (SCHIFFMAN et al., 2016).

3.4 - Persistência da infecção cervical pelo HPV

Os aspectos relacionados à própria infecção, como tipo viral, presença de integração, infecção cervical crônica, fatores ligados ao hospedeiro, como imunossupressão e suscetibilidade genética, e fatores externos como tabagismo, parecem influenciar os mecanismos que determinam a regressão ou a persistência da infecção pelo HPV, como também a progressão para lesões precursoras e câncer cervical (DOORBAR et al., 2012).

Geralmente as infecções cervicais causadas pelo HPV são assintomáticas e podem regredir de forma espontânea dentro de 12-24 meses, em 90% dos casos. O sistema imunológico em condições normais pode combater a infecção e eliminá-la de forma eficiente, no entanto, quando não eliminadas, cerca de 5% a 10% das infecções podem persistir (SCHLECHT et al., 2001; MOSCICKI et al., 2010; SANJOSÉ, BROTONS, PAVON, 2018).

A presença da infecção persistente por um genótipo do HPV de alto risco, especialmente o HPV 16, é considerada como o principal fator de progressão para o câncer de colo do útero, mas a infecção, por si só, não é suficiente para que a carcinogênese ocorra (SCHLECHT et al., 2001; MOSCICKI et al., 2010; MARKS et al., 2012; SANJOSÉ, BROTONS, PAVON, 2018). A infecção pelo HPV é uma condição necessária, mas não suficiente para causar o câncer de colo do útero (VILLA et al., 1999; BOSCH et al., 2002).

Para que a persistência viral ocorra, o HPV precisa infectar células basais com características semelhantes às células-tronco que ainda são capazes de proliferar (SANJOSÉ, BROTONS, PAVON, 2018). A persistência viral pode ser definida como a detecção de um mesmo genótipo do HPV de alto risco duas ou mais vezes em um período de seis a 12 meses (MUÑOZ et al., 2009; GRAVITT et al., 2012; SANJOSÉ, BROTONS, PAVON, 2018).

Os tipos de HPV de alto risco apresentam vários mecanismos para evitar a resposta imunológica do hospedeiro, o que é importante para a persistência viral e a progressão para doenças neoplásicas associadas ao HPV. Uma das primeiras estratégias para evitar a detecção pelo sistema imunológico é manter a carga viral baixa. O ciclo de vida do HPV é exclusivamente intraepitelial, evitando, portanto, o sinal pró-inflamatório (KANODIA, FAHEY, KAST, 2007; STANLEY, PINTO, TRIMBLE, 2012; SANJOSÉ, BROTONS, PAVON, 2018).

Como resultado, o recrutamento de células apresentadoras de antígeno, como as Células de Langerhans (CL) e a liberação de citocinas que medeiam a resposta imune estão ausentes ou muito baixas durante a infecção cervical pelo HPV, em decorrência da atividade das oncoproteínas *E6* e *E7*. Outros mecanismos de evasão do HPV incluem a regulação da sinalização de interferon, a inibição de moléculas de aderência como a CDH1 e a modulação das vias de sinalização intracelular (KANODIA, FAHEY, KAST, 2007; STANLEY, PINTO, TRIMBLE, 2012; SANJOSÉ, BROTONS, PAVON, 2018).

3.5 - Fatores de risco para aquisição da infecção pelo HPV

O HPV é transmitido por contato direto com uma pessoa infectada e a via sexual consiste na principal forma de transmissão (DOORBAR, 2012). A maioria das mulheres é infectada pelo HPV logo após o início da atividade sexual, apresenta pico de prevalência naquelas com menos de 25 anos e queda acentuada nas taxas de detecção após os 30 anos. A aquisição da infecção cervical pelo HPV pode ser antecipada em mulheres que iniciam precocemente a atividade sexual (WOODMAN, COLLINS, YOUNG, 2007).

A compreensão da história natural de maturação cervical pode auxiliar a identificar os fatores que agravam ou minimizam a vulnerabilidade do epitélio à infecção pelo HPV (HWANG et al., 2011). O colo uterino difere nas adolescentes e mulheres adultas e o termo epitélio imaturo refere-se ao padrão de células endocervicais e metaplásicas tipicamente encontrados em adolescentes, enquanto o epitélio maduro refere-se ao predomínio de epitélio escamoso mais comum em mulheres adultas (HWANG et al., 2011; MOSCICKI, 2011).

Alguns fatores de risco contribuem para a aquisição da infecção cervical pelo HPV e estão relacionados ao comportamento sexual como início precoce da atividade sexual, história de múltiplas parcerias sexuais, presença de outras IST concomitantes, uso irregular ou o não uso de preservativos (CHELIMO et al., 2013; RIBEIRO et al., 2015; BRASIL, 2019). Além disso, a presença do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e de outras doenças ou condições imunossupressoras também contribuem com o risco de contrair o HPV (MOSCICKI et al., 2019). Já o tabagismo e o uso prolongado de anticoncepcionais contribuem com a persistência viral (MOSCICKI et al., 2010; POURMOHSEN et al., 2018; BRASIL, 2019).

3.6 - Anormalidades citológicas e histológicas associadas à infecção pelo HPV

No Brasil, a classificação dos resultados dos exames citopatológicos de Papanicolaou que descrevem as anormalidades citológicas cervicais associadas à infecção cervical pelo HPV, são baseados no Sistema de

Bethesda (NAYAR, WILBUR, 2015). Quanto ao tipo de célula, as anormalidades citológicas são divididas em: células escamosas e células glandulares (NAYAR, WILBUR, 2015).

As anormalidades de células escamosas são classificadas em: lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) e lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL) (NAYAR, WILBUR, 2015). As LSIL geralmente regredem à medida que o sistema imunológico controla a infecção, especialmente em mulheres jovens (NAYAR, WILBUR, 2015). As características morfológicas que podem estar presentes nas LSIL são caracterizadas citologicamente como multinucleação, hipercromasia, contorno irregular da membrana nuclear, halos perinucleares, e principalmente, o efeito citopático do HPV, a coilocitose (WRIGHT, 2006; WHEELER, 2008; NAYAR, WILBUR, 2015).

Já as HSIL estão mais frequentemente associadas aos genótipos do HPV de alto risco e apresentam maior probabilidade de progredir para o câncer de colo do útero se não tratadas (NAYAR, WILBUR, 2015). Citologicamente os coilócitos estão ausentes ou menos proeminentes nas HSIL, sendo as anormalidades caracterizadas por células imaturas, apresentando hipercromatismo, perda da polaridade e aumento da relação núcleo citoplasma (WRIGHT, 2006; WHEELER, 2008; NAYAR, WILBUR, 2015).

Clinicamente essa divisão é importante uma vez que as LSIL podem ser acompanhadas por citopatologia e colposcopia com biópsia, enquanto as HSIL precisam de confirmação histológica e tratamento (PERKINS et al., 2020).

O sistema de Bethesda, além dessas duas classificações, inclui uma terceira categoria, a de células escamosas atípicas (ASC), que é o achado anormal mais comum nos exames citopatológicos de Papanicolaou e que ainda pode ser subdividida em: de “significado indeterminado” (ASC-US), sem critérios suficientes para ser LSIL, ou seja, com morfologia atípica indicando que não deva ser considerada negativa para lesão intraepitelial ou malignidade (NILM); e “que não se pode excluir uma lesão intraepitelial escamosa de alto grau” (ASC-H), em que as alterações citológicas são sugestivas de HSIL. Estas lesões podem ter maior risco de ser pré-

cancerosas do que as lesões ASC-US (NAYAR, WILBUR, 2015). O carcinoma de células escamosas é um tumor epitelial invasivo composto por células escamosas de vários graus de diferenciação (NAYAR, WILBUR, 2015).

As anormalidades das células glandulares descrevem alterações anormais que ocorrem nos tecidos glandulares do colo do útero (NAYAR, WILBUR, 2015). O Sistema de Bethesda divide essas anormalidades nas seguintes categorias: células glandulares atípicas (AGC-SOE), quando a atipia nuclear excede alterações óbvias reativas ou reparadoras, sem características de adenocarcinoma endocervical *in situ* (AIS), ou invasivo; células atípicas favorecendo neoplasia (AGC-NEO), quando apresenta morfologia parecida com AIS, mas sem critérios para ser classificada como tal (NAYAR, WILBUR, 2015).

O adenocarcinoma endocervical *in situ* (AIS) é definido como uma lesão glandular endocervical não invasiva de alto grau caracterizada por aumento nuclear, hipercromasia, anormalidade da cromatina, pseudoestratificação e atividade mitótica (NAYAR, WILBUR, 2015). No adenocarcinoma invasivo os critérios citológicos se sobrepõem aos descritos para AIS, mas podem mostrar características adicionais indicativas de invasão, que pode ser endocervical, endometrial, extrauterino ou sem especificação (NAYAR, WILBUR, 2015).

Em 1967, Richart estabeleceu o conceito de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) para as lesões precursoras do carcinoma escamoso invasor do colo do útero, considerando-as como um fenômeno único, contínuo e progressivo, caracterizadas por diversos graus de atipias celulares compreendendo parte ou toda a espessura do epitélio cervical (AIDÉ et al., 2009; LAX, 2011). Assim, as NIC foram classificadas, histologicamente, em três graus de acordo com o comprometimento epitelial, incluindo NIC I, NIC II e NIC III (WHEELER, 2008; AIDÉ et al., 2009; LAX, 2011; KHAN, SMITH-MCCUNE, 2014; SCHIFFMAN et al., 2016).

A NIC grau I caracteriza-se pela alteração da maturação celular no terço inferior do epitélio próximo à membrana basal, já na NIC grau II ocorre o acometimento do terço médio do epitélio, enquanto na NIC grau III são encontradas anormalidades nucleares em toda espessura do epitélio, sem

rotura da membrana basal (AIDÉ et al., 2009; LAX, 2011; KHAN, SMITH-MCCUNE, 2014). As NIC I, II e III correspondem, respectivamente, à displasia leve, displasia moderada e displasia acentuada/carcinoma *in situ* (AIDÉ et al., 2009; LAX, 2011; KHAN, SMITH-MCCUNE, 2014; SCHIFFMAN et al., 2016).

A maioria das lesões de baixo grau regride entre um ano e meio a dois anos e geralmente não progride. Por outro lado, as lesões de alto grau tem uma maior probabilidade de progredir para o câncer de colo do útero, embora uma porcentagem significativa dessas lesões também possa regredir (SCHLECHT et al., 2003; SOUTTER, SASIENI, PANOSKALTIS, 2006). Estima-se que o intervalo médio para a progressão das lesões cervicais de alto grau (NIC grau II e III) para o câncer de colo do útero seja de 10 a 20 anos (SCHLECHT et al., 2003; SOUTTER, SASIENI, PANOSKALTIS, 2006).

As NIC I regredem espontaneamente em 57% dos casos e a taxa de persistência dessas lesões geralmente é de 32%. Nas NIC II a regressão das lesões ocorre em 44% dos casos e quando não tratadas 35% das lesões podem persistir. Já nas NIC III a regressão das lesões ocorre em 32% dos casos, enquanto a taxa de persistência é de 56% em lesões não tratadas (OSTOR, 1993; GUEDES et al., 2007).

O tratamento das lesões precursoras do câncer de colo do útero (NIC II e III), decorrentes de infecções por genótipos do HPV de alto risco, compreende a crioterapia cervical, técnica de conização clássica, exérese da zona de transformação (EZT) e procedimento de excisão eletrocirúrgica com alça (LEEP) (SANTESSO et al., 2015; HURTADO-ROCA, BECERRA-CHAUCA, MALCA, 2020). Para o tratamento do câncer de colo do útero são utilizadas principalmente a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia (WIEBE, DENNY, THOMAS, 2012).

Uma nova atualização da Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos do colo uterino e áreas anogenitais foi proposta no Brasil em 2020. Esta atualização apresenta semelhanças em relação à Nomenclatura de Bethesda, devendo ser a única utilizada para os laudos citopatológicos no Sistema Único de Saúde (SUS) e nos laboratórios conveniados na sua rede de serviços (MIRANDA et al., 2020).

3.7 - Rastreamento e prevenção da infecção pelo HPV

No Brasil, as diretrizes para o rastreamento do câncer de colo do útero recomendam a realização do exame citopatológico de Papanicolaou, que consiste no método preventivo mais comum para identificação das lesões precursoras (BRASIL, 2016).

Durante muitos anos o exame citopatológico de Papanicolaou foi o único método disponível para o rastreio do câncer de colo do útero e sua utilização reduziu de forma significativa a incidência e a mortalidade por este câncer em países com programas organizados de triagem (BRASIL, 2016). Entretanto, testes moleculares de detecção e genotipagem dos HPV de alto risco oncogênico foram desenvolvidos e estão disponíveis como uma opção promissora para o rastreio de lesões precursoras do câncer de colo do útero (ZEFERINO et al., 2018).

Os testes moleculares permitem a detecção e a genotipagem de HPV de alto risco em células cervicais e podem ser usados como método de triagem isoladamente ou juntamente com o exame citopatológico na mesma amostra de células cervicais, permitindo a identificação do HPV associado às anormalidades citológicas (BOUVARD et al., 2021). O método mais utilizado é a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), que utiliza a síntese enzimática do DNA viral, e determina a amplificação específica e exponencial de certo fragmento do genoma do vírus (ABREU et al., 2012; ZEFERINO et al., 2018; BOUVARD et al., 2021).

No Brasil, recomenda-se a realização do exame citopatológico de Papanicolaou anualmente para mulheres de 25 a 64 anos de idade que já tiveram ou têm atividade sexual, sendo que, após dois exames anuais consecutivos negativos, os próximos podem ser realizados a cada três anos (BRASIL, 2016). O rastreamento deve ser realizado em mulheres de até 64 anos e, naquelas mulheres sem história de doença neoplásica pré-invasiva com, pelo menos, dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos, orienta-se a interrupção do rastreio (BRASIL, 2016). Para mulheres com mais de 64 anos de idade e que nunca se submeteram ao exame, deve-se realizar dois exames com intervalo de um a três anos. Se ambos os

exames forem negativos, não há necessidade de exames adicionais (BRASIL, 2016).

A prevenção da infecção cervical pelo HPV ocorre por meio do uso de preservativo (CHELIMO et al., 2013; LAM et al., 2014) e de vacina (LEI et al., 2020). Entretanto, a medida mais eficaz de prevenção é através da vacina, que é distribuída gratuitamente pelo SUS desde 2014 através do Programa Nacional de Imunizações (PNI) (BRASIL, 2018).

A vacina HPV quadrivalente (GARDASIL® / Silgard®, produzida pela Merck & Co5), confere proteção contra genótipos do HPV de baixo risco (6 e 11) e alto risco (16 e 18) (BRASIL, 2018). A população-alvo para vacinação contra o HPV compreende as meninas e adolescentes de nove a 14 anos (14 anos, 11 meses e 29 dias) e os meninos e adolescentes de 11 a 14 anos (14 anos, 11 meses e 29 dias) (BRASIL, 2018). A dose da vacina é de 0,5 ml, administrada por via intramuscular. O esquema vacinal consiste na administração de duas doses (0 e 6 meses), respeitando-se o intervalo mínimo de seis meses entre as doses (BRASIL, 2018). A vacina quadrivalente também está disponível para os homens e mulheres de nove a 26 anos vivendo com Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV/Aids), para os indivíduos submetidos a transplantes de órgãos sólidos, de medula óssea, e pacientes oncológicos, os quais deverão receber o esquema de três doses (0, 2 e 6 meses) (BRASIL, 2018).

Uma revisão sistemática realizada por Whitworth et al. (2020), com o objetivo de identificar a eficácia e imunogenicidade da vacinação contra o HPV, com dose única em comparação com a ausência de vacinação ou com doses múltiplas, mostrou que os cinco estudos incluídos apresentaram fortes evidências epidemiológicas de que uma dose da vacina contra o HPV pode ser tão eficaz na prevenção da infecção pelos genótipos 16 e 18, quanto aos esquemas de doses múltiplas em mulheres jovens saudáveis (WHITWORTH et al., 2020).

Uma metanálise realizada por Drolet et al. (2019) incluiu 65 estudos desenvolvidos em 14 países, totalizando 60 milhões de indivíduos e realizou um acompanhamento pós-vacinação de até oito anos. Este estudo demonstrou evidências convincentes do impacto substancial dos programas

de vacinação contra o HPV na redução de 80% das infecções causadas por genótipos do HPV de alto risco (HPV 16 e 18), uma redução de 70% de verrugas anogenitais e uma redução significativa de lesões precursoras (NIC II), além de efeitos de rebanho entre meninos e mulheres mais velhas (DROLET et al., 2019).

Um grande estudo sueco confirmou que a vacinação contra a infecção pelo HPV com a vacina quadrivalente reduziu substancialmente o risco de desenvolvimento do câncer de colo do útero invasivo em nível populacional (LEI et al., 2020). Este estudo reafirma que a vacinação contra o HPV confere proteção ao câncer de colo do útero, além de demonstrar que a vacinação em idade jovem apresenta uma melhor proteção, com redução do risco de 88% em mulheres vacinadas antes dos 17 anos (LEI et al., 2020).

Um estudo realizado no Brasil investigou 5.945 mulheres sexualmente ativas com idades entre 16 e 25 anos, que utilizavam o sistema público de saúde, e mostrou a eficácia da vacina quadrivalente anti-HPV distribuída pelo SUS. As mulheres vacinadas nesse estudo apresentaram diminuição na taxa de prevalência de genótipos dos HPV 6, 11, 16 e 18 em 56,78% (WENDLAND et al., 2021).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou, em 2018, um chamado internacional para eliminação do câncer de colo do útero, propondo metas para o controle integral desse agravo no período de 10 anos. A OMS reforçou essas metas com o lançamento da Estratégia Global para Eliminação do Câncer de Colo do Útero em 2020, apoiando a redução da incidência e eliminação desse tumor em três bases: vacinação contra o HPV, rastreio e tratamento de lesões pré-cancerosas e manejo do câncer cervical invasivo, incluindo acesso a cuidados paliativos (WHO, 2020).

As metas estabelecidas pela OMS até 2030 são: 90% das meninas até 15 anos vacinadas contra HPV; 70% de cobertura da triagem com um teste de HPV de alto desempenho (aos 35 anos e novamente aos 45) e 90% das mulheres com o tumor receberem tratamento (90% das mulheres com lesões pré-cancerosas tratadas e 90% das mulheres com cânceres invasivos tratados) (WHO, 2020).

A expectativa com essas ações é evitar 70 milhões de casos novos do câncer de colo do útero no século. O aumento da cobertura vacinal contra o HPV e a garantia de acesso e qualidade ao rastreamento, confirmação diagnóstica e tratamento de lesões precursoras são as estratégias que podem diminuir a incidência da doença (WHO, 2020).

3.8 - Vaginose bacteriana e infecção cervical pelo HPV

Existem três revisões sistemáticas com metanálise descritas na literatura demonstrando associação significativa entre vaginose bacteriana (VB) e infecção cervical pelo HPV (GILLET et al., 2011; BRUSSELAERS et al., 2019; LIANG et al., 2019). Segundo Gillet et al. (2011) e Liang et al. (2019) mulheres com VB tiveram uma chance de 1,43 e 2,62 vezes maior de apresentarem infecção cervical pelo HPV quando comparadas a mulheres sem VB (*odds ratio* (OR) 1,43, Intervalo de Confiança (IC) 95% 1,11-1,84, $p < 0,05$; OR 2,62, IC 95% 1,84-3,73, $p < 0,05$), respectivamente. Já Brusselaers et al. (2019) mostrou que a chance de mulheres com VB apresentar infecção cervical pelo HPV foi 1,33 maior quando comparadas a mulheres sem VB (OR 1,33, IC 95% 1,18-1,50, $p < 0,05$).

A prevalência da VB e infecção cervical pelo HPV são observadas em diferentes países, como mostrado no Quadro 2. Os estudos foram publicados no período de 2012 a 2019. O número de mulheres em cada estudo variou de 181 a 3.502. A maioria dos estudos foi realizado na Ásia (dois estudos) (33,3%), dois estudos nas Américas (33,3%), um estudo na Europa (16,7%) e um na África do Sul (16,7%). A prevalência da VB variou de 9,2% a 41% e da infecção cervical pelo HPV de 18,8% a 66,1%.

Quadro 2: Prevalência da vaginose bacteriana e infecção cervical pelo HPV em diferentes países no período de 2012 a 2019.

Autores	País	Nº de participantes	Prevalência da vaginose bacteriana (VB)	Prevalência da infecção cervical pelo HPV	VB (+)		VB (-)		Intervalo de confiança (IC) 95%
					HPV +	HPV -	HPV +	HPV -	
1- Oakeshott et al., 2012	Inglaterra	2075	515 (24,8%)	391 (18,8%)	133 (25,8%)	382 (74,2%)	258 (16,5%)	1302 (83,5%)	1.56 (1.30-1.88)
2- Caixeta et al., 2015	Brasil	251	103 (41%)	111 (44,2%)	59 (57,2%)	44 (42,8%)	52 (35,2%)	96 (64,8%)	2.44 (1.44-4.11)
3- Lu et al., 2015	China	3502	324 (9,2%)	1738 (49,6%)	270 (83,3%)	54 (16,7%)	1468 (46,2%)	1710 (53,8%)	-
4- Mongelos et al., 2015	Paraguai	181	57 (31,5%)	42 (23,2%)	18 (31,5%)	39 (68,5)	24 (19,3%)	100 (80,7%)	-
5- Mbulawa et al., 2018	África do Sul	298	284 (14%)	188 (66,1%)	31 (77,5%)	09 (22,5%)	157 (64,3%)	87 (35,7%)	2.8 (1.3-6.8)
6- Panpan et al., 2019	China	826	92 (11,1%)	254 (30,8%)	52 (56,5%)	40 (43,5%)	202 (27,5%)	532 (72,5%)	3.024 (1.901-4.831)

4 - OBJETIVOS

4.1 - GERAL

- Investigar a associação entre vaginose bacteriana, infecção cervical pelo HPV e anormalidades citológicas cervicais em mulheres adultas.

4.2 - ESPECÍFICOS

- Investigar por meio de uma revisão sistemática e metanálise a associação entre vaginose bacteriana e infecção cervical pelo HPV;

- Investigar por meio de um estudo transversal a associação entre vaginose bacteriana e infecção cervical pelo HPV e entre vaginose bacteriana e anormalidades citológicas cervicais em mulheres adultas atendidas em ambulatório de ginecologia da rede pública de saúde em Goiânia, Goiás.

5 - MÉTODOS

Tese de Doutorado apresentada sob a forma de dois artigos: Uma revisão sistemática com metanálise e um artigo original.

5.1 - Revisão sistemática e metanálise

Esta revisão sistemática e metanálise foi baseada nas diretrizes metodológicas do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (PAGE et al., 2020). A questão norteadora do presente estudo foi estabelecida por meio de uma sigla definida como PICO (SANTOS, PIMENTA, NOBRE, 2007), ou seja, Paciente, Intervenção, Comparação e “*Outcome*”, em que “pacientes” são mulheres jovens e adultas com a presença ou ausência de vaginose bacteriana e “*outcome*” indica a presença ou ausência de infecção cervical pelo HPV. A questão norteadora do presente estudo consiste em: existe associação entre vaginose bacteriana e infecção cervical pelo HPV em mulheres jovens e adultas?

As seguintes bases de dados foram pesquisadas: *National Library of Medicine (PubMed/Medline)* e *Science Citation Index Expanded (Web of Science)*, usando descritores incluídos nos *Medical Subject Headings (termos MeSH)*: “*bacterial vaginosis and HPV*”. A busca dos estudos foi realizada em junho de 2019.

Os critérios de inclusão foram: estudos originais que investigaram a associação entre vaginose bacteriana e infecção cervical pelo HPV; artigos publicados em inglês, espanhol ou português; estudos realizados em mulheres jovens e adultas, maiores de 15 anos, não grávidas, declaradas HIV negativas; estudos que usaram os critérios de Nugent (NUGENT, KROHN, HILLIER, 1991) para o diagnóstico de vaginose bacteriana e estudos em que a detecção do HPV foi realizada pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR). Os critérios de exclusão incluíram: estudos de revisões sistemáticas, metanálises e relatos de casos. Os artigos foram incluídos independentemente do período de publicação. Todos os estudos foram lidos e analisados por dois

pesquisadores independentes (BCTM, VAS). Mulheres grávidas e mulheres HIV-positivas foram excluídas deste estudo porque essas condições podem ser cofatores para vaginose bacteriana e infecção cervical pelo HPV, respectivamente. Foram incluídas apenas mulheres jovens e adultas para evitar outros fatores de confusão. Os métodos diagnósticos para vaginose bacteriana e HPV estabelecidos neste estudo são considerados o padrão ouro para a detecção dessas doenças (NUGENT, KROHN, HILLIER, 1991; ABREU et al., 2012; ZEFERINO et al., 2018; BOUVARD et al., 2021).

Esta revisão sistemática foi registrada no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) sob o número de protocolo: CRD42020140790.

Inicialmente, foram lidos os títulos e resumos de cada banco de dados. Em seguida, os estudos pré-selecionados na etapa anterior foram lidos na íntegra. Dos estudos selecionados, foram extraídas as seguintes informações: autores e ano de publicação, número de participantes da pesquisa, tipo de estudo, país de estudo, média da idade, método de diagnóstico de vaginose bacteriana e HPV, positividade para vaginose bacteriana e infecção cervical pelo HPV em cada grupo.

Para identificar potenciais riscos de viés, os estudos foram avaliados com base nos critérios adotados por Brusselaers et al. (2019), apresentado no Quadro 3. Dois pesquisadores realizaram a busca e leitura dos artigos e o instrumento de coleta de dados foi preenchido de forma independente (Quadro 3). Os dados obtidos foram posteriormente comparados a fim de minimizar possíveis riscos de viés de aferição (erro na interpretação dos resultados e delineamento). A cada estudo foi atribuída pontuação de até 8 pontos, após a aplicação do instrumento de classificação e avaliação da qualidade dos artigos (Quadro 4). Não foram relatadas divergências em relação à avaliação das publicações.

Quadro 3. Ferramenta para classificação e avaliação da qualidade dos estudos.

Fonte: adaptado de Brusselaers et al (2019).

Critérios	Pontuação
O estudo inicial teve um desenho transversal ou coorte;	1
A amostra do estudo foi representativa para a população especificada, refletindo a comunidade ou população de base - cálculo amostral;	1
A avaliação da vaginose bacteriana foi realizada por microscopia baseada nos critérios de Nugent;	1,5
A detecção de HPV foi realizada por PCR;	1,5
O estudo foi adequadamente desenvolvido em relação à associação entre vaginose bacteriana e a detecção de HPV;	1
Os casos positivos para HPV foram classificados em alto e baixo risco ou em genótipos específicos;	1
Os potenciais fatores de confusão (tabagismo, paridade, contracepção hormonal, IST concomitante, idade, número de parceiros), foram adequadamente avaliados e contabilizados na análise.	1

Quadro 4. Grau de evidências dos estudos segundo ferramenta de classificação e avaliação.

Fonte: adaptado de Brusselaers et al (2019).

Um total de 8 pontos pode ser atribuído a cada estudo, categorizado como:
1-3: alto risco de viés (evidência de baixa qualidade)
4-5: risco moderado de viés (evidência de qualidade moderada)
6-8: baixo risco de viés (evidência de alta qualidade)

A metanálise com o objetivo de verificar a associação entre vaginose bacteriana e infecção cervical pelo HPV foi realizada no programa STATA, versão 15.0. Inicialmente, foi calculada a prevalência de HPV em ambos os grupos (com e sem vaginose bacteriana). Para verificar a heterogeneidade entre os estudos, foi utilizada a estatística I^2 , assumindo que valores de I^2 de

25, 50 e $\geq 75\%$ representam baixa, média e alta heterogeneidade, respectivamente. Para a estimativa combinada dos dados do estudo, *odds ratio* (OR) e respectivos IC 95% foram calculados para associações entre vaginose bacteriana e infecção cervical pelo HPV, usando modelos de efeitos aleatórios e o resultado foi apresentado em *forest plot*. Um valor bilateral de $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

5.2 - Estudo transversal

O estudo de corte transversal é parte de um projeto maior intitulado: “Prevalência, fatores associados e desempenho de testes diagnósticos para vaginose bacteriana e infecções genitais em mulheres atendidas em ambulatório de ginecologia preventiva”, financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG), por meio da chamada pública nº 04/2017, Programa Pesquisa para o SUS: Gestão compartilhada em saúde - FAPEG/SESGO/CNPq/MSDECIT/2017 - PPSUS/GO.

O estudo investigou várias IST em um grupo de mulheres atendidas no ambulatório de ginecologia preventiva da Unidade de Pronto Atendimento (UPA), Paulo de Siqueira Garcia - Chácara do Governador, localizada na região Sul de Goiânia, Goiás. A coleta de dados foi realizada no período de março a junho de 2018. Para o cálculo do tamanho amostral foi utilizada a fórmula referenciada por Andrade e Zicker (1997), levando em consideração a infecção por *Neisseria gonorrhoeae*, descrita como a de menor prevalência, com taxa aproximada de 2%, erro alfa de 5% e erro beta de 20% (BARCELOS et al., 2008), o que resultou em um total de 200 participantes. Este estudo segue as recomendações da iniciativa *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) (MALTA et al., 2010).

O ambulatório da UPA Paulo de Siqueira Garcia - Chácara do Governador caracteriza-se por fornecer atendimento ginecológico preventivo às mulheres sintomáticas do município e da região metropolitana de Goiânia, Goiás. A população assistida pela UPA é de baixa renda, que apresenta carências sobre informações básicas no âmbito de saúde preventiva. Na UPA, além dos atendimentos ginecológicos, são realizados outros procedimentos ambulatoriais como atendimentos pediátricos, serviço social, programa de

imunização, atendimentos de urgência e emergência 24 horas. Além disso, tem uma representatividade muito importante para região abrangente, pois é o único serviço na região que oferece os atendimentos básicos e necessários para a população que reside nessa área do município.

Os critérios de inclusão para o estudo foram mulheres reguladas para consulta ginecológica na referida UPA, não grávidas, sabidamente não imunodeprimidas e que não usaram antibióticos nos últimos 15 dias antes da consulta. Foram incluídas mulheres maiores de 18 anos que concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que concordaram em responder o questionário e em coletar os espécimes necessários durante o exame ginecológico para o exame microscópico e teste molecular.

As participantes foram entrevistadas por pesquisadores previamente treinados que aplicaram um questionário semiestruturado de questões contendo dados sociodemográficos e hábitos comportamentais. Após a entrevista, as participantes foram submetidas ao exame ginecológico, com coleta de espécime cervical para exames citopatológicos, bacterioscopia e para detecção do HPV. Para confecção do esfregaço citológico foram coletadas secreções da ectocérvice e endocérvice com espátula de Ayre e escovas de cerdas plásticas. O material foi imediatamente transferido para lâmina e fixado em solução de álcool a 90%. As amostras foram encaminhadas para o Laboratório de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás (FF-UFG). Todos os esfregaços foram submetidos a um rigoroso controle de qualidade adotado pelo referido laboratório, realizado através da revisão rápida de todos os casos negativos para anormalidades citológicas cervicais. Os resultados de adequabilidade das amostras e grau de anormalidades cervicais foram interpretados de acordo com o Sistema de Bethesda (NAYAR, WILBUR, 2015).

Todos os resultados obtidos foram enviados para o ambulatório de ginecologia da UPA Paulo de Siqueira Garcia - Chácara do Governador, e as enfermeiras das respectivas unidades da Estratégia de Saúde da Família (ESF) foram responsáveis pela entrega e aconselhamento das participantes.

O diagnóstico da vaginose bacteriana foi realizado segundo os critérios de Nugent (NUGENT, KROHN, HILLIER, 1991), que consistem na contagem,

em esfregaço corado pelo método de Gram, de morfotipos bacterianos de *Lactobacillus spp.*, *Gardnerella vaginalis* e *Mobiluncus spp.*, observando os escores: 0-3 (normal); 4-6 (flora intermediária); 7-10 (vaginose bacteriana).

A coleta das amostras para análise molecular de HPV foi realizada com escova apropriada tipo *cytobrush*, imediatamente acondicionada em solução tampão UCM (*Universal Collection Medium QIAGEN Sample & Ensaio Technologies® - UCM*). As amostras foram encaminhadas para o Laboratório de Genética e Biodiversidade da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), e congeladas a -20°C até a realização das análises.

A extração de DNA foi realizada utilizando o kit PureLink-Invitrogen de acordo com as especificações do fabricante. A detecção e genotipagem do HPV foram realizadas utilizando o Kit comercial INNO-LiPA HPV Genotyping Extra® (FujirebioEurope, Ghent, Bélgica), de acordo com as instruções do fabricante. O conjunto de oligonucleotídeos iniciadores utilizado no INNO-LiPA HPV Genotyping Extra II Amp amplifica um fragmento de 65 pb (pares de base), específico para a região L1 do genoma do HPV, de pelo menos 54 genótipos diferentes.

Os dados foram analisados com o auxílio do pacote estatístico SPSS (26,0). Foi realizada análise descritiva das características sociodemográficas e hábitos comportamentais, com suas respectivas distribuições absolutas e relativas. A associação da vaginose bacteriana com a infecção cervical pelo HPV e com as anormalidades citológicas cervicais foram avaliadas por análise bivariada. A amostra foi estratificada em faixas de idade até 30 anos e maiores de 30 anos, a fim de investigar a associação entre a vaginose bacteriana e a infecção cervical pelo HPV e entre a vaginose bacteriana e as anormalidades citológicas cervicais. Foi calculado *odds ratio* (OR), os respectivos intervalos de confiança, com nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

Esta pesquisa atende à Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e possui aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (CEP/ACCG) sob parecer número: 2.322.218 (Anexo A), pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (CEP/PUC-GO), sob parecer número: 2.548.190 (Anexo B), e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (CEP/HC-UFG), sob parecer número: 2.500.433 (Anexo C).

6 - PUBLICAÇÕES

Artigo 1 – Bacterial vaginosis and cervical Human Papillomavirus infection in young and adult women: a systematic review and meta-analysis

Autores

Bruno César Teodoro Martins, Rafael Alves Guimarães, Rosane Ribeiro Figueiredo Alves, Vera Aparecida Saddi

Aceito na Revista de Saúde Pública

Artigo 2 – Vaginose bacteriana, infecção cervical pelo Papilomavírus humano e anormalidades citológicas cervicais em mulheres adultas no Brasil Central: Um estudo transversal

Autores

Bruno César Teodoro Martins, Kélvia Cristina de Camargo, Jamila Pimentel Lima, Jéssica Enocêncio Porto Ramos, Camila Lemes de Souza, Sílvia Helena Rabelo Santos, Vera Aparecida Saddi, Rosane Ribeiro Figueiredo Alves

Submetido para Revista de Saúde Pública

Artigo 1

Bacterial vaginosis and cervical Human Papillomavirus infection in young and adult women: a systematic review and meta-analysis

Bruno César Teodoro Martins¹, Rafael Alves Guimarães², Rosane Ribeiro Figueiredo Alves³, Vera Aparecida Saddi⁴

¹Doctoral Student, Graduate Program in Health Sciences at the Faculty of Medicine at the Federal University of Goiás / *Universidade Federal de Goiás (FM-UFG)*. Goiânia-GO, Brazil. e-mail: bruno_zanby@hotmail.com

²Doctor of Tropical Medicine and Public Health at UFG, Graduate in the Faculty of Nursing at the Federal University of Goiás / *Universidade Federal de Goiás (FEN-UFG)*. Goiânia-GO, Brazil.

³Doctor of Tropical Medicine and Public Health at UFG, Graduate Program in Health Sciences at the Faculty of Medicine at the Federal University of Goiás / *Universidade Federal de Goiás (FM-UFG)*. Goiânia-GO, Brazil.

⁴Doctor in Sciences at USP, Graduate Program in Health Sciences at the Faculty of Medicine at the Federal University of Goiás / *Universidade Federal de Goiás (FM-UFG)*; Graduate Program in Environmental and Health Sciences at the Pontifical Catholic University of Goiás (PUC-GO). Goiânia-GO, Brazil.

Abstract

Objective: To investigate the association between bacterial vaginosis and cervical HPV infection in young and adult women. **Method:** This systematic review and meta-analysis was based on the PRISMA methodological guidelines. *PubMed* and *Web of Science* were searched using the following descriptors: “*bacterial vaginosis and HPV*”, in June 2019. Articles published from 2012 to 2019 were included. Inclusion criteria were original studies that investigated the association between bacterial vaginosis and cervical HPV infection; articles published in English, Spanish or Portuguese; studies conducted in young and adult, non-pregnant, non-HIV-infected women; studies that used the Nugent criteria for the diagnosis of bacterial vaginosis and studies in which the detection of HPV used the polymerase chain reaction (PCR) technique. Estimated pooled data, odds ratio (OR) and respective 95% CIs were calculated for the association between bacterial vaginosis and cervical HPV infection using random-effects models. A bilateral value of $p \leq 0.05$ was considered statistically significant. **Result:** Six studies were selected for analysis and demonstrated association between bacterial vaginosis and cervical HPV infection (OR: 2.68; 95% CI: 1.64-4.40; $p < 0.001$). **Conclusion:** In this study, bacterial vaginosis was considered a risk factor for cervical HPV infection, since women with bacterial vaginosis were more likely to be infected with HPV.

Keywords: Bacterial vaginosis, Human Papillomavirus, young and adult women, systematic review and meta-analysis.

1. Introduction

Bacterial vaginosis has been reported as a cofactor for the HPV infection¹⁻³, being the most common cause of vaginal discharge and affecting about 30% of women worldwide^{4,5}. Bacterial vaginosis results from a change in the vaginal microbiota with a decrease in *Lactobacillus spp.*, commonly present in the vaginal environment, with polymicrobial etiology and predominance of anaerobic microorganisms^{6,7}.

Bacterial vaginosis and HPV infection have common risk factors, including early onset of sexual activity, history of multiple partners, history of other sexually transmitted infection (STI) and inconsistent condom use^{4,8,9}, leading to the hypothesis that bacterial vaginosis is associated to HPV infection¹⁻³.

Studies have shown that HPV positive women present with a greater diversity of vaginal bacteria than HPV negative women^{10,11}. The vaginal microbiota plays an important role in women's reproductive health and serves as the first line of defense against STI¹². Vaginal microbiota seems to have a crucial role in the prevention of HPV infection, accelerating the clearance of the virus, so that an imbalance of vaginal microbiota could be a synergistic factor for the development of HPV related diseases¹²⁻¹⁴.

Three meta-analyzes investigated the association between bacterial vaginosis and HPV infection in recent years¹⁻³. The results obtained in those studies are important, however they included heterogeneous populations and diverse methods for both, HPV detection and bacterial vaginosis diagnostic, making it difficult to compare and to interpret the results. In the present systematic review and meta-analysis, only declared HIV-negative, young and adult, non-pregnant women were included. Besides it, all the selected studies used PCR as the chosen method for HPV DNA detection, and the Nugent criteria for the diagnosis of bacterial vaginosis, allowing a lower risk of bias in the interpretation of results. Therefore, the objective of this systematic review and meta-analysis was to investigate the association between bacterial vaginosis and HPV infection in young and adult women.

2. Methods

This systematic review and meta-analysis was based on the methodological guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement (PRISMA)¹⁵. The guiding question of the present study was established using an acronym defined as PICO¹⁶, that is, Patient, Intervention, Comparison, and "Outcome", in which "patients" are young and adult women with the presence or absence of bacterial vaginosis, and "outcome" indicates the presence or absence of cervical HPV infection. The guiding question of the present study was: is there an association between bacterial vaginosis and cervical HPV infection in young and adult women?

The following databases were searched: *National Library of Medicine* (PubMed/Medline) and *Science Citation Index Expanded* (Web of Science), using descriptors included in the Medical Subject Headings (MeSH terms): "*bacterial vaginosis and HPV*". The search for the studies was carried out in June 2019.

The inclusion criteria were original studies that investigated the association between bacterial vaginosis and cervical HPV infection; articles published in English, Spanish or Portuguese; studies conducted in young and adult women, over 15 years old, non-pregnant, declared HIV-negative, studies that used the Nugent criteria¹⁷ for the diagnosis of bacterial vaginosis and studies in which HPV detection has been carried out using the polymerase chain reaction (PCR) technique. Exclusion criteria were studies of systematic reviews, meta-analyses and case reports. The articles were included regardless of the publication period. All studies were read and analyzed by two independent researchers (BCTM, VAS). Pregnant and HIV-positive women were excluded from this study because these conditions can function as cofactors for bacterial vaginosis and HPV infection, respectively. We only included young and adult women in order to avoid further confounding factors. The diagnostic methods for bacterial vaginosis and HPV established in this study are considered the gold standard for detecting these conditions¹⁷⁻¹⁹.

This systematic review was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under protocol number: CRD42020140790.

Initially, the titles and abstracts were read from each database. Then, the studies pre-selected in the previous step were read in full. From the selected studies, the following information was extracted: authors and year of publication, number of participants in the research, type of study, country of study, mean age, method of diagnosis of bacterial vaginosis and HPV, positivity for bacterial vaginosis, and HPV infection in each group.

To identify potential risks of bias, studies were assessed based on criteria adopted by Brusselaers et al.² (2019), presented in Chart 1. Two researchers performed the search and reading of the articles and the data collection instrument was completed independently (Chart 1). The data obtained were subsequently compared in order to minimize possible risks of measurement bias (error in interpretation of results and design). A score of up to 8 points was assigned to each study, after the application of the classification and assessment tool for the quality of the articles (Chart 2). No divergence in relation to the evaluation of publications was reported.

This meta-analysis with the objective of verifying the association between bacterial vaginosis and HPV infection was conducted in the STATA program, version 15.0. Initially, the prevalence of HPV in both groups (with and without bacterial vaginosis) was calculated. To verify the heterogeneity between the studies, the I^2 statistic was used, assuming that I^2 values of 25, 50 and $\geq 75\%$ represent low, medium and high heterogeneity, respectively. For combined estimation of study data, *odds ratio* (OR) and respective 95% CI were calculated for the association between bacterial vaginosis and cervical HPV infection, using random effects models and the result were presented in *forest plot*. A bilateral $p \leq 0.05$ value was considered statistically significant.

3. Results

Six articles published in English from 2012 to 2019 were included in the study, as described in Figure 1. Table 1 summarizes the results of the included studies. A total of 7,119 women were assessed in this meta-analysis (1,131

cases and 5,988 controls). The number of women in each study ranged from 181 to 3,502. The average age of these women ranged from 16 to 38,5 years. Only one study had a cohort design²⁰, and the others were cross-sectional studies. Of the included studies, only two evaluated the association between bacterial vaginosis and CIN^{21,22}. Most studies were conducted in Asia (two studies) (33,3%), two studies in the Americas (33,3%), one study in Europe (16,7%), and one in South Africa (16,7%), as shown in Table 1.

After applying the classification tool and evaluating the quality of the articles, all included studies were classified as low risk of bias, with scores between 6 and 8, therefore, presenting high quality evidence, as shown in Table 2.

Figure 2 shows the association between bacterial vaginosis and HPV infection through a random effect meta-analysis. The pooled estimate showed a significant association between bacterial vaginosis and cervical HPV infection (OR: 2.68; 95% CI: 1.64-4.40; $p < 0.001$), that is, women with bacterial vaginosis had 2.68 times more likely to have cervical HPV infection when compared to women without bacterial vaginosis. Evidence of heterogeneity was found between studies (I^2 : 87.8%; $p < 0.001$).

4. Discussion

The present systematic review and meta-analysis investigated the relationship between bacterial vaginosis and cervical HPV infection, demonstrating a significant association between these conditions. The random effect model showed that women with bacterial vaginosis were 2.68 times more likely to have cervical HPV infection when compared to women without bacterial vaginosis. The outstanding of our systematic review and meta-analysis is the inclusion criteria of the selected studies comprising those that investigated only declared HIV-negative, young and adult, non-pregnant women. All the selected studies used PCR as the chosen method for HPV DNA detection and the Nugent criteria for the diagnosis of bacterial vaginosis. Furthermore, in this review, PRISMA recommendations were followed, and PROSPERO registration and certification were obtained.

The PCR method uses enzymatic synthesis of viral DNA, performing a sensitive and specific exponential amplification of a fragment of the virus genome^{18,19}. On the other hand, the Nugent criterion consists of counting bacterial morphotypes in a smear stained by the Gram method, quantified and classified using a score, mainly based on the presence or absence of *Lactobacillus spp.*¹⁷. These methods were used as the inclusion criteria in this study because they allow more accurate diagnosis, with greater sensitivity and specificity¹⁷⁻¹⁹.

Bacterial vaginosis appears to be associated with an increased risk of cervical HPV infection and the inverse relationship, cervical HPV infection associated with an increased risk of bacterial vaginosis, also appears to be consistent¹⁻³. Three systematic reviews with meta-analyses developed in recent years showed a significant association between bacterial vaginosis and cervical HPV infection, that is, the chance of women with bacterial vaginosis acquiring a cervical HPV infection in these studies ranged from 1.33 to 2.62¹⁻³. However, these studies are heterogeneous, as they compare different patient profiles, with positive results for other STIs and different methods of detection of HPV and diagnosis of bacterial vaginosis¹⁻³, which makes consistent conclusions difficult.

HPV has several evasion mechanisms from the immune system, which can favor changes in the vaginal epithelium, causing imbalance in the local microbiota, degradation and alteration of the cervical mucus and the appearance of bacterial vaginosis^{2,26}. The mechanism by which bacterial vaginosis can influence the acquisition of cervical infection by HPV remains unknown, however, there are some hypotheses including the presence of inflammatory cytokines in the vaginal environment due to a decrease in *Lactobacillus spp.*, and the proliferation of microorganisms as a result of changes in the vaginal microbiota²⁷⁻²⁹. The degradation of mucin as a consequence of the increased production of some enzymes, especially sialidase, responsible for breaking down cervical mucus components, leading to bullous discharge that covers the vagina and which further favors the degradation of the lining layer of the cervical epithelium, which may cause microlesions and changes in epithelial cells^{1,30}. Such enzymes can promote virulence through the destruction of the mucosal protective barrier and,

therefore, increase the susceptibility to cervical infection by HPV, facilitating the adhesion, invasion and, eventually, incorporation of HPV oncogenes in the genome of cells in the transformation zone cervical^{1,30}.

In addition, other effects include changes in the cervical mucosal barrier³⁰, release of volatile amines, also increasing levels of oxidative stress³¹. Another hypothesis is that the anaerobic bacterial metabolism observed in bacterial vaginosis produces ammonia and ammonium nitrite in vaginal secretions, both with carcinogenic potential, capable of causing changes in cervical epithelial cells, such as exfoliation and transformation of these cells³.

In the present systematic review and meta-analysis, a significant association was described between bacterial vaginosis and cervical HPV infection. These findings reinforce the need for healthcare professionals to carefully investigate the presence of bacterial vaginosis in young and adult women in association with cervical HPV infection and related injuries.

The main limitation of this study is the fact that it included only studies published and available in the two consulted databases, which may have caused publication bias, due to the tendency to selectively publish statistically significant results. In addition, the lack of some data in the literature can also lead to a bias in the results.

It is known that one of the main complaints of women who visit the gynecologist is the presence of vaginal discharge, however, for many times an accurate diagnosis of this symptom is not achieved, resulting in an increase in periodic consultations. Bacterial vaginosis can appear as a recurrent condition, implying in a careful view of this condition by the medical professional. It is believed that diagnosis and effective treatment of women with bacterial vaginosis can contribute to reduce cervical HPV infection. In this study, bacterial vaginosis was considered a risk factor for cervical HPV infection, since women with bacterial vaginosis were more likely to be infected with HPV.

Collaborators

BCTM and VAS participated in the design of the project, data collection, data interpretation and writing of the initial version. RAG participated in the statistical analysis and interpretation of the data. BCTM, VAS and RRFA participated in the writing of the final version and review of the final version. All authors approved the final version to be published.

Funding: This research received no external funding. Conflicts of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Gillet E, Meys JFA, Verstraelen H, et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human Papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2011;11(11):1-10.
2. Brusselaers N, Shrestha S, van de Wijgert J, et al. Vaginal dysbiosis and the risk of human Papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(1):9-18.
3. Liang Y, Chen M, Qin L, et al. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human Papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Infect Agent Cancer.* 2019;14(29):1-8.
4. Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB, et al. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res.* 2016;3(4):1-10.
5. Bagnall P, Rizzolo D. Bacterial vaginosis: A practical review. *JAAPA.* 2017;30(12):15-21.
6. Reid, G. Is bacterial vaginosis a disease?. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2018;102(2):553-558.
7. Paavonen J, Brunham RC. Bacterial vaginosis and desquamative inflammatory vaginitis. *N Engl J Med.* 2018;379:2246-2254.
8. Chelimo C, Wouldes TA, Cameron LD, et al. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *J Infect.* 2013;66(3):207-217.
9. Ribeiro AA, Costa MC, Alves RRF, et al. HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors. *Infect Agent Cancer.* 2015;10(16):1-7.
10. Di Paola M, Sani C, Clemente AM, et al. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-12.
11. Champer M, Wong AM, Champer J, et al. The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer. *BJOG.* 2018;125(3):309-315.
12. Nasioudis D, Linhares IM, Ledger WJ, et al. Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge. *BJOG.* 2017;124(1):61-69.
13. King CC, Jamieson DJ, Wiener J, et al. Bacterial vaginosis and the natural history of human Papillomavirus. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011;1-8.
14. Lee JE, Lee S, Lee H, et al. Association of the vaginal microbiota with human Papillomavirus infection in a Korean twin cohort. *PLoS One.* 2013;8(5):1-9.
15. Page JM, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372(71):1-9.
16. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Latino-am Enfermagem.* 2007;15(3):1-4.

17. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991;29(2):297-301.
18. Abreu ALP, Souza RP, Gimenes F, et al. A review of methods for detect human Papillomavirus infection. *Virologia.* 2012;9(262):1-9.
19. Zeferino LC, Bastos JB, Do Vale DBAP, et al. Guidelines for HPV-DNA Testing for Cervical Cancer Screening in Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(6):360-368.
20. Oakeshott P, Aghaizu A, Reid F, et al. Frequency and risk factors for prevalent, incident, and persistent genital carcinogenic human papilloma virus infection in sexually active women: community based cohort study. *BMJ.* 2012;344:1-10.
21. Caixeta CAC, Ribeiro AA, Segatti KD, et al. Association between the human Papillomavirus, bacterial vaginosis and cervicitis and the detection of abnormalities in cervical smears from teenage girls and young women. *Diagnos cytopathol.* 2015;23(42):780-785.
22. Lu H, Jiang PC, Zhang XD, et al. Characteristics of bacterial vaginosis infection in cervical lesions with high-risk human Papillomavirus infection. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(11):21080-21088.
23. Mongelos P, Mendoza LP, Rodriguez-Riveros I, et al. Distribution of human Papillomavirus (HPV) genotypes and bacterial vaginosis presence in cervical samples from Paraguayan indigenous. *Int J Infect Dis.* 2015;39:44-49.
24. Mbulawa ZZA, Van Schalkwyk C, Hu Nai-Chung, et al. High human Papillomavirus (HPV) prevalence in South African adolescents and young women encourages expanded HPV vaccination campaigns. *PLoS One.* 2018;13(1):1-15.
25. Panpan LV, Zhao F, Xu X, et al. Correlation between common lower genital tract microbes and high-risk human Papillomavirus infection. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2019;9678104:1-6.
26. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human Papillomavirus detection. *J Infect Dis.* 2014;210(11):1723-1733.
27. Gillet E, Meys JFA, Verstraelen H, et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(10):1-10.
28. Cauci S. Vaginal immunity in bacterial vaginosis. *Curr Infect Dis Rep.* 2004;6(6):450-456.
29. Tavares-Murta BM, de Resende AD, Cunha FQ, et al. Local profile of cytokines and nitric oxide in patients with bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138(1):93-99.
30. Briselden AM, Moncla BJ, Stevens CE, et al. Sialidases (neuraminidases) in bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated microflora. *J Clin Microbiol.* 1992;30:663-666.
31. Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, et al. New insights in the pathogenesis of HPV infection and the associated carcinogenic processes: the role of chronic inflammation and oxidative stress. *J Immunol Res.* 2018;1-10.

Chart 1. Tool for classification and evaluation of the quality of included articles.
Source: Adapted from Brusselaers et al.² (2019)

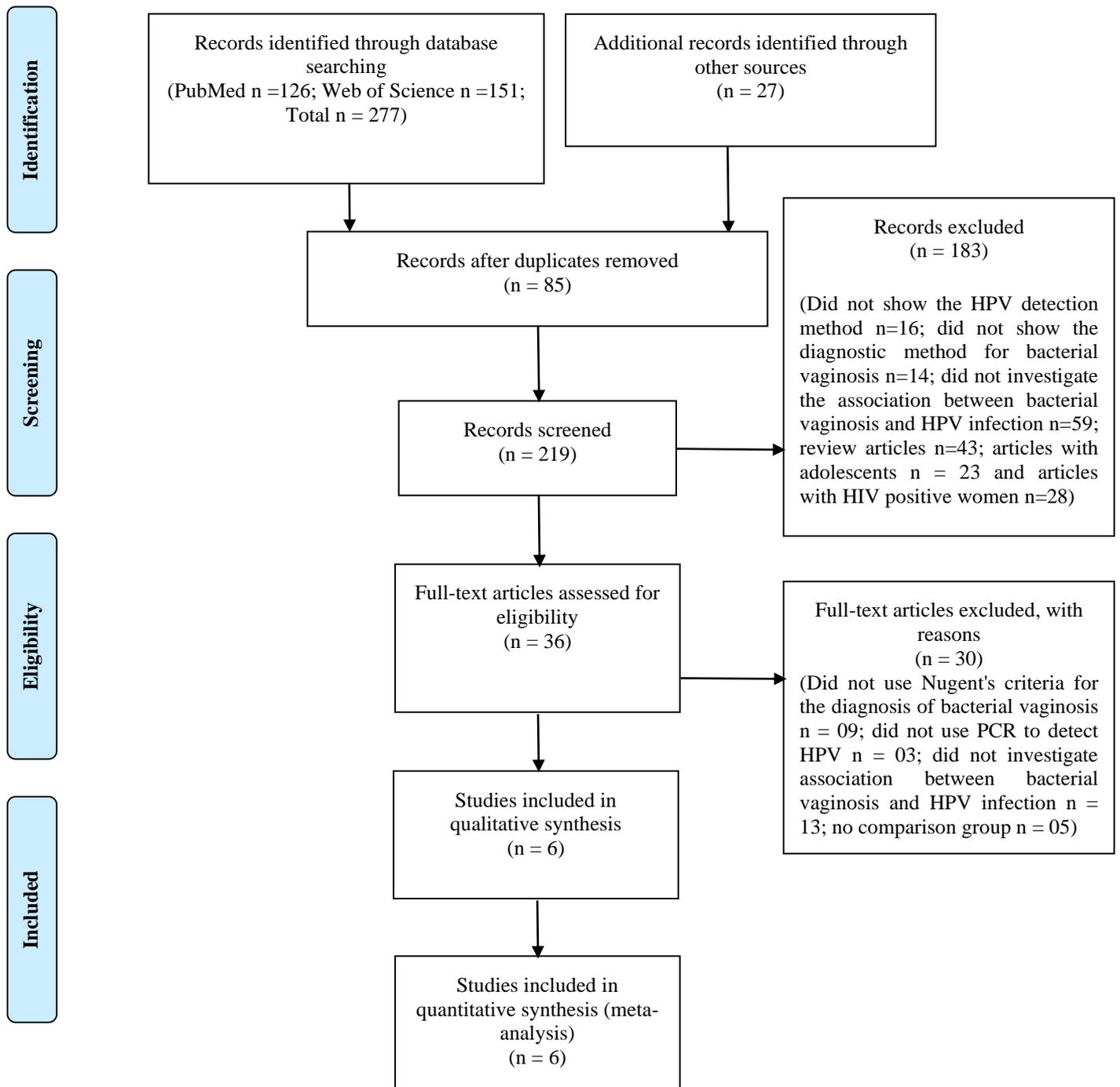
Criteria	Score
The initial study had a cross-sectional or cohort;	1
The study sample was representative for the specified population, reflecting the community or based population - sample calculation;	1
The evaluation of bacterial vaginosis was performed by microscopy based on Nugent's criteria;	1,5
HPV detection was performed by PCR;	1,5
The study was properly developed in relation to the association between bacterial vaginosis and HPV detection;	1
HPV positive cases were classified as high and low risk or in specific genotypes;	1
The potential confounding factors (smoking, parity, hormonal contraception, concomitant STI, age, number of partners), were properly assessed and accounted for the analysis.	1

Chart 2. Degree of evidence of the studies according to the classification and evaluation tool.

Source: Adapted from Brusselaers et al.² (2019)

A total of 8 points can be assigned to each study, categorized as:
1-3: high risk of bias (poor quality evidence)
4-5: moderate risk of bias (moderate quality evidence)
6-8: low risk of bias (high quality evidence)

Figure 1: Flowchart of the studies selection for the systematic review and meta-analysis (PRISMA 2020 Flow Diagram¹).



¹ Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

Table 1. Characteristics of the six studies included in the systematic review.

Authors and year of publication	No. of participants	Study design	Country	Mean age	HPV detection method	BV detection method	BV (+)		BV (-)	
							HPV +	HPV -	HPV +	HPV -
Oakeshott et al. ²⁰ (2012)	2075	Cohort Study	England	21 years	HPV DNA (PCR)	Nugent criteria	133 (25,8%)	382 (74,2%)	258 (16,5%)	1302 (83,5%)
Caixeta et al. ²¹ (2015)	251	Cross-sectional Study	Brazil	19,4 years	HPV DNA (PCR)	Nugent criteria	59 (57,23%)	44 (42,7%)	52 (35,1%)	96 (64,9%)
Lu et al. ²² (2015)	3502	Cross-sectional Study	China	38 years	HPV DNA (PCR)	Nugent criteria	270 (83,3%)	54 (16,7%)	1468 (46,2%)	1710 (53,8%)
Mongelos et al. ²³ (2015)	181	Cross-sectional Study	Paraguay	30 years	HPV DNA (PCR)	Nugent criteria	18 (31,5%)	39 (68,5%)	24 (19,3%)	100 (80,7%)
Mbulawa et al. ²⁴ (2018)	284	Cross-sectional Study	Africa do Sul	16 - 22 years	HPV DNA (PCR)	Nugent criteria	31 (77,5%)	09 (22,5%)	157 (64,3%)	87 (35,7%)
Panpan et al. ²⁵ (2019)	826	Cross-sectional Study	China	38,5 years	HPV DNA (PCR)	Nugent criteria	52 (56,5%)	40 (43,5%)	202 (27,5%)	532 (72,5%)

Table 2. Classification of studies regarding the risk of bias.

1-3: high risk of bias	None
4-5: moderate risk of bias	None
6-8: low risk of bias	Oakeshott et al. ²⁰ (2012); Caixeta et al., 2015 ²¹ (2015); Lu et al. ²² (2015); Mongelos et al. ²³ (2015); Mbulawa et al. ²⁴ (2018) e Panpan et al. ²⁵ (2019).

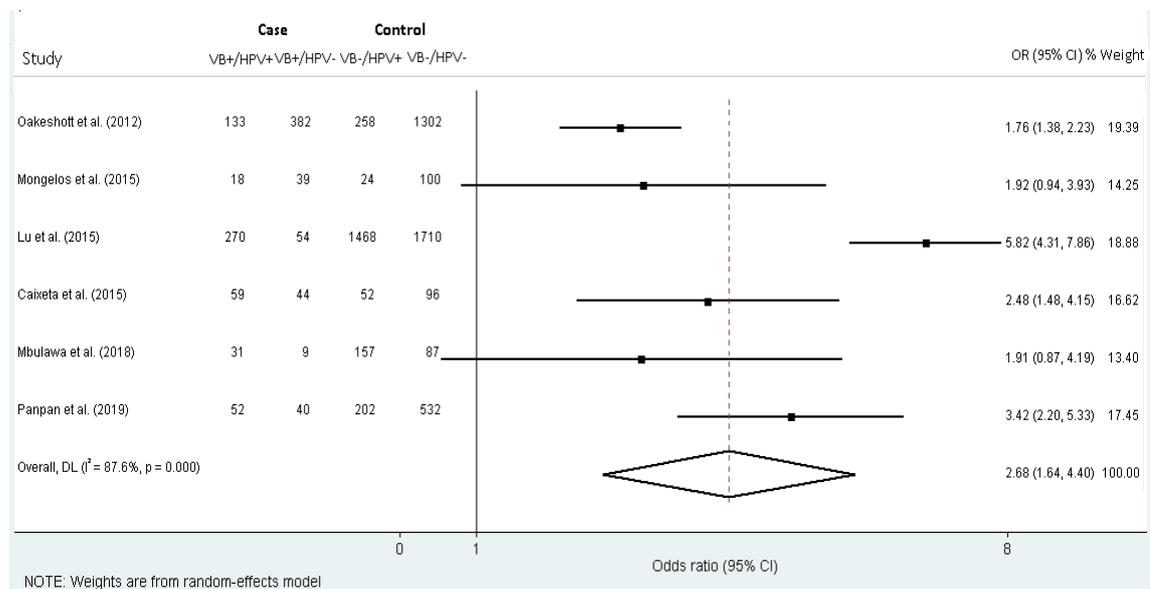


Figure 2. Forest plot of the studies included in the meta-analysis of the association between bacterial vaginosis and cervical HPV infection.

Artigo 2

Vaginose bacteriana, infecção cervical pelo Papilomavírus humano e anormalidades citológicas cervicais em mulheres adultas no Brasil Central: Um estudo transversal

Bruno César Teodoro Martins¹, Kélvia Cristina de Camargo¹, Jamila Pimentel Lima², Jéssica Enocêncio Porto Ramos³, Camila Lemes de Souza³, Sílvia Helena Rabelo dos Santos⁴, Vera Aparecida Saddi⁵, Rosane Ribeiro Figueiredo Alves⁶

¹Doutorando, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG). Goiânia-GO, Brasil. e-mail: bruno_zanby@hotmail.com

²Mestre em Ciências da Saúde pela UFG, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG). Goiânia-GO, Brasil.

³Mestre em Ciências Ambientais e Saúde pela PUC-GO, Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais e Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO). Goiânia-GO, Brasil.

⁴Doutora em Tocoginecologia pela UNICAMP, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás (IPTSP-UFG). Goiânia-GO, Brasil.

⁵Doutora em Ciências pela USP, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG); Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais e Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO). Goiânia-GO, Brasil.

⁶Doutora em Medicina Tropical e Saúde Pública pela UFG, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG). Goiânia-GO, Brasil.

Resumo

Objetivos: Investigar a associação entre vaginose bacteriana e infecção cervical pelo HPV e entre vaginose bacteriana e anormalidades citológicas cervicais em mulheres adultas. **Métodos:** Estudo de corte transversal realizado em um ambulatório de ginecologia da rede pública de saúde. Um total de 202 mulheres foram incluídas no estudo e submetidas ao exame ginecológico com coleta de espécime cervical. Foram realizados os exames citopatológicos cervicais, a bacterioscopia pelo método de Nugent para identificação da vaginose bacteriana e a PCR e hibridização reversa para detecção e genotipagem do HPV. A associação entre vaginose bacteriana e

infecção cervical pelo HPV e entre vaginose bacteriana e anormalidades citológicas cervicais foram avaliadas por análise bivariada. Foi calculado o *odds ratio*, com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$). **Resultados:** A prevalência da vaginose bacteriana foi de 33,2% (67/202), a prevalência da infecção cervical pelo HPV foi de 38,6% (78/202) e a prevalência de anormalidades citológicas cervicais foi de 6,0% (12/202). A análise bivariada não demonstrou associação significativa entre vaginose bacteriana e infecção cervical pelo HPV (OR: 0,69; IC 95%: 0,37-1,27; $p = 0,23$), nem entre vaginose bacteriana e anormalidades citológicas cervicais (OR: 0,65; IC 95%: 0,17-2,50; $p = 0,54$). **Conclusão:** Neste estudo, a vaginose bacteriana não representou um fator de risco para a infecção cervical pelo HPV e nem para presença de anormalidades citológicas cervicais nas mulheres adultas investigadas.

Palavras-chave: Vaginose bacteriana, Papilomavírus humano, anormalidades citológicas cervicais, mulheres adultas.

1. Introdução

A vaginose bacteriana é a causa mais comum de corrimento vaginal, afetando cerca de 20% a 30% das mulheres em todo o mundo, com maior frequência em mulheres na idade fértil e sexualmente ativas¹. Apesar de não ser considerada uma infecção de transmissão sexual (IST), a vaginose bacteriana compartilha fatores de risco com essas infecções, como o início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais, história de outras IST e uso inconsistente do preservativo^{1,2}. Dessa forma, a sua prevalência pode alcançar de 50 a 60% em populações que apresentam comportamento sexual de risco¹.

A vaginose bacteriana ocorre quando há uma alteração da microbiota vaginal, em decorrência da diminuição dos *Lactobacillus spp.*, e predomínio de microrganismos anaeróbios³. Os *Lactobacillus spp.*, por meio da produção de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e ácido lático, mantêm o pH vaginal ácido, impedindo assim a proliferação excessiva de *Gardnerella vaginalis* e de outras bactérias anaeróbias causadoras da vaginose bacteriana³. Estudos sugerem que a vaginose bacteriana seja um cofator para a aquisição e persistência da infecção cervical pelo HPV⁴⁻⁶ e, em consequência disso, também um fator de risco para as anormalidades citológicas induzidas por essa infecção viral⁵⁻⁷.

O mecanismo pelo qual a vaginose bacteriana influencia a aquisição da infecção cervical pelo HPV permanece desconhecido, no entanto, estudos demonstram que uma microbiota vaginal saudável dominada por *Lactobacillus spp.*, desempenha um papel importante na prevenção de infecções vaginais, processos inflamatórios, como também a infecção cervical pelo HPV^{8,9}.

Estudos em diferentes países com mulheres adultas demonstram associação entre a vaginose bacteriana e a infecção cervical pelo HPV¹⁰⁻¹⁵, entretanto, no Brasil são poucos os estudos abordando esses agravos, tornando necessária a realização da presente pesquisa. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar a associação entre vaginose bacteriana e infecção cervical pelo HPV e entre vaginose bacteriana e anormalidades citológicas cervicais em mulheres adultas no Brasil Central.

2. Métodos

Estudo de corte transversal realizado no ambulatório de ginecologia preventiva da Unidade de Pronto Atendimento (UPA) Paulo de Siqueira Garcia - Chácara do Governador, localizada na região Sul de Goiânia, Goiás. A coleta de dados foi realizada no período de março a junho de 2018. O estudo fez parte de um projeto maior cujo objetivo foi investigar a prevalência, os fatores associados e o desempenho de testes diagnósticos para vaginose bacteriana e infecções genitais em um ambulatório de ginecologia preventiva. Para o cálculo do tamanho amostral foi utilizada a fórmula referenciada por Andrade e Zicker¹⁶ (1997), levando em consideração a infecção por *Neisseria gonorrhoeae*, descrita como a de menor prevalência, com taxa aproximada de 2%, erro alfa de 5% e erro beta de 20%¹⁷, o que resultou em um total de 200 participantes. Este estudo segue as recomendações da iniciativa *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)¹⁸.

Os critérios de inclusão foram mulheres reguladas para consulta ginecológica na referida UPA, não grávidas, sabidamente não imunodeprimidas e que não usaram antibióticos nos últimos 15 dias antes da consulta. Foram incluídas mulheres maiores de 18 anos que concordaram

em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que concordaram em responder o questionário e coletar os espécimes necessários durante o exame ginecológico para o exame microscópico e teste molecular.

As participantes foram entrevistadas por pesquisadores previamente treinados que aplicaram um questionário semiestruturado de questões contendo dados sociodemográficos e hábitos comportamentais. Após a entrevista, as participantes foram submetidas ao exame ginecológico, com coleta de espécime cervical para exames citopatológicos, bacterioscopia e para detecção do HPV. Para confecção do esfregaço citológico foram coletadas secreções da ectocérvice e endocérvice com espátula de Ayre e escovas de cerdas plásticas. O material foi imediatamente transferido para lâmina e fixado em solução de álcool a 90%. As amostras foram encaminhadas para o Laboratório de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás (FF-UFG). Todos os esfregaços foram submetidos a um rigoroso controle de qualidade adotado pelo referido laboratório, realizado através da revisão rápida de todos os casos negativos para anormalidades citológicas cervicais. Os resultados de adequabilidade das amostras e grau de anormalidades cervicais foram interpretados de acordo com o Sistema de Bethesda¹⁹.

Todos resultados obtidos foram enviados para o ambulatório de ginecologia da UPA Paulo de Siqueira Garcia - Chácara do Governador, e as enfermeiras das respectivas unidades da Estratégia de Saúde da Família (ESF) foram responsáveis pela entrega e aconselhamento das participantes.

O diagnóstico da vaginose bacteriana foi realizado segundo os critérios de Nugent²⁰, que consistem na contagem, em esfregaço corado pelo método de Gram, de morfotipos bacterianos de *Lactobacillus spp.*, *Gardnerella vaginalis* e *Mobiluncus spp.*, observando os escores: 0-3 (normal); 4-6 (flora intermediária); 7-10 (vaginose bacteriana).

A coleta das amostras para análise molecular de HPV foi realizada com escova apropriada tipo *cytobrush*, imediatamente acondicionada em solução tampão UCM (*Universal Collection Medium QIAGEN Sample & Ensaio Technologies® - UCM*). As amostras foram encaminhadas para o

Laboratório de Genética e Biodiversidade da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), e congeladas a -20°C até a realização das análises.

A extração de DNA foi realizada utilizando o kit PureLink-Invitrogen de acordo com as especificações do fabricante. A detecção e genotipagem do HPV foram realizadas utilizando o Kit comercial INNO-LiPA HPV Genotyping Extra® (FujirebioEurope, Ghent, Bélgica), de acordo com as instruções do fabricante. O conjunto de oligonucleotídeos iniciadores utilizado no INNO-LiPA HPV Genotyping Extra II Amp amplifica um fragmento de 65 pb (pares de base), específico para a região L1 do genoma do HPV, de pelo menos 54 genótipos diferentes.

Os dados foram analisados com o auxílio do pacote estatístico SPSS (26,0). Foi realizada análise descritiva das características sociodemográficas e hábitos comportamentais, com suas respectivas distribuições absolutas e relativas. A associação da vaginose bacteriana com a infecção cervical pelo HPV e com as anormalidades citológicas cervicais foram avaliadas por análise bivariada. A amostra foi estratificada em faixas de idade até 30 anos e maiores de 30 anos, a fim de investigar a associação entre a vaginose bacteriana e a infecção cervical pelo HPV e entre a vaginose bacteriana e as anormalidades citológicas cervicais. Foi calculado *odds ratio* (OR), os respectivos intervalos de confiança, com nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

Esta pesquisa atende a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e possui aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (CEP/ACCG) sob parecer número: 2.322.218. Foi financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG), por meio da chamada pública nº 04/2017, Programa Pesquisa para o SUS: Gestão compartilhada em saúde – FAPEG/SESGO/CNPq/MSDECIT/2017 – PPSUS/GO.

3. Resultados

Um total de 202 mulheres, com idades entre 18 e 72 anos participou do estudo. A média da idade foi de 43,2, com desvio padrão de $\pm 13,7$. A Tabela 1 descreve as características sociodemográficas e hábitos

comportamentais das participantes incluídas no estudo. Dentre essas, 159 (78,7%) tinham 30 anos ou mais, 119 (58,9%) eram autônomas, empregadas e/ou recebiam benefícios previdenciários, 163 (80,7%) concluíram o ensino fundamental ou médio, 157 (77,7%) iniciaram a atividade sexual após os 15 anos de idade, 116 (57,4%) relataram até três parceiros sexuais, 162 (80,2%) afirmaram usar preservativo, 23 (11,4%) relataram ser tabagistas, 67 (33,2%) eram etilistas e 139 (68,8%) eram casadas ou viviam em união estável.

A prevalência da vaginose bacteriana foi de 33,2% (67/202), da infecção cervical pelo HPV foi de 38,6% (78/202), da infecção cervical por genótipos de HPV de alto risco foi de 27,7% (56/202) e de anormalidades citológicas cervicais foi de 6,0% (12/202), como mostrado na Tabela 2. Dentre os casos positivos para a infecção cervical pelo HPV oito casos não foram genotipados devido à sensibilidade do teste utilizado e, assim, não foram incluídos como HPV de alto risco.

A Tabela 3 mostra que a vaginose bacteriana não foi associada com a infecção cervical pelo HPV, nem com as anormalidades citológicas cervicais nas 202 participantes da pesquisa.

A infecção cervical pelo HPV é mais prevalente em mulheres abaixo de 30 anos, assim a amostra estudada foi estratificada de acordo com a faixa etária das participantes, ou seja, idade até 30 anos e idade maior que 30 anos, e as possíveis associações foram investigadas. As Tabelas 4 e 5 mostram que não houve associação entre a vaginose bacteriana e a infecção cervical pelo HPV, nem entre a vaginose bacteriana e as anormalidades citológicas cervicais, mesmo após a estratificação da amostra por idade.

4. Discussão

No presente estudo a maioria das mulheres investigadas tinha 30 anos ou mais e a prevalência da vaginose bacteriana e da infecção cervical pelo HPV foi elevada, enquanto a prevalência das anormalidades citológicas cervicais permaneceu dentro do esperado. Apesar disso, não foi encontrada associação significativa entre a vaginose bacteriana e a infecção cervical

pelo HPV e nem entre a vaginose bacteriana e as anormalidades citológicas cervicais, mesmo após estratificação das mulheres por idade.

As mulheres incluídas neste estudo foram estratificadas em faixas de idade com até 30 anos e maiores que 30 anos. A prevalência da infecção cervical pelo HPV e por tipos de HPV de alto risco foi maior em mulheres abaixo de 30 anos, semelhante ao descrito na literatura¹³. Esses resultados reforçam as evidências de que as mulheres são infectadas pelo HPV logo após o início da atividade sexual, apresentam um pico de prevalência na faixa etária de 25 anos e queda acentuada nas taxas de detecção após os 30 anos²¹. Por outro lado, a prevalência das anormalidades citológicas cervicais de alto grau, geralmente induzidas pela infecção persistente por HPV de alto risco, foi maior em mulheres acima de 30 anos, que também está em consonância com a literatura¹³.

Um estudo de coorte prospectivo demonstrou que, na faixa etária de 40 a 50 anos, um grupo de mulheres HPV positivas e sem a presença de anormalidades citológicas cervicais, 25% delas desenvolveram anormalidades citológicas cervicais após cinco anos e 35% após dez anos. Já na faixa etária de 22 a 32 anos, 18% desenvolveram anormalidades citológicas cervicais após cinco anos e 25% após dez anos²². Esses resultados confirmam a característica de transitoriedade da infecção cervical pelo HPV em mulheres mais jovens e sua maior persistência em mulheres com mais de 40 anos²².

A prevalência da vaginose bacteriana foi semelhante entre os grupos, mesmo com menor número de mulheres abaixo de 30 anos. A elevada prevalência da vaginose bacteriana identificada neste estudo (33,2%) é comparada a outros estudos que relatam taxas de 31,4% a 41%^{11,12}. Prevalências variadas da vaginose bacteriana são encontradas no mundo, sendo está uma condição frequente em mulheres jovens e sexualmente ativas¹.

Com base nos resultados do presente estudo, associações significativas entre vaginose bacteriana e infecção cervical pelo HPV e entre vaginose bacteriana e anormalidades citológicas cervicais não foram detectadas, corroborando com estudos que também investigaram mulheres adultas em diferentes faixas etárias²³⁻²⁵. Em contrapartida, associações

significativas entre a vaginose bacteriana e a infecção cervical pelo HPV¹⁰⁻¹⁵ e entre a vaginose bacteriana e as anormalidades citológicas cervicais¹²⁻¹³ já foram descritas por vários grupos de pesquisa. Esses estudos utilizaram a reação em cadeia da polimerase (PCR) como método para a detecção do DNA do HPV e os critérios de Nugent para o diagnóstico da vaginose bacteriana, semelhante aos métodos de diagnóstico utilizados no presente estudo, porém não estratificaram as mulheres em faixas de idade, o que poderia ter demonstrado melhor a relação desses agravos nas diferentes idades. Os métodos empregados permitem um diagnóstico mais preciso, com maior sensibilidade e especificidade^{20,26}.

A microbiota vaginal saudável composta por *Lactobacillus spp.*, desempenha um importante papel na prevenção de infecções, em especial a infecção cervical pelo HPV^{8,9}. Estudos demonstram que mulheres com a microbiota vaginal dominada apenas por *Lactobacillus crispatus* apresentam baixa prevalência de infecção cervical pelo HPV, sugerindo que os *Lactobacillus* forneçam proteção contra a infecção cervical pelo HPV, enquanto uma maior diversidade de bactérias pode levar a uma alta prevalência dessa condição²⁷⁻²⁹.

Evidências na literatura mostram que a vaginose bacteriana está associada à infecção cervical pelo HPV, devido à presença de citocinas inflamatórias no ambiente vaginal propiciando a diminuição de *Lactobacillus spp.* e a proliferação de microorganismos em decorrência de alterações da microbiota vaginal^{7,8,30}. A degradação da mucina como consequência do aumento da produção de algumas enzimas, especialmente a sialidase responsável pela quebra dos componentes do muco cervical, levando ao corrimento bolhoso que cobre a vagina e que ainda favorece a degradação da camada de revestimento do epitélio cervical, podendo causar microlesões e alterações das células epiteliais^{4,31}. Tais enzimas podem promover a virulência através da destruição da barreira protetora da mucosa e aumentar a suscetibilidade à infecção cervical pelo HPV, facilitando a adesão, invasão e, eventualmente, incorporação de oncogenes do HPV no genoma das células na zona de transformação cervical^{4,31}. Por sua vez, o HPV também possui diversos mecanismos de evasão do sistema imunológico que podem favorecer alterações no epitélio vaginal, causando desequilíbrio da

microbiota local, degradação e alteração do muco cervical, propiciando o surgimento da vaginose bacteriana^{5,27}.

No presente estudo, a prevalência de vaginose bacteriana e infecção cervical pelo HPV foi elevada. Nossos resultados reforçam que uma ampla cobertura vacinal contra a infecção cervical pelo HPV³², associada ao diagnóstico e tratamento da vaginose bacteriana quando recomendado³³, certamente contribuirão para redução da incidência dessas doenças. As mulheres diagnosticadas com HPV de alto risco e com anormalidades citológicas cervicais neste estudo devem ser acompanhadas e encaminhadas para a realização de exames de citopatologia e colposcopia³⁴, permitindo assim, o rastreamento das lesões cervicais de alto grau e intervenções, antes que evoluam para o câncer do colo de útero³⁴.

O destaque do presente estudo são os critérios de inclusão, incluímos apenas mulheres adultas, não grávidas, sabidamente não imunodeprimidas, que não usaram antibióticos nos últimos 15 dias antes da consulta, a detecção do DNA do HPV foi realizada pela PCR e o diagnóstico da vaginose bacteriana pelos critérios de Nugent. Contudo, nossos resultados enfatizam a necessidade da realização de estudos mais amplos que permitam uma melhor investigação dessas doenças, visto que esses agravos foram evidenciados no grupo de mulheres estudadas.

Algumas limitações deste estudo devem ser consideradas. A amostra recrutada foi relativamente pequena e a estratificação das mulheres em faixas de idade diminuiu ainda mais o tamanho amostral e conseqüentemente o poder estatístico das análises. Outra limitação inclui a possibilidade de viés de memória ou omissão de informações das participantes em relação aos comportamentos sexuais de risco.

Os resultados deste estudo permitem concluir que a prevalência da vaginose bacteriana e da infecção cervical pelo HPV foi elevada, enquanto das anormalidades citológicas cervicais permaneceu dentro do esperado, porém não houve associação entre vaginose bacteriana e infecção cervical pelo HPV e nem entre vaginose bacteriana e as anormalidades citológicas cervicais.

Colaboradores

RRFA participou da concepção do projeto. KCC, JPL, JERP e CLS participaram da coleta de dados. BCTM, RRFA e VAS participaram da análise estatística, interpretação dos dados e redação da versão inicial. BCTM, RRFA, SHRS e VAS participaram da redação da versão final e revisão da versão final. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Financiamento: Esta pesquisa foi financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG). Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

Referências

1. Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB, et al. Bacterial vaginosis: A synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhoea infections. *Mil Med Res*. 2016;3(4):1-10.
2. Ribeiro AA, Costa MC, Alves RRF, et al. HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors. *Infect Agent Cancer*. 2015;10(16):1-7.
3. Paavonen J, Brunham RC. Bacterial vaginosis and desquamative inflammatory vaginitis. *N Engl J Med*. 2018;379:2246-2254.
4. Gillet E, Meys JFA, Verstraelen H, et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2011;11(11):1-10.
5. Brusselaers N, Shrestha S, van de Wijgert J, et al. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(1):9-18.
6. Liang Y, Chen M, Qin L, et al. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Infect Agent Cancer*. 2019;14(29):1-8.
7. Gillet E, Meys JFA, Verstraelen H, et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):1-10.
8. Lee JE, Lee S, Lee H, et al. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort. *PLoS One*. 2013;8(5):1-9.
9. Champer M, Wong AM, Champer J, et al. The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer. *BJOG*. 2018;125(3):309-315.
10. Oakeshott P, Aghaizu A, Reid F, et al. Frequency and risk factors for prevalent, incident, and persistent genital carcinogenic human papilloma virus infection in sexually active women: community based cohort study. *BMJ*. 2012;344:1-10.
11. Mongelos P, Mendoza LP, Rodriguez-Riveros I, et al. Distribution of human Papillomavirus (HPV) genotypes and bacterial vaginosis presence in cervical samples from Paraguayan indigenous. *Int J Infect Dis*. 2015;39:44-49.

12. Caixeta CAC, Ribeiro AA, Segatti KD, et al. Association between the human Papillomavirus, bacterial vaginosis and cervicitis and the detection of abnormalities in cervical smears from teenage girls and young women. *Diagnos cytopathol.* 2015;23(42):780-785.
13. Lu H, Jiang PC, Zhang XD, et al. Characteristics of bacterial vaginosis infection in cervical lesions with high-risk human Papillomavirus infection. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(11):21080-21088.
14. Mbulawa ZZA, Van Schalkwyk C, Hu Nai-Chung, et al. High human papillomavirus (HPV) prevalence in South African adolescents and young women encourages expanded HPV vaccination campaigns. *PLoS One.* 2018;13(1):1-15.
15. Panpan LV, Zhao F, Xu X, et al. Correlation between common lower genital tract microbes and high-risk human papillomavirus infection. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2019;9678104:1-6.
16. Andrade ALS, Zicker F. Métodos de investigação epidemiológica em doenças transmissíveis. Organização Pan-Americana da Saúde/Fundação Nacional da Saúde. 1997:1-182.
17. Barcelos MRB, Vargas PRM, Baroni C, et al. Infecções genitais em mulheres atendidas em Unidade Básica de Saúde: Prevalência e fatores de risco. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(7):349-354.
18. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, et al. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saúde Pública* 2010;44(3):559-565.
19. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol.* 2015;123(5):271-281.
20. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL, et al. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991;29(2):297-301.
21. Woodman CBJ, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: Unresolved issues. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(1):11-22.
22. Kjaer S, Hogdall E, Frederiksen K, et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res.* 2006;66(21):10630-6.
23. Nam KH, Kim YT, Kim SR, et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol.* 2009;20(1):39-43.
24. Romero-Morelos P, Bandala C, Jiménez-Tenorio J, et al. Bacterias relacionadas con vaginosis bacteriana y su asociación a la infección por virus del papiloma humano. *Med Clin.* 2017;30(20)1-5.
25. Ignacio MAO, Andrade J, Freitas APF, et al. Prevalência de vaginose bacteriana e fatores associados em mulheres que fazem sexo com mulheres. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2018;26:1-8.
26. Zeferino LC, Bastos JB, Do Vale DBAP, et al. Guidelines for HPV-DNA Testing for Cervical Cancer Screening in Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(6):360-368.
27. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J Infect Dis.* 2014;210(11):1723-1733.

28. Reimers LL, Mehta SD, Massad LS, et al. The cervicovaginal microbiota and its associations with human papillomavirus (HPV) detection in HIV-infected and HIV-uninfected women. *J Infect Dis.* 2016;214(9):1361-1369.
29. Norenhag J, Du J, Olovsson M, et al. The vaginal microbiota, human Papillomavirus and cervical dysplasia: A systematic review and network meta-analysis. *BJOG.* 2020;127(2):171-180.
30. Tavares-Murta BM, de Resende AD, Cunha FQ, et al. Local profile of cytokines and nitric oxide in patients with bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138(1):93-99.
31. Briselden AM, Moncla BJ, Stevens CE, et al. Sialidases (neuraminidases) in bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated microflora. *J Clin Microbiol* 1992;30:663-666.
32. Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV Vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med.* 2020;383:1340-1348.
33. Carvalho NS, Eleutério Júnior J, Travassos AG, et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: Infecções que causam corrimento vaginal. *Epidemiologia e serviços de Saúde.* 2021;30:1-13.
34. Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: Instituto nacional de câncer, 2016.

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica e hábitos comportamentais das 202 participantes atendidas no ambulatório ginecológico em Goiânia, Goiás, 2018

Variáveis	n	%
Idade		
< 30 anos	43	21,3
≥ 30 anos	159	78,7
Situação funcional		
Empregada/Autônoma/Benefício previdenciário	119	58,9
Desempregada	83	41,1
Escolaridade		
Ensino superior	39	19,3
Até ensino médio	163	80,7
Início da atividade sexual		
Até 15 anos	45	22,3
Acima de 15 anos	157	77,7
Número de parcerias sexuais		
Acima de 3	86	42,6
Até 3	116	57,4
Uso de preservativo		
Sim	162	80,2
Não	40	19,8
Tabagismo		
Sim	23	11,4
Não	179	88,6
Etilismo		
Sim	67	33,2
Não	135	66,8
Estado civil		
Solteira/Viúva	63	31,2
Casada/União estável	139	68,8

n = frequência absoluta; % = frequência relativa

Tabela 2. Prevalência da vaginose bacteriana, infecção cervical pelo HPV, HPV de alto risco e anormalidades citológicas cervicais em 202 participantes atendidas no ambulatório ginecológico em Goiânia, Goiás, 2018

Variáveis	n	%
Vaginose bacteriana		
Presente	67	33,2
Ausente	135	66,8
Infecção cervical pelo HPV		
Presente	78	38,6
Ausente	124	61,4
Infecção por HPV de alto risco		
Presente	56	27,7
Ausente	146	72,3
Anormalidades citológicas cervicais		
Presente	12	6,0
Ausente	190	94,0

n = frequência absoluta; % = frequência relativa

Tabela 3. Vaginose bacteriana, infecção cervical pelo HPV e anormalidades citológicas cervicais em 202 participantes atendidas no ambulatório ginecológico em Goiânia, Goiás, 2018

Variáveis	Vaginose bacteriana		OR (IC 95%)	p*
	Presente	Ausente		
Infecção pelo HPV				
Presente	22 (32,8)	56 (41,5)	0,69 (0,37 - 1,27)	0,23
Ausente	45 (67,2)	79 (58,5)		
HPV de alto risco				
Presente	15 (22,4)	41 (30,4)	0,66 (0,33 - 1,31)	0,23
Ausente	52 (77,6)	94 (69,6)		
Anormalidades citológicas cervicais				
Presente	3 (4,5)	9 (6,7)	0,65 (0,17 - 2,50)	0,54
Ausente	64 (95,5)	126 (93,3)		

*Qui-quadrado; OR = *odds ratio*

Tabela 4. Vaginose bacteriana, infecção cervical pelo HPV e anormalidades citológicas cervicais em mulheres com até 30 anos de idade (n=43) atendidas no ambulatório ginecológico em Goiânia, Goiás, 2018

Variáveis	Vaginose bacteriana		OR (IC 95%)	p*
	Presente	Ausente		
Infecção pelo HPV				
Presente	7 (46,7)	14 (50,0)	0,87 (0,24 - 3,07)	0,83
Ausente	8 (53,3)	14 (50,0)		
HPV de alto risco				
Presente	4 (26,7)	11 (39,3)	0,56 (0,14 - 2,21)	0,40
Ausente	11 (73,3)	17 (60,7)		
Anormalidades citológicas cervicais				
Presente	1 (6,7)	0 (0,0)	0,33 (0,21 - 0,51)	0,17
Ausente	14 (93,3)	28 (100,0)		

*Qui-quadrado; OR = *odds ratio*

Tabela 5. Vaginose bacteriana, infecção cervical pelo HPV e anormalidades citológicas cervicais em mulheres acima de 30 anos de idade (n=159) atendidas no ambulatório ginecológico em Goiânia, Goiás, 2018

Variáveis	Vaginose bacteriana		OR (IC 95%)	p*
	Presente	Ausente		
Infecção pelo HPV				
Presente	15 (28,8)	42 (39,3)	0,62 (0,31 - 1,28)	0,19
Ausente	37 (71,2)	65 (60,7)		
HPV de alto risco				
Presente	11 (21,2)	30 (28,0)	0,69 (0,31 - 1,11)	0,35
Ausente	41 (78,8)	77 (72,0)		
Anormalidades citológicas cervicais				
Presente	2 (3,8)	9 (8,4)	0,43 (0,09 - 2,09)	0,28
Ausente	50 (96,2)	98 (91,6)		

*Qui-quadrado; OR = *odds ratio*

7 - CONCLUSÕES

- Na revisão sistemática e metanálise realizada a vaginose bacteriana detectada pelos critérios de Nugent, representou um fator de risco para infecção cervical pelo HPV, ou seja, mulheres com vaginose bacteriana tiveram 2,68 vezes mais chances de apresentar infecção cervical pelo HPV.

- No estudo transversal realizado a prevalência da vaginose bacteriana e da infecção cervical pelo HPV foi elevada, enquanto das anormalidades citológicas cervicais permaneceu dentro do esperado, porém não houve associação entre vaginose bacteriana e infecção cervical pelo HPV e nem entre vaginose bacteriana e as anormalidades citológicas cervicais.

8 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Papilomavírus humano (HPV) é responsável pela IST mais comum no mundo e a infecção persistente por um genótipo do HPV de alto risco consiste no principal fator para transformação maligna do epitélio do cervical. Desse modo, é necessário implementar efetivamente as medidas de rastreamento das anormalidades citológicas cervicais induzidas pela infecção cervical por HPV, por meio de parcerias entre o serviço de saúde pública e privado, de modo que alcancem todas as mulheres e contribuam com a prevenção do câncer de colo do útero. A vacina é a intervenção mais efetiva para prevenção primária dos agravos associados à infecção pelo HPV e está disponível na rede pública de saúde através do Programa Nacional de Imunizações (PNI).

Os profissionais de saúde (enfermeiros, médicos clínicos e ginecologistas), devem ser capacitados para realizar o diagnóstico correto da vaginose bacteriana em todas as mulheres que procuram por serviços de saúde, tanto na Estratégia de Saúde da Família (ESF) quanto em ambulatórios de clínicas especializadas, pois assim será possível fornecer tratamento quando recomendado, restaurar a microbiota vaginal saudável, podendo ainda contribuir com a redução da aquisição da infecção cervical pelo HPV.

Os resultados deste estudo poderão contribuir com a melhoria da assistência prestada as mulheres em todos os níveis de atenção à saúde. Na prática, é primordial um conjunto articulado de saberes e gestão para a implementação de políticas na área da saúde, que devem ser exercidas de forma coerente com os princípios do Sistema Único de Saúde (SUS).

Enfim, é preciso conversar sobre vaginose bacteriana e infecção cervical pelo HPV com parceiros sexuais, amigos e comunidade geral. A falta de consciência e informação em torno do tema é estarrecedora, considerando o quão comum são esses agravos. Trazer conhecimento e conscientização às pessoas ajudará a evitar o estresse que pode advir desses problemas de saúde.

REFERÊNCIAS

- ABREU, A.L.P. et al. A review of methods for detect human Papillomavirus infection. **Virology journal**, v. 9, n. 262, p. 1-9, 2012.
- ABDULLATEEF, R.B. et al. Bacterial vaginosis: Prevalence and associated risk factors among non-pregnant women of reproductive age attending a Nigerian tertiary hospital. **Malawi medical jornal**, v. 29, n. 4, p. 290-293, 2017.
- AIDÉ, S. et al. Neoplasia Intraepitelial Cervical. **Jornal brasileiro de doenças sexualmente transmissíveis**, v. 21, n. 4, p. 166-170, 2009.
- AMSEL, R. et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. **The american journal of medicine**, v. 74, n. 1, p. 14-22, 1983.
- ANDRADE ALS, ZICKER F. Métodos de investigação epidemiológica em doenças transmissíveis. **Organização Pan-Americana da Saúde/Fundação Nacional da Saúde**. 1997:1-182.
- ARBYN, M. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. **The lancet global health**, v. 8, p. 191-203, 2020.
- BARCELOS, M.R.B. et al. Infecções genitais em mulheres atendidas em Unidade Básica de Saúde: prevalência e fatores de risco. **Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia**, v. 30, n. 7, p. 349-354, 2008.
- BAGNALL, P.; RIZZOLO D. Bacterial vaginosis: A practical review. **Journal of the american academy of physician assistants**, v.30, n. 12, p.15-21, 2017.
- BAUTISTA, C.T. et al. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. **Military medical research**, v. 3, n. 4, p.1-10, 2016.
- BERNARD, H.U. et al. Classification of Papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. **Virology**, v. 401, n. 1, p. 70-79, 2010.
- BOSCH, F.X. et al., Prevalence of Human Papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. **Journal Natl Cancer Institute**, v. 87, n, 11, p. 796-802, 1995.
- BOSCH, F.X. et al. The causal relation between Human Papillomavirus and cervical cancer. **Journal of clinical pathology**, v. 55, p. 244-65, 2002.

BOUVARD, V. et al. The IARC Perspective on cervical cancer screening. **The new england journal o f medicine**, v. 385, n. 20, p. 1908-1918, 2021.

BURD, E.M. Human Papillomavirus and cervical cancer. **Clinical microbiology reviews**, v. 16, n. 1, p. 1-17, 2003.

BHATLA, N.; SINGHAL, S. Primary HPV screening for cervical cancer. **Best practice & research clinical obstetrics and gynaecology**, v. 65, p. 98-108, 2020.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: **Instituto nacional de câncer**, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas Papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada). – Brasília: **Ministério da saúde**, 2018.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: **Instituto nacional de câncer**, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. – Brasília: **Ministério da Saúde**, 2020.

BRASIL. Associação Hospitalar Moinhos de Vento. Estudo epidemiológico sobre a prevalência nacional de infecção pelo HPV (POP-BRASIL) - 2015-2017. **Associação hospitalar moinhos de vento**, p. 1-89, 2020a.

BRADSHAW, C.S.; SOBEL, J.D. Current treatment of bacterial vaginosis- limitations and need for innovation. **The journal of infectious diseases**, v. 214, n. 1, p. 14-20, 2016.

BRADSHAW, C.S. et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. **The journal of infectious diseases**, v. 193, n. 11, p. 1478-1486, 2006.

BROTMAN, R.M. et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human Papillomavirus detection. **The journal of infectious diseases**, v. 210, n. 11, p.1723-1733, 2014.

BRUSSELAERS, N. et al. Vaginal dysbiosis and the risk of human Papillomavirus and cervical cancer: Systematic review and meta-analysis. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 221, n. 1, p. 9-18, 2019.

CAIXETA, R.C.A. et al. Association between the human Papillomavirus, bacterial vaginosis and cervicitis and the detection of abnormalities in cervical smears from teenage girls and young women. **Diagnostic cytopathology**, v. 43, n. 10, p. 780-785, 2015.

CAMARGO, K.C. et al. Secreção vaginal anormal: Sensibilidade, especificidade e concordância entre o diagnóstico clínico e citológico. **Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia**, v. 37, n. 5, p. 222-228, 2015.

CAMPOS, A.A.S. et al. Estudo comparativo entre o teste do pH e do KOH versus escore de Nugent para diagnóstico da vaginose bacteriana em gestantes. **Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia**, v. 34, n. 5, p. 209-214, 2012.

CARVALHO, N.S. et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: Infecções que causam corrimento vaginal. **Epidemiologia e serviços de Saúde**, v. 30, p. 1-13, 2021.

CASTELLSAGUE, X. et al. Prevalence and genotype distribution of Human Papillomavirus infection of the cervix in Spain: The CLEOPATRE Study. **Journal of medical virology**, v. 84, n. 6, p. 947-956, 2012.

COLEMAN, J.S.; GAYDOS, C.A. Molecular diagnosis of bacterial vaginosis: an update. **Journal of clinical microbiology**, v. 56, n. 9, p. e00342-18, 2018.

COUDRAY, M.S.; MADHIVANAN, P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. **European journal of obstetrics & gynecology and reproductive**, v. 245, p. 143-148, 2019.

CHELIMO, C. et al. Risk factors for and prevention of human Papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. **Journal of infection**, v. 66, n. 3, p. 207-17.

CDC. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. **Centers for disease control and prevention, CDC**, v. 70, n. 4, p. 1-187, 2021. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf>>. Acesso em: 12 de agosto de 2021.

DENG, Z.L. et al. Metatranscriptome analysis of the vaginal microbiota reveals potential mechanisms for protection against metronidazole in bacterial vaginosis. **mSphere**, v. 3, n. 3, p. 1-16, 2018.

DE OLIVEIRA, G.G. et al. Atypical squamous cells: Cytopathological findings and correlation with hpv genotype and histopathology. **Acta cytologica**, p. 1-7, 2018.

DIGIUSEPPE, S. et al. Cruising the cellular highways: How human Papillomavirus travels from the surface to the nucleus. **Virus research**, v. 231, p.1-9, 2017.

DISCACCIATI, M.G. et al. Is Bacterial Vaginosis Associated With Squamous Intraepithelial Lesion of the Uterine Cervix? **Diagnostic Cytopathology**, v. 34, n. 5, p. 323-325, 2006.

DOORBAR, J. Molecular biology of human Papillomavirus infection and cervical cancer. **Clinical science**, v. 110, p. 525–541, 2006.

DOORBAR, J. et al. The biology and life cycle of human papillomaviruses. **Vaccine**, v. 30, p. 55-70, 2012.

DOORBAR, J. Latent Papillomavirus infections and their regulation. **Current opinion in virology**, v.3, n.4, p. 416-21, 2013.

DOORBAR, J. et al. Human Papillomavirus molecular biology and disease association. **Reviews in medical virology**, v. 25, p. 2-23, 2016.

DOORBAR, J. Model systems of human Papillomavirus-associated disease. **The journal of pathology**, v. 238, n. 2, p.166–179, 2016a.

DOORBAR, J. Host control of human Papillomavirus infection and disease. **Best practice & research clinical obstetrics and gynaecology**, v. 47, p. 27-41, 2017.

DROLET, M. Population-level impact and herd effects following the introduction of human Papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. **The lancet**, v. 394, n. 10197, p. 497-509, 2019.

- EGAWA, N. et al. Human Papillomaviruses; Epithelial tropisms, and the development of neoplasia. **Viruses**, v. 7, n. 7, p. 3863-3890, 2015.
- FERRECCIO, C. et al. Population-based prevalence and age distribution of human papillomavirus among women in Santiago, Chile. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention**, v. 13, n. 12, p. 2271-2276, 2004.
- FERLAY, J. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **International journal of cancer**, v. 144, p. 1941-1953, 2019.
- FRANCO, E.L. et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human Papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. **The journal of infectious diseases**, v. 180, p. 1415-1423, 1999.
- FREGNANI, J.H.T.G. et al. A School-based Human Papillomavirus vaccination program in Barretos, Brazil: Final results of a demonstrative study. **PloS One**, v 8, n. 4, p. 1-8, 2013.
- GAO, G.; SMITH, D. I. Human Papillomavirus and the development of different cancers. **Cytogenetic and genome research**, v. 150, n. 3-4, p. 185–193, 2017.
- GANTI, K. et al. The Human Papillomavirus E6 PDZ binding motif: From life cycle to malignancy. **Viruses**. v. 7, n. 7, p. 3530-3551, 2015.
- GILBERT, N. M.; LEWIS, W.G.; LEWIS, A. L. Clinical features of bacterial vaginosis in a murine model of vaginal infection with gardnerella vaginalis. **PLoS One**, v. 8, n. 3, p. 1-13, 2013.
- GILLET, E. et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human Papillomavirus infection: a meta-analysis. **BMC infectious diseases**, v. 11, n.11, p. 1-10, 2011.
- GILLET E, et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 7, n. 10, p. 1-10, 2012.
- GRAVITT, P.E.; WINER, R.L. Natural history of HPV infection across the lifespan: role of viral latency. **Viruses**, v. 9, n. 10, p. 1-10, 2017.
- GRAHAM, S.V. The human Papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. **Clinical Science**, v. 131, n. 17, p. 2201-2221, 2017.

GROVES, I.J.; COLEMAN, N. Human Papillomavirus genome integration in squamous carcinogenesis: what have next-generation sequencing studies taught us? **The journal of pathology**, v. 245, p. 9–18, 2018.

GUEDES, A.C. et al. p16(INK4a) Expression does not predict the outcome of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. **International journal of gynecological cancer**, v.17, v 5, p.1099-1103, 2007.

HARDEN, M. E.; MUNGER, K. Human Papillomavirus molecular biology. **Mutation research - reviews in mutation research**, v. 772, p. 3-12, 2017.

HAY, P. Bacterial vaginosis. **Medicine**, v. 42, n. 7, p. 359–363, 2014.

HWANG LY. et al. Factors that influence the rate of epithelial maturation in the cervix in healthy young women. **Journal adolescent health**, v. 44, p. 103-110, 2009.

HILLIER, S.L. et al. Diagnosis and treatment of vaginal discharge syndromes in community practice settings. **Clinical infectious diseases**, v. 20, n. 20, p. 1-6, 2020.

HURTADO-ROCA, Y.; BECERRA-CHAUCA, N.; MALCA, M. Efficacy and safety of cryotherapy, cold cone or thermocoagulation compared to LEEP as a therapy for cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review. **Revista de saúde pública**, v. 54, n. 27, p. 1-13, 2020.

IARC. Cancer today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. **International agency for research on cancer**, 2020. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/home>>. Acesso em: 12 de agosto de 2021.

IARC. Human Papillomavirus and related diseases report. **International agency for research on cancer**, 2021. Disponível em: <<https://hpcvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf?t=1628822331594>>. Acesso em: 12 de novembro de 2021.

IGNACIO, M.A.O. et al. Prevalência de vaginose bacteriana e fatores associados em mulheres que fazem sexo com mulheres. **Revista Latino-Americana de enfermagem**, v. 26, p. 1-8, 2018.

ISON, C.A.; HAY, P.E. Validation of a simplified grading of gram-stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. **Sexually transmitted infections**, v. 78, n. 6, p. 413-415, 2002.

KANODIA, S.; FAHEY, L.M.; KAST, W.M. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. **Current cancer drug targets**, v. 7, n. 1, p. 79-89, 2007.

KENYON, C.; COLEBUNDERS, R.; CRUCITTI, T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 209, n. 6, p. 505-23, 2013.

KHAN, M. J.; SMITH-MCCUNE, K. K. Treatment of cervical precancers: Back to basics. **Obstetrics and Gynecology**, v.123, n. 6, p.1339–43, 2014.

LAM, J.U.H. et al. Condom use in prevention of Human Papillomavirus infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies. **Journal of medical screening**, v. 21, n. 38, p. 1-14, 2014.

LAX, S. Histopathology of cervical precursor lesions and cancer. **Acta dermatovenerologica alpina, panonica, et adriatica**, v 20, n. 3, p. 125-133, 2011.

LEI, J. et al. HPV Vaccination and the risk of invasive cervical cancer. **The new england journal of medicine**, v, 383, p. 1340-1348, 2020.

LI, M. et al. Prevalence and risk factors for bacterial vaginosis and cervicitis among 511 female workers attending gynecological examination in Changchun, China. **Taiwanese journal of obstetrics & gynecology**, v. 58, p. 385-389, 2019.

LIANG, Y. et al. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human Papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. **Infectious agents and cancer**, v. 14, n. 29, p. 1-8, 2019.

LU, H. et al. Characteristics of bacterial vaginosis infection in cervical lesions with high-risk human Papillomavirus infection. **International journal of clinical and experimental medicine**, v. 8, n. 11, p. 21080–21088, 2015.

MALTA, M. et al. Iniciativa STROBE: Subsídios para a comunicação de estudos observacionais. **Revista de saúde pública**, v. 44, n. 3, p.559-565, 2010.

MARCONI, C. et al. Prevalence of and risk factors for bacterial vaginosis among women of reproductive age attending cervical screening in southeastern Brazil. **International journal of gynecology and obstetrics**, p. 1-5, 2015.

MARKS, M.A. et al. Evaluation of any or type-specific persistence of high-risk human Papillomavirus for detecting cervical pre cancer. **Journal of clinical microbiology**, v. 50, n. 2, p. 300-306, 2012.

MARTIN, D.H.; MARRAZZO, J.M. The vaginal microbiome: Current understanding and future directions. **The journal of infectious diseases**, v. 214, n. 1, p. 36-41, 2016.

MARQUES, M.C.P. et al. Protease inhibitor effects on prevalence of bacterial vaginosis and human Papillomavirus-related lesions. **The journal of obstetrics and gynaecology research**, 2020. doi: 10.1111/jog.14245.

MENARD, J.P. Antibacterial treatment of bacterial vaginosis: Current and emerging therapies. **International journal of women's health**, v. 3, p. 295-305, 2011.

MIRANDA, W. et al. Atualização da nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos do colo uterino e áreas anogenitais. **Sociedade brasileira de citopatologia**, 2020.

MITRA, A. et al. The vaginal microbiota, human Papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? **Microbiome**, v. 4, n. 58, p. 1-15, 2016.

MONGELOS, P. et al. Distribution of human Papillomavirus (HPV) genotypes and bacterial vaginosis presence in cervical samples from Paraguayan indigenous. **International journal of infectious diseases**, v. 39, p. 44-49, 2015.

MOSCICKI, A. B. HPV infections in adolescents. **Disease markers**, v. 23 p. 229-234, 2007.

MOSCICKI, A.B. et al. The role of sexual behavior and human Papillomavirus persistence in predicting repeated infections with new human Papillomavirus types. **Cancer epidemiology, biomarkers and prevention**, v. 19, n. 8, p. 2055-2065, 2010.

MOSCICKI, A. B. HPV-associated cancers: it's not all about the cervix **Preventive Medicine**, n. 53, v. 1, p.S3-S4, 2011.

MOSCICKI, A.B. et al. Updating the natural history of human Papillomavirus and anogenital cancers. **Vaccine**, v. 30, p. 24-33, 2012.

MOSCICKI, A. B. et al. Guidelines for cervical cancer screening in immunosuppressed women without hiv infection. **Journal of lower genital tract disease**, v. 23, n. 2, p. 87-101, 2019.

MUÑOZ, N. et al. Persistence of HPV infection and risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of Colombian women. **British journal of cancer**, v. 100, p. 1184-1190, 2009.

MUZNY, C.A. et al. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. **Current opinion in infectious diseases**, v. 33, n.1, p. 59-65, 2020.

MBULAWA, Z.Z.A. et al. High Human Papillomavirus (HPV) prevalence in South African adolescents and young women encourages expanded HPV vaccination campaigns. **PLoS One**, v. 13, n. 1, p. e0190166, 2018.

MCBRIDE, A.A. Mechanisms and strategies of Papillomavirus replication. **Biological chemistry**, v.398, n. 8, p. 919-927, 2017.

NASIOUDIS, D. et al. Bacterial vaginosis: A critical analysis of current knowledge. **An international journal of obstetrics & gynaecology**, v.124, n.1, p. 61-69, 2017.

NAUCLER, P.J. Human Papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. **The New England journal of medicine**, v.357, n.16, p.1589-1597, 2007.

NAYAR, R.; WILBUR, D.C. The Pap test and Bethesda 2014. **Cancer cytopathology**, v. 123, n. 5, p. 271- 81, 2015.

NORENHAG, J. et al. The vaginal microbiota, human Papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. **An international journal of obstetrics and gynaecology**, v. 127, n.2, p. 171-180, 2020.

NUGENT, R.P.; KROHN, M.A.; HILLIER, S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. **Journal of clinical microbiology**, v. 29, n. 2, p. 297–301, 1991.

OAKESHOTT, P. et al. Frequency and risk factors for prevalent, incident, and persistent genital carcinogenic human Papillomavirus infection in sexually active women: community-based cohort study. **British medical journal**, v. 344, p. 1-10, 2012.

ONDERDONK, A.B.; DELANEY, M.L.; FICHOROVA, R.N. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. **Clinical microbiology reviews**, v. 29, n. 2, p. 223-238, 2016.

OSTOR, A.G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. **International journal of gynecological pathology**, v. 12, n. 2, p. 186-92, 1993.

PAGE, M.J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **Research methods & reporting**, v. 372, n. 71, p. 1-9, 2021.

PASSOS, E.N. et al. Bacterial vaginosis, representation of endocervical and/or metaplastic cells, and cytological abnormalities in different age groups: Association study. **Diagnostic cytopathology**, v. 48, p. 711-716, 2020.

PANPAN, L.V. et al. Correlation between common lower genital tract microbes and high-risk human Papillomavirus infection. **Canadian journal of infectious diseases and medical microbiology**, v. 2, p. 1-6, 2019.

PAAVONEN, J.; BRUNHAM, R.C. Bacterial vaginosis and desquamative inflammatory vaginitis. **The new england journal of medicine**, v. 379, n. 23, p. 2246-2254, 2018.

PERKINS, R. B. et al. Risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. **Journal of lower genital tract disease**, v. 24, n. 2, p. 102-131, 2020.

POURMOHSEN, M. et al. HPV risk factors and prevention behaviours: A review. **Journal of clinical and diagnostic research**, v. 12, n. 12, p. 1-5, 2018.

RANJIT, E. et al. Prevalence of bacterial vaginosis and its association with risk factors among nonpregnant women: A hospital based study. **International journal of microbiology**, p. 1-9, 2018.

RAVEL, J. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. **Proceedings of the national academy of sciences**, v. 108, p. 4680-4687, 2011.

REID, G. Is bacterial vaginosis a disease?. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 102, n. 2, p. 553–558, 2018.

REIMERS, L.L. et al. The cervicovaginal microbiota and its associations with human Papillomavirus (HPV) detection in HIV-infected and HIV-uninfected women. **The journal of infectious diseases**, v. 214, n.9, p. 1361–1369, 2016.

RIBEIRO, A.A. et al. HPV infection and cervical neoplasia: Associated risk factors. **Infectious agents and cancer**, v.10, n. 16, p. 1-7, 2015.

RICHART, R.M. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. **Clinical obstetrics and gynecology**, v. 5, p. 748-794, 1968.

RICHART, R. M. Cervical intraepithelial neoplasia. **Pathology annual**, v. 8, p. 301-28, 1973.

SANJOSÉ, S. et al. The natural history of human Papillomavirus infection. **Best practice & research clinical obstetrics and gynaecology**, v. 47, p. 2-13, 2018.

SANTESSO, N. World Health Organization Guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and screen-and-treat strategies to prevent cervical cancer. **International journal of gynecology and obstetrics**, v. 132, n. 3, p. 252-258, 2015.

SANTOS, C.M.C.; PIMENTA, C.A.M.; NOBRE, M.R.C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 1-4, 2007.

SILVA, A.M.H.P. et al. Sazonal frequency of bacterial vaginosis and candida sp in Pap smears observed in a private laboratory in Fortaleza, Brazil, from 2012 to 2015. **Jornal brasileiro de doenças sexualmente transmissíveis**, v. 29, n. 2, p. 50-53, 2017.

SON, S.M. et al. Evaluation of p16INK4a, pRb, p53 and Ki-67 expression in cervical squamous neoplasia. **Journal of biomedical research**, v. 13, n. 3, p. 209-217, 2012.

SOUTTER, W.P.; SASIENI, P.; PANOSKALTSIS, T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. **International journal of cancer**, v. 118, n. 8, p. 2048-2055, 2006.

SCHIFFMAN, M. et al. From Human Papillomavirus to cervical cancer. **Obstetrics & gynecology**, v. 116, n. 1, p. 177-185, 2010.

SCHIFFMAN, M. et al. Carcinogenic Human Papillomavirus infection. *Nature reviews*. **Disease primers**, v. 2, p. 1-20, 2016.

SCHLECHT, N.F. et al. Persistent human Papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. **The journal of the american medical association**, v. 286, n. 24, p. 3106-3114, 2001.

SCHLECHT, N.F. et al. Human Papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. **Journal of the national cancer institute**, v. 95, n. 17, p. 1336-1343, 2003.

SCHWEBKE, J.R.; MUZNY, C.A.; JOSEY, W.E. Role of Gardnerella vaginalis in the pathogenesis of bacterial vaginosis: A conceptual model. **The journal of infectious diseases**, v. 210, n. 3, p. 338–343, 2014.

SNIJDERS, P.J. et al. HPV-mediated cervical carcinogenesis: Concepts and clinical implications. **The journal of pathology**, v. 208, n. 2, p. 152-164, 2006.

SRINIVASAN, S. et al. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. **PLoS One**, v. 7, n. 6, p. e37818, 2012.

STANLEY, M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. **Gynecologic oncology**, v. 117, p. S5-S10, 2010.

STANLEY, M.; PINTO, L.A.; TRIMBLE, C. Human Papillomavirus vaccines – immune responses. **Vaccine**, v. 30, n. 5, p. 83-87, 2012.

TROTTIER, H. et al. Human Papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia. **Cancer epidemiol biomarkers & prevention**, v. 15, n. 7, p.1274-1280, 2006.

VESTBY, L.K. et al. Bacterial biofilm and its role in the pathogenesis of disease. **Antibiotics**, v. 9, n. 59, p. 1-29, 2020.

VILLA, L.L. et al. Epidemiologic evidence and Human Papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. **Journal of the national cancer institute**, v. 91, n. 6, p. 506-511, 1999.

VILLA, L.L. et al. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. **Vaccine**, v. 24, p. 42-51, 2006.

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

VONSKY, M. et al. Carcinogenesis associated with Human Papillomavirus infection. Mechanisms and potential for immunotherapy. **Biochemistry**, v. 84, n. 7, p. 782-799, 2019.

WALBOOMERS, J.M.M. et al. Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **The journal of pathology**, v. 189, n. 1, p.12-19, 1999.

WENDLAND, E.M. et al. Effectiveness of a universal vaccination program with an HPV quadrivalent vaccine in young Brazilian women. **Vaccine**, v. 39, p. 1840-1845, 2021.

WIEBE, E; DENNY, L; THOMAS, G. Cancer of the cervix uteri. **International journal of gynaecology and obstetrics**, v. 119, p. 1-10, 2012.

WOODMAN, C.B.J.; COLLINS, S.I.; YOUNG, L.S. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. **Nature reviews cancer**, v. 7, n. 1, p. 11-22, 2007.

WHEELER, C.M. Natural history of human Papillomavirus infections, cytologic and histologic abnormalities, and cancer. **Obstetrics and gynecology clinics of north america**, v. 35, n. 4, p. 519-536, 2008.

WHO. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. **World health organization**, 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>>. Acesso em: 28 de dezembro de 2020.

WHO. Cancers and their relationship to HPV. **World health organization**, 2021. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)>. Acesso em: 13 de Agosto de 2021.

WRIGHT, T. C. Pathology of HPV infection at the cytologic and histologic levels: Basis for a 2-tiered morphologic classification system. **International journal of gynecology and obstetrics**, v.94, p. S22-S31, 2006.

WHITWORTH, H.S. et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human Papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: A systematic review of evidence from clinical trials. **Vaccine**, v. 38, p. 1302-1314, 2020.

ZEFERINO, L.C. et al. Guidelines for HPV-DNA testing for cervical cancer screening in Brazil. **Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia**, v. 40, n. 6, p. 360-368, 2018.

ZHANG, L. et al. Human Papillomavirus infections among women with cervical lesions and cervical cancer in Eastern China: Genotype-specific prevalence and attribution. **BMC infectious diseases**, v. 17, n. 1, p. 1-9, 2017.

APÊNCIDES E ANEXOS

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada para participar, como voluntária sem qualquer tipo de remuneração, do Projeto de Pesquisa sob o título PREVALÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS E DESEMPENHO DE TESTES DIAGNÓSTICOS PARA VAGINOSE BACTERIANA E INFECÇÕES GENITAIS EM MULHERES ATENDIDAS EM AMBULATÓRIO DE GINECOLOGIA PREVENTIVA. Meu nome é JAMILA PIMENTEL LIMA, KÉLVIA CRISTINA DE CAMARGO e THAIRINE CARRIJO DO PRADO, somos membros da equipe de pesquisa deste projeto, mestrandas e doutoranda em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás. Após receber os esclarecimentos e as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, este documento deverá ser assinado em duas vias e rubricado em todas as páginas sendo a primeira via de guarda e confidencialidade da equipe de pesquisa e a segunda via ficará sob sua responsabilidade para quaisquer fins. Em caso de recusa, você não será penalizada de forma alguma. Em caso de dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com a equipe de pesquisa JAMILA PIMENTEL LIMA nos telefones: (62) 985854774, KÉLVIA CRISTINA DE CAMARGO (62) 991190258 e THAIRINE CARRIJO DO PRADO (64) 996580481, ou através dos e-mails jamila-lima@hotmail.com, kelviacristina@hotmail.com e thairine.cp@gmail.com ou com as orientadoras da pesquisa Professoras Dra. ROSANE RIBEIRO FIGUEIREDO ALVES, nos telefones: (62) 999787792 e Dra. VERA APARECIDA SADDI (62) 982479596, ou através dos e-mails rosanefalves@gmail.com e verasaddi@gmail.com. Em caso de dúvida sobre a ética aplicada à pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, localizado na Avenida Universitária, nº 1069, Setor Universitário, Goiânia – Goiás, telefone: (62) 3946-1512 funcionamento: 8h

às 12h e 13h às 17h de segunda a sexta-feira. O Comitê de Ética em Pesquisa é uma instância vinculada à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) que por sua vez é subordinada ao Ministério da Saúde (MS). O CEP é responsável por realizar a análise ética de projetos de pesquisa, sendo aprovados aqueles que seguem os princípios estabelecidos pelas resoluções, normativas e complementares. Esse estudo incluirá 200 participantes para coleta da secreção do colo do útero e vagina, a fim de que o conhecimento resultante possa ser usado no planejamento de ações capazes de beneficiar a sociedade e corrigir falhas na prevenção à saúde, e na inclusão de novas técnicas, a fim de aumentar a qualidade dos exames para identificar as infecções sexualmente transmissíveis. De acordo com nosso conhecimento, não existe outra forma de obter dados com relação ao atendimento em questão que possa ser mais vantajoso.

A nossa pesquisa tem como objetivo avaliar a frequência e os riscos de contrair infecções, além de avaliar a qualidade dos exames para identificar e prevenir a vaginose bacteriana e infecções por cândida, tricomonas, gonococo, clamídia e HPV em mulheres atendidas no Centro de Atendimento Integral a Saúde da Chácara do Governador em Goiânia. Para participar da pesquisa há necessidade de assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e responder a um questionário no consultório ginecológico. O exame ginecológico será realizado com coleta de secreção do colo do útero e vagina. Desta forma, pode haver um certo desconforto físico o exame ginecológico de prevenção.

Há ainda a possibilidade de riscos e desconfortos psicológicos para você e seu parceiro, possíveis portadores de uma infecção sexualmente transmissível. Todos os casos desse estudo serão conduzidos de acordo com as considerações éticas e serão tomadas providências e cautelas como: orientação sobre a realização do exame e diminuição do tempo da coleta para evitar e/ou reduzir estes riscos. Você receberá assistência integral, imediata, gratuita pelo que for necessário em caso de danos decorrentes da pesquisa. Você terá o atendimento necessário durante e após o término da pesquisa ou se decidir não mais participar da pesquisa. Você tem o direito de ser mantida atualizada sobre os resultados parciais da pesquisa e, caso seja solicitado, serão fornecidas todas as informações

que desejar. Quanto aos benefícios, você participante da pesquisa, terá acesso aos exames mais abrangentes e eficazes para o diagnóstico de infecções sexualmente transmissíveis, além do exame preventivo do câncer do colo uterino. No caso de positividade para qualquer infecção ou de anormalidades no exame preventivo do colo uterino, você receberá o tratamento e o acompanhamento necessário.

Não haverá nenhum tipo de pagamento ou gratificação financeira pela sua participação no estudo. A pesquisa será conduzida de forma a não haver gastos para você, mas caso haja quaisquer despesas decorrentes de sua participação, estas serão de responsabilidade das pesquisadoras e você será ressarcida.

Você tem plena liberdade de recusar participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma. Mesmo não participando da pesquisa, você realizará a consulta e o exame ginecológico. Comprometemo-nos a garantir sigilo das informações e dos resultados, que serão usados somente para estudo de Mestrado/Doutorado, publicações científicas, Revistas de Ginecologia, Enfermagem e Biomedicina e/ou em encontros de Estudantes e Profissionais da Saúde. Não será divulgada a identificação de nenhuma das participantes. As informações ficarão em poder das pesquisadoras por cinco anos e após o término da pesquisa, todos os questionários e materiais serão então queimados.

A pesquisadora responsável por este estudo e sua equipe de pesquisa declaram: que cumpriram com todas as informações acima prestadas; que você terá acesso, se necessário, à assistência integral gratuita por danos diretos e indiretos oriundos, imediatos ou tardios devido à sua participação neste estudo; que toda informação será absolutamente confidencial e sigilosa; que sua desistência em participar deste estudo não lhe trará quaisquer penalizações; que será devidamente ressarcida em caso de custos para participar desta pesquisa; e que acataram decisões judiciais caso não cumpridas.

Eu _____, abaixo assinado, discuti com as Mestrandas JAMILA PIMENTEL LIMA e THAIRINE CARRIJO DO PRADO e Doutoranda KÉLVIA CRISTINA DE CAMARGO sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de assistência integral e gratuita por danos diretos e indiretos, imediatos ou tardios quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Goiânia, _____, de _____, de 201____.

Data ____/____/____

Assinatura da participante

Assinatura do pesquisador

Impressão dactiloscópica

Apêndice B – Formulário de perguntas

QUESTIONÁRIO

Dados pessoais		
Data da entrevista:	/ /201	
Nome da paciente:		
Número de identificação:		
Data de nascimento:		
Idade:		
Cidade de procedência:		
Endereço:		
Telefone:		
Escolaridade		
1	Analfabeta	
2	Nível fundamental completo	
3	Nível médio completo	
4	Nível superior completo	
Profissão:		
Situação Funcional		
1	Autônoma	
2	Empregada	
3	Benefício Previdenciário	
4	Desempregada	
Renda		
1	Sem renda	
2	Renda mensal menor de um salário-mínimo ou menor	
3	Renda mensal de um a dois salários-mínimos	
4	Renda mensal maior que dois salários-mínimos	
Hábitos		
Tabagismo (Fuma)	1. Sim ()	2. Não ()
Uso de bebida alcoólica (Bebe)	1. Sim ()	2. Não ()
Prática de exercício físico	1. Sim ()	2. Não ()
Estado civil		
1. Casada ()		
2. Solteira ()		
3. Vive junto ()		
4. Viúva ()		
5. Outros ()		
Idade do início da atividade sexual:	Anos:	
Gesta:	Nº:	
Para:	Nº:	
Aborto:	Nº:	
Vida sexual ativa atualmente:	1. Sim ()	2. Não ()
Método contraceptivo em uso:	1. Sim ()	2. Não ()

Utiliza preservativo durante as relações sexuais (vaginal ou anal)	1. Sempre ()	2. Às vezes ()	3. Nunca ()
Número de parceiros sexuais			
Tempo de relacionamento com o último parceiro:	1. Meses ()	2. Anos ()	
Higiene vaginal e anal antes e após o ato sexual:	1. Sim ()	2. Não ()	
Uso de duchas vaginais:	1. Sim ()	2. Não ()	
Há quanto tempo fez o último exame preventivo?	1. Um ano ()	2. > 1ano ()	
Sintomas			
1	Queixa de secreção vaginal anormal	1. Sim ()	2. Não ()
2	Odor fétido (peixe podre):	1. Sim ()	2. Não ()
3	Prurido:	1. Sim ()	2. Não ()
4	Ardor:	1. Sim ()	2. Não ()
5	Dor durante a relação sexual?	1. Sim ()	2. Não ()
Uso de antibióticos oral ou tópico nos últimos 15 dias?		1. Sim ()	2. Não ()
Histórico familiar de alguma neoplasia?		1. Sim ()	2. Não ()
Antecedentes patológicos (citar):			
Exame especular			
Sinais clínicos sugestivos de:			
1	Secreção vaginal microflocular	1. Sim ()	2. Não ()
2	Secreção vaginal acinzentada	1. Sim ()	2. Não ()
3	Secreção vaginal branca e floculosa	1. Sim ()	2. Não ()
4	Secreção amarela esverdeada com bolhas	1. Sim ()	2. Não ()
Resultados Laboratoriais			
Exame a fresco			
1	Flora Vaginal (normal)	1. Sim ()	2. Não ()
2	Flora Vaginal Intermediária	1. Sim ()	2. Não ()
3	Vaginose Bacteriana "clue cells"	1. Sim ()	2. Não ()
5	Candidíase:	1. Sim ()	2. Não ()
6	Tricomoniase:	1. Sim ()	2. Não ()
Crítérios de Amsel			
pH		1. >4,5 ()	2. <4,5 ()

Whiff	1. Positivo () 2. Negativo ()		
Características da secreção	1. Normal () 2. VB () 3. TV () 4. Candidíase ()		
Sintomatologia	1. Normal () 2. VB () 3. TV () 4. Candidíase ()		
Bacterioscopia corada pelo Gram – Critérios de Nugent			
Score	<i>Lactobacillus</i>	Gardnerella and Bacteriodes	
1 = 0	4+	0	
2 = 1	3+	1+	
3 = 2	2+	2+	
4 = 3	1+	3+	
5 = 4	0	4+	
Critérios por Ison e Hay			
1 = Grau I	Predomínio de <i>Lactobacillus</i> (normal)		
2 = Grau II	Quantidade semelhante de cocos e <i>lactobacillus</i>		
3 = Grau III	Predomínio cocobacilos curtos		
Exame Citológico			
1	Flora Vaginal normal:	1. Sim ()	2. Não ()
2	Flora Vaginal Intermediária	1. Sim ()	2. Não ()
3	Vaginose Bacteriana	1. Sim ()	2. Não ()
4	Candidíase	1. Sim ()	2. Não ()
5	Tricomoniase	1. Sim ()	2. Não ()
Anormalidades Citológicas			
Células epiteliais escamosas			
1. Atipias de células escamosas de significado indeterminado (ASC-US)		1. Sim () 2. Não ()	
2. Atipias em células escamosas onde não se pode excluir lesão de alto grau – (ASC-H)		1. Sim () 2. Não ()	
3. Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL)		1. Sim () 2. Não ()	

4. Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL)	1. Sim () 2.Não ()
5. Carcinoma de células escamosa	1. Sim () 2.Não ()
Células glandulares	
6. Células glandulares atípicas de significado indeterminado	1. Sim () 2.Não ()
7. Adenocarcinoma “in situ”	1. Sim () 2.Não ()
8. Adenocarcinoma invasor	1. Sim () 2.Não ()
Histopatológico, Biopsia e CAF	
9. Diagnóstico do histopatológico de biopsia dirigida	
10. CAF	1. Sim () 2.Não ()
11. Diagnóstico do histopatológico de espécime obtido por CAF	
Reação em cadeia da polimerase (PCR)	
Confirmado diagnóstico de tricomoníase	1.Sim () 2.Não ()
Confirmado diagnóstico de Gonorreia:	1.Sim () 2.Não ()
Confirmado diagnóstico de Clamídiase:	1.Sim () 2.Não ()
Deteccção de HPV:	1.Sim () 2.Não ()
Genotipagem HPV	
Genótipo de HPV detectado:	
Observações:	

Anexo A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (CEP/ACCG).

ASSOCIAÇÃO DE COMBATE
AO CÂNCER DE GOIÁS - ACCG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS E DESEMPENHO DE TESTES DIAGNÓSTICOS PARA VAGINOSE BACTERIANA E INFECÇÕES GENITAIS EM MULHERES ATENDIDAS EM AMBULATÓRIO DE GINECOLOGIA PREVENTIVA

Pesquisador: VERA APARECIDA SADDI

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 77605717.2.0000.0031

Instituição Proponente: ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AO CANCER EM GOIAS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.322.218

Apresentação do Projeto:

As infecções de transmissão sexual (IST) representam uma das principais causas de doença aguda, infertilidade, incapacidade de longo prazo e morte com graves consequências médicas e psicológicas de milhões de homens, mulheres e crianças, no mundo (OMS 2008). O número de casos novos de infecção por *Chlamydia trachomatis* (CT), *Neisseria gonorrhoeae* (NG) e *Trichomonas vaginalis* (TV) em adultos com idades entre 15 e 49, no mundo, em 2008 foi estimado em 105,7 milhões, 106,1 milhões e 276,4 milhões, respectivamente (OMS, 2008). Também em nível mundial, o Papilomavírus humano (HPV) é o vírus de transmissão sexual mais comum (CDC 2015). A VB é a causa mais comum de corrimento vaginal, afetando cerca de 10% das mulheres atendidas na atenção básica. Já a candidíase, estima-se que 75% das mulheres apresentarão pelo menos um episódio durante a vida (MS-PCDT, 2015; CDC, 2015). Além da elevada prevalência, essas infecções são frequentemente assintomáticas e responsáveis por elevadas taxas de transmissão e de complicações. Além disso, aumentam a transmissibilidade do HIV, pela reação inflamatória local que acarretam (COHEN, 2012; CDC 2015). No Brasil, os dados ainda são escassos. Dessa forma, as IST constituem importante problema de saúde pública, pela elevada prevalência; pelo elevado percentual de infecções assintomáticas; pelas taxas elevadas de complicações; pela a facilitação da carcinogênese cervical e pelo o aumento na transmissibilidade

Endereço: Rua 239
Bairro: SETOR LESTE UNIVERSITARIO **CEP:** 74.605-070
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3243-7050 **Fax:** (62)3243-7050 **E-mail:** cepaccg@accg.org.br

Página 07 de 08

Continuação do Parecer: 2.322.218

do HIV. Além disso, existem vários métodos de diagnóstico diferentes, para cada uma delas. Assim, conhecer a prevalência os fatores associados e o desempenho dos métodos diagnósticos, em mulheres assintomáticas, encaminhadas a serviço público de prevenção fornecerá evidências que possibilitarão avaliar as políticas de saúde pública atuais e planejar intervenções apropriadas destinadas à prevenção, diagnóstico e ao controle destas infecções. Espera-se ainda, como resultado deste projeto, a elaboração de uma tese de doutorado e duas dissertações de mestrado. Além disso, são importantes resultados, a apresentação de comunicações orais, contendo os resultados da pesquisa em reuniões científicas e congressos e, a elaboração de manuscritos destinados à publicação em periódicos especializados.

O estudo de corte transversal, a ser desenvolvido em mulheres atendidas em consultório de ginecologia preventiva, da rede pública de Goiânia, com amostra de 200 mulheres com idade entre 18 e 65 anos. As características sócio-demográficas, do comportamento sexual, da vida reprodutiva e dos hábitos serão obtidas mediante aplicação de questionário e as amostras biológicas serão obtidas por exame ginecológico e coleta de material cervicovaginal para estudo citológico, exame a fresco, pH vaginal, teste de Whiff, bacterioscopia e reação em cadeia de polimerase (PCR) para detecção de TV, CT, NG e HPV. Os dados coletados permitirão a construção de um banco de dados contendo informações dos questionários, resultados citológicos, microbiológicos e moleculares sobre as infecções pesquisadas. Será realizada análise descritiva das características sócio-demográficas, da amostra estudada. Análise de regressão logística será realizada para identificar os fatores associados às infecções estudadas.

Critério de Inclusão: Serão incluídas apenas as participantes referenciadas e atendidas no Ambulatório de Ginecologia do Centro de Atendimento Integral a Saúde (CAIS) da Chácara do Governador, em Goiânia-GO, que aceitarem e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e submetidas à coleta de espécime cérvico-vaginal para realização do esfregaço e exame citológico, pH vaginal, coloração de Gram e o teste do odor, ao exame a fresco e a PCR.

Critério de Exclusão: Serão excluídas as participantes incapazes de responder à entrevista, gestantes, menstruadas, com idade inferior aos 18 anos, aquelas que usaram antimicrobianos orais ou tópicos nos últimos 15 dias, bem como as sabidamente imunodeprimidas.

Endereço: Rua 239
Bairro: SETOR LESTE UNIVERSITÁRIO **CEP:** 74.605-070
UF: GO **Município:** GOIÂNIA
Telefone: (62)3243-7050 **Fax:** (62)3243-7050 **E-mail:** capaccg@accg.org.br

Página 02 de 05

Continuação do Parecer: 2.322.218

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Estimar a prevalência, os fatores associados e o desempenho dos métodos diagnósticos para as infecções genitais de transmissão sexual em mulheres em ambulatório de ginecologia preventiva.

Objetivo Secundário: Estimar a prevalência de anormalidades citológicas, da vaginose bacteriana e das infecções por cândida, TV, NG, CT e HPV. Identificar os fatores sócio-demográficos, comportamentais e obstétricos associados às anormalidades citológicas, à vaginose bacteriana e às infecções genitais por cândida, TV, NG, CT e HPV. Avaliar a associação entre as anormalidades citológicas e as infecções pelo HPV, CT e NG.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

As participantes serão informadas sobre os objetivos da pesquisa e convidadas a assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). As entrevistas serão realizadas em local privado, para assegurar a confidencialidade das informações. A princípio, mediante a coleta de dados por entrevista e exame ginecológico com coleta de espécimes biológicos, há possível risco de desconforto físico durante o exame ginecológico. Serão oferecidos aconselhamento, o tratamento e o rastreio das outras infecções de transmissão sexual, de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2015).

Conforme a teoria de Utilidade e o princípio da beneficência, os benefícios se sobrepõe aos riscos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo está bem desenhado e justificado. Tem utilidade pública e poderá otimizar as análises clínicas referentes à identificação precoce de infecções genitais de transmissão sexual em mulheres.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão de acordo.

Recomendações:

Solicito envio de relatórios parciais semestrais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua 239
Bairro: SETOR LESTE UNIVERSITÁRIO CEP: 74.605-070
UF: GO Município: GOIANIA
Telefone: (62)3243-7050 Fax: (62)3243-7050 E-mail: cspaccg@accg.org.br

Página 02 de 03

Continuação do Parecer: 2.322.218

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_996607.pdf	26/09/2017 09:48:41		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	recursofinanceiro.pdf	26/09/2017 09:41:12	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaopesquisadores.pdf	26/09/2017 09:40:50	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	materialbiologico.pdf	26/09/2017 09:39:38	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infraestruturapuc.pdf	26/09/2017 09:39:26	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	26/09/2017 09:39:09	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	17/09/2017 23:42:59	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	17/09/2017 23:36:31	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	questionario.docx	17/09/2017 20:16:48	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Curriculo_Kelvia.pdf	13/09/2017 18:46:57	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Curriculo_Jamila.pdf	13/09/2017 18:46:20	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Curriculos_Andrea.pdf	13/09/2017 18:45:31	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Curriculo_Thairine.pdf	13/09/2017 18:43:58	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Curriculo_Rosane.pdf	13/09/2017 18:43:10	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Curriculo_Vera.pdf	13/09/2017 18:42:13	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Carta_3.doc	13/09/2017 17:58:33	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Carta_2.docx	13/09/2017 17:58:09	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Carta_1.pdf	13/09/2017 17:57:24	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	13/09/2017 17:49:59	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
TCLE / Termos de	TCLE.docx	13/09/2017	VERA APARECIDA SADDI	Aceito

Endereço: Rua 239
 Bairro: SETOR LESTE UNIVERSITARIO CEP: 74.605-070
 UF: GO Município: GOIANIA
 Telefone: (52)3243-7050 Fax: (52)3243-7050 E-mail: cepaccg@accg.org.br

Página 02 de 03

ASSOCIAÇÃO DE COMBATE
AO CÂNCER DE GOIÁS - ACCG



Continuação do Parecer: 2.322.218

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	17:24:26	SADDI	Aceito
--	-----------	----------	-------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

GOIANIA, 09 de Outubro de 2017

Assinado por:
Elismauro Francisco de Mendonça
(Coordenador)

Endereço: Rua 239
Bairro: SETOR LESTE UNIVERSITÁRIO CEP: 74.605-070
UF: GO Município: GOIANIA
Telefone: (62)3243-7050 Fax: (62)3243-7050 E-mail: cepaccg@accg.org.br

Página 03 de 03

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS E DESEMPENHO DE TESTES DIAGNÓSTICOS PARA VAGINOSE BACTERIANA E INFECÇÕES GENITAIS EM MULHERES ATENDIDAS EM AMBULATÓRIO DE GINECOLOGIA PREVENTIVA

Pesquisador: VERA APARECIDA SADDI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 77605717.2.0000.0031

Instituição Proponente: ASSOCIACAO DE COMBATE AO CANCER EM GOIAS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE GOIAS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.483.217

Apresentação do Projeto:

Emenda ao projeto: PREVALÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS E DESEMPENHO DE TESTES DIAGNÓSTICOS PARA VAGINOSE BACTERIANA E INFECÇÕES GENITAIS EM MULHERES ATENDIDAS EM AMBULATÓRIO DE GINECOLOGIA PREVENTIVA

Objetivo da Pesquisa:

Informar o desenvolvimento do projeto e apresentar uma série de novos documentos incluindo o novo cronograma da pesquisa. A pesquisadora informa sobre o andamento da pesquisa. Além do cronograma inclui a participação de pesquisadores no grupo de pesquisa: Bruno Cesar Teodoro Martins e Jéssica Enocência Porto Ramos

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já avaliados anteriormente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa em desenvolvimento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Já avaliados anteriormente.

Endereço: Rua 239
Bairro: SETOR LESTE UNIVERSITÁRIO **CEP:** 74.605-070
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (52)3243-7050 **Fax:** (52)3243-7050 **E-mail:** cepaccg@accg.org.br

Continuação do Parecer: 4.483.217

Recomendações:

Apresentar os relatórios nos tempos devidos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1673126_É1.pdf	28/11/2020 20:07:21		Aceito
Outros	CURRICULO Bruno Cesar Teodoro Martins.pdf	28/11/2020 19:57:35	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	CURRICULO Jessica Enocencio Porto Ramos.pdf	28/11/2020 19:55:36	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	EMENDANOVOCRONOGRAMA.pdf	28/11/2020 19:47:31	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	recursofinanceiro.pdf	26/09/2017 09:41:12	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaopesquisadores.pdf	26/09/2017 09:40:50	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	materialbiologico.pdf	26/09/2017 09:39:38	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infraestrurapuc.pdf	26/09/2017 09:39:26	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	26/09/2017 09:39:09	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	17/09/2017 23:42:59	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	17/09/2017 23:38:31	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	questionario.docx	17/09/2017 20:16:48	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Curriculo_Kelvia.pdf	13/09/2017 18:46:57	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Curriculo_Jamila.pdf	13/09/2017	VERA APARECIDA SADDI	Aceito

Endereço: Rua 239
Bairro: SETOR LESTE UNIVERSITARIO CEP: 74.605-070
UF: GO Município: GOIANIA
Telefone: (52)3243-7050 Fax: (52)3243-7050 E-mail: ccapccg@accg.org.br

Página 02 de 03

Continuação do Parecer: 4.483.217

Outros	Curriculo_Jamila.pdf	18:46:20	SADDI	Aceito
Outros	Curriculos_Andrea.pdf	13/09/2017 18:45:31	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Curriculo_Thairine.pdf	13/09/2017 18:43:58	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Curriculo_Rosane.pdf	13/09/2017 18:43:10	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Curriculo_Vera.pdf	13/09/2017 18:42:13	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Carta_3.doc	13/09/2017 17:58:33	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Carta_2.docx	13/09/2017 17:58:09	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Carta_1.pdf	13/09/2017 17:57:24	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	13/09/2017 17:49:59	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	13/09/2017 17:24:26	VERA APARECIDA SADDI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

GOIANIA, 23 de Dezembro de 2020

Assinado por:
Elismauro Francisco de Mendonça
(Coordenador(a))

Endereço: Rua 239
Bairro: SETOR LESTE UNIVERSITÁRIO CEP: 74.605-070
UF: GO Município: GOIANIA
Telefone: (62)3243-7050 Fax: (62)3243-7050 E-mail: cepaccg@accg.org.br

Página 02 de 03

Anexo B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (CEP/HC-UFG).

UFG - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE GOIÁS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS E DESEMPENHO DE TESTES DIAGNÓSTICOS PARA VAGINOSE BACTERIANA E INFECÇÕES GENITAIS EM MULHERES ATENDIDAS EM AMBULATÓRIO DE GINECOLOGIA PREVENTIVA

Pesquisador: VERA APARECIDA SADDI

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 77605717.2.3002.5078

Instituição Proponente: SECRETARIA MUNICIPAL DE SAUDE (Goiânia)

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.500.433

Apresentação do Projeto:

Conforme declara a pesquisadora as infecções genitais apresentam grande impacto na saúde da mulher e representam uma das principais causas de procura por serviço de saúde na rede pública de atendimento.

O estudo de corte transversal, a ser desenvolvido em mulheres atendidas em consultório de ginecologia preventiva, da rede pública de Goiânia, com idades acima de 18 anos. As participantes serão submetidas à entrevista, exame ginecológico e coleta de material cervicovaginal para estudo citológico, exame a fresco, pH vaginal, teste de Whiff, bacterioscopia e reação em cadeia de polimerase (PCR) para detecção de TV, CT, NG e HPV.

As amostras serão analisadas no Laboratório de Diversidade Genética da PUC Goiás e no Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia/UFG. As características sócio-demográficas e comportamentais serão analisadas por estatística descritiva.

A análise de regressão logística será realizada para identificar os fatores associados às infecções genitais. O grau de concordância entre as características clínicas da secreção vaginal e os testes diagnósticos será avaliado pelo Índice Kappa.

Endereço: 1ª Avenida alt* - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leão Universitário **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcufg@yahoo.com.br

Página 01 de 08

Continuação do Parecer: 2.503.433

Será calculada a sensibilidade, especificidade, e os valores preditivos positivos e negativos das características clínicas e laboratoriais da secreção vaginal. Mediante os resultados, espera-se fornecer dados epidemiológicos sobre a prevalência, os fatores associados, bem como a avaliação de testes diagnósticos para as infecções genitais na mulher. Estas informações permitirão apoiar ou redirecionar programas de saúde pública voltados para ao controle e prevenção dessas infecções.

Critério de Inclusão:

Serão incluídas apenas as participantes referenciadas e atendidas no Ambulatório de Ginecologia do Centro de Atendimento Integral à Saúde (CAIS) da Chácara do Governador, em Goiânia-GO, que aceitarem e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e submetidas à coleta de espécime cérvico-vaginal para realização do esfregaço e exame citológico, pH vaginal, coloração de Gram e o teste do odor, ao exame a fresco e a PCR.

Critério de Exclusão:

Serão excluídas as participantes incapazes de responder à entrevista, gestantes, menstruadas, com idade inferior aos 18 anos, aquelas que usaram antimicrobianos orais ou tópicos nos últimos 15 dias, bem como as sabidamente imunodeprimidas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estimar a prevalência, os fatores associados e o desempenho dos métodos diagnósticos para as infecções genitais de transmissão sexual em mulheres em ambulatório de ginecologia preventiva.

Objetivo Secundário:

- Estimar a prevalência de anormalidades citológicas, da vaginose bacteriana e das infecções por cândida, TV, NG, CT e HPV.
- Identificar os fatores sócio-demográficos, comportamentais e obstétricos associados às anormalidades citológicas, à vaginose bacteriana e às infecções genitais por cândida, TV, NG, CT e HPV.
- Avaliar a associação entre as anormalidades citológicas e as infecções pelo HPV, CT e NG. - Avaliar o grau de concordância e a acurácia entre o diagnóstico de VB e Cándida sp pelos métodos clínico, citológico, pelo exame a fresco e corado da secreção vaginal.

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIÂNIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephoufg@yahoo.com.br

Página 02 de 08

Continuação do Parecer: 2.500-433

- Avaliar o grau de concordância e a acurácia do diagnóstico das infecções por TV, CT e NG pelos métodos clínico, citológico, molecular e pela bacterioscopia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

As entrevistas serão realizadas em local privado, para assegurar a confidencialidade das informações. A princípio, mediante a coleta de dados por entrevista e exame ginecológico com coleta de espécimes biológicos, há possível risco de desconforto físico durante o exame ginecológico. Há ainda a possibilidade de distúrbios psicológicos para as participantes e seus parceiros, portadores de uma das infecções estudadas. Estes casos serão oferecidos o aconselhamento, o tratamento e o rastreamento das outras infecções de transmissão sexual, de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2015).

Benefícios:

As participantes da pesquisa terão acesso a exames abrangentes capazes de detectar anormalidades citológicas, vaginose bacteriana e infecções por cândida, TV, CT, NG e HPV. As participantes e seus parceiros com diagnóstico de infecções genitais curáveis receberão aconselhamento, tratamento e triagem para infecções de transmissão sexual no consultório ginecológico de coleta de dados dessa pesquisa. Aquelas com anormalidades citológicas serão encaminhadas aos centros de referências para diagnóstico e tratamento das possíveis lesões precursoras do câncer do colo uterino.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estima-se que este estudo possa contribuir para que as participantes da pesquisa terão acesso a exames abrangentes capazes de detectar anormalidades citológicas, vaginose bacteriana e infecções por cândida, TV, CT, NG e HPV. As participantes e seus parceiros com diagnóstico de infecções genitais curáveis receberão aconselhamento, tratamento e triagem para infecções de transmissão sexual no consultório ginecológico de coleta de dados dessa pesquisa. Aquelas com anormalidades citológicas serão encaminhadas aos centros de referências para diagnóstico e tratamento das possíveis lesões precursoras do câncer do colo uterino.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conclui-se que todas as pendências citadas no TCLE foram devidamente corrigidas de acordo com

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephufg@yahoo.com.br

Página 03 de 08

Continuação do Parecer: 2.590.433

orientações e Res. 466/12

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considera-se que o projeto não possui nenhum óbice ético e que possui relevância científica, tendo possíveis benefícios para a população estudada.

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, a Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás-CEP/HC/UFG, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 e na Norma Operacional CNS 001/13, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Lembramos que o pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP/HC/UFG, através de Notificação via Plataforma Brasil, os relatórios trimestrais/semestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusões e publicações.

O CEP/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 466/12 e suas complementares.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMACOES BASICAS DO PROJETO 1011946.pdf	25/01/2018 13:03:24		Aceito
Outros	ufghcrespostapendencia.doc	25/01/2018 12:38:19	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcleufghcpendencia.doc	25/01/2018 12:36:53	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	respostapendenciaticle.doc	28/12/2017 09:11:44	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcleufgpendencia.doc	28/12/2017 09:11:05	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	recursofinanceiro.pdf	26/09/2017 09:41:12	VERA APARECIDA SADDI	Aceito

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário CEP: 74.605-020
UF: GO Município: GOIÂNIA
Telefone: (52)3269-8338 Fax: (52)3269-8426 E-mail: cep@ufg@yahoo.com.br

Página 01 de 08

Continuação do Parecer: 2.500.433

Declaração de Pesquisadores	declaracaoPesquisadores.pdf	26/09/2017 09:40:50	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	materialbiologico.pdf	26/09/2017 09:39:38	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infrastrukturapuc.pdf	26/09/2017 09:39:26	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	26/09/2017 09:39:09	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	17/09/2017 23:42:59	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	17/09/2017 23:36:31	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	questionario.docx	17/09/2017 20:16:48	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Curriculo_Kelvia.pdf	13/09/2017 18:46:57	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Curriculo_Jamila.pdf	13/09/2017 18:46:20	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Curriculos_Andrea.pdf	13/09/2017 18:45:31	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Curriculo_Thairine.pdf	13/09/2017 18:43:58	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Curriculo_Rosane.pdf	13/09/2017 18:43:10	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Curriculo_Vera.pdf	13/09/2017 18:42:13	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Carta_3.doc	13/09/2017 17:58:33	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Carta_2.docx	13/09/2017 17:58:09	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Carta_1.pdf	13/09/2017 17:57:24	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	13/09/2017 17:49:59	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	13/09/2017 17:24:26	VERA APARECIDA SADDI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisas Clínicas
Bairro: St. Leste Universitário **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIÂNIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephuufg@yahoo.com.br

Página 02 de 08

Continuação do Parecer: 2.500.433

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

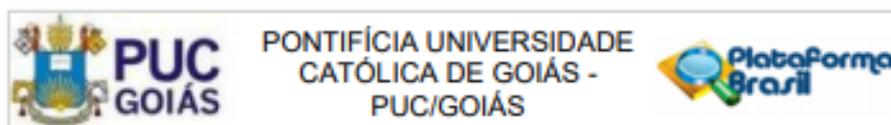
GOIANIA, 19 de Fevereiro de 2018

Assinado por:
JOSE MARIO COELHO MORAES
(Coordenador)

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário CEP: 74.605-020
UF: GO Município: GOIANIA
Telefone: (52)3269-8338 Fax: (52)3269-8426 E-mail: cephuufg@yahoo.com.br

Página 02 de 03

Anexo C – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (CEP/PUC-GO).



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS E DESEMPENHO DE TESTES DIAGNÓSTICOS PARA VAGINOSE BACTERIANA E INFECÇÕES GENITAIS EM MULHERES ATENDIDAS EM AMBULATÓRIO DE GINECOLOGIA PREVENTIVA

Pesquisador: VERA APARECIDA SADDI

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 77605717.2.3001.0037

Instituição Proponente: Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC/Goiás

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.548.190

Apresentação do Projeto:

As infecções genitais apresentam grande impacto na saúde da mulher e representam uma das principais causas de procura por serviço de saúde na rede pública de atendimento. Assim, o objetivo principal deste estudo consiste em estimar a prevalência, os fatores associados e o desempenho dos métodos diagnósticos para as infecções por *Candida sp.*, *Trichomonas vaginalis* (TV), *Neisseria Gonorrhoeae* (NG), *Chlamydia trachomatis* (CT), *Papillomavirus humano* (HPV) e vaginose bacteriana (VB). O estudo de corte transversal, a ser desenvolvido em mulheres atendidas em consultório de ginecologia preventiva, da rede pública de Goiânia, com idades acima de 18 anos. As participantes serão submetidas à entrevista, exame ginecológico e coleta de material cervicovaginal para estudo citológico, exame a fresco, pH vaginal, teste de Whiff, bacterioscopia e reação em cadeia de polimerase (PCR) para detecção de TV, CT, NG e HPV. As amostras serão analisadas no Laboratório de Diversidade Genética da PUC Goiás e no Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia/UFG. As características sociodemográficas e comportamentais serão analisadas por estatística descritiva. A análise de regressão logística será realizada para identificar os fatores associados às infecções genitais. O grau de concordância entre as características clínicas da secreção vaginal e os testes diagnósticos será avaliado pelo índice Kappa. Será calculada a sensibilidade, especificidade, e os valores preditivos positivos e negativos das características clínicas e laboratoriais da secreção vaginal. Mediante os resultados, espera-se

Endereço: Av. Universitária, N.º 1.002
Bairro: Setor Universitário **CEP:** 74.605-010
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3046-1512 **Fax:** (62)3046-1070 **E-mail:** cep@pucgoias.edu.br

Página 01 de 05



Continuação do Parecer: 2.548.190

fornecer dados epidemiológicos sobre a prevalência, os fatores associados, bem como a avaliação de testes diagnósticos para as infecções genitais na mulher. Estas informações permitirão apoiar ou redirecionar programas de saúde pública voltados para ao controle e prevenção dessas infecções.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estimar a prevalência, os fatores associados e o desempenho dos métodos diagnósticos para as infecções genitais de transmissão sexual em mulheres em ambulatório de ginecologia preventiva.

Objetivo Secundário:

- Estimar a prevalência de anormalidades citológicas, da vaginose bacteriana e das infecções por cândida, TV, NG, CT e HPV.
- Identificar os fatores sociodemográficos, comportamentais e obstétricos associados às anormalidades citológicas, à vaginose bacteriana e às infecções genitais por cândida, TV, NG, CT e HPV.
- Avaliar a associação entre as anormalidades citológicas e as infecções pelo HPV, CT e NG.
- Avaliar o grau de concordância e a acurácia entre o diagnóstico de VB e Cândida sp pelos métodos clínico, citológico, pelo exame a fresco e corado da secreção vaginal.
- Avaliar o grau de concordância e a acurácia do diagnóstico das infecções por TV, CT e NG pelos métodos clínico, citológico, molecular e pela bacterioscopia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e os benefícios estão adequados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem relevância científica e atende a Resolução 466/12 do CNS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos de apresentação obrigatória estão de acordo com o recomendado pelo CEP.

Currículos:

- (1) Vera Aparecida Saddi (Ok)
- (2) Jamilya Pimentel Lima (Ok)
- (3) Rosane Ribeiro Figueiredo Alves (Ok)
- (4) Thairine Carrizo do Prado (Ok)
- (5) Kelya Cristina de Camargo (Ok)

Endereço: Av. Universitária, N.º 1.039	CEP: 74.605-010
Bairro: Setor Universitário	
UF: GO	Município: GOIÂNIA
Telefone: (52)3045-1512	Fax: (52)3045-1070
	E-mail: cep@pucgoias.edu.br



Continuação do Parecer: 2.548.190

(6) Andrea Alves Ribeiro (Ok)

Cartas de ciência/autorização:

(1) Folha de rosto (Ok)

(2) Declaração de Anuência da Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia (Ambulatório de Ginecologia do Centro de Atendimento Integral a Saúde (Cais) da Chácara do Governador, em Goiânia/GO) (Ok)

(3) Declaração de Anuência da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (Laboratório de Diversidade Genética da PUC Goiás) (Ok)

(4) Declaração de Anuência da Universidade Federal de Goiás (Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia da UFG) (Ok)

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências e/ou lista de inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

INFORMAÇÕES AO PESQUISADOR REFERENTE À APROVAÇÃO DO REFERIDO PROTOCOLO:

1. A aprovação deste, conferida pelo CEP PUC Goiás, não isenta o Pesquisador de prestar satisfação sobre sua pesquisa em casos de alterações metodológicas, principalmente no que se refere à população de estudo ou centros participantes/coparticipantes.
2. O pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP PUC Goiás, via Plataforma Brasil, relatórios semestrais do andamento do protocolo aprovado, quando do encerramento, as conclusões e publicações. O não cumprimento deste poderá acarretar em suspensão do estudo.
3. O CEP PUC Goiás poderá realizar escolha aleatória de protocolo de pesquisa aprovado para verificação do cumprimento das resoluções pertinentes.
4. Cabe ao pesquisador cumprir com o preconizado pelas Resoluções pertinentes à proposta de pesquisa aprovada, garantindo seguimento fiel ao protocolo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Av. Universitária, N.º 1.089	
Bairro: Setor Universitário	CEP: 74.605-010
UF: GO	Município: GOIÂNIA
Telefone: (62)3946-1512	Fax: (62)3946-1070
	E-mail: cep@pucgoias.edu.br

Página 02 de 03



**PUC
GOIÁS**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DE GOIÁS -
PUC/GOIÁS



Continuação do Parecer: 2.548.190

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1011945.pdf	15/03/2018 12:25:27		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOISTIVERSAOATUALIZADA150318.doc	15/03/2018 12:22:58	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Cronograma	cronogramaPUC20021815b44405d1.doc	15/03/2018 12:22:09	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEISTAtualizadoem150318.docx	15/03/2018 12:17:35	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	PENDENCIA TCLE250211.doc	15/03/2018 12:15:59	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	anuenciapendencia.pdf	14/12/2017 18:22:18	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	pendenciaoparticipante.pdf	14/12/2017 18:08:09	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	respostapendenciarioscosprojeto.doc	14/12/2017 18:01:58	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	PendenciaTCLE.doc	14/12/2017 17:45:24	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	respostaapendenciacronograma.doc	14/12/2017 17:43:04	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	recursofinanceiro.pdf	26/09/2017 09:41:12	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaopesquisadores.pdf	26/09/2017 09:40:50	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	materialbiologico.pdf	26/09/2017 09:39:38	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infraestruturapuc.pdf	26/09/2017 09:39:26	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	26/09/2017 09:39:09	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	17/09/2017 23:42:59	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	17/09/2017 23:36:31	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	questionario.docx	17/09/2017	VERA APARECIDA	Aceito

Endereço: Av. Universitária, N.º 1.039

Bairro: Setor Universitário

CEP: 74.605-010

UF: GO

Município: GOIÂNIA

Telefone: (62)3045-1512

Fax: (62)3045-1070

E-mail: cep@pucgoias.edu.br

Página 01 de 01

Continuação do Parecer: 2.548.190

Outros	questionario.docx	20:16:48	SADDI	Aceito
Outros	Curriculo_Kelvia.pdf	13/09/2017 18:46:57	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Curriculo_Jamila.pdf	13/09/2017 18:46:20	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Curriculos_Andrea.pdf	13/09/2017 18:45:31	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Curriculo_Thairine.pdf	13/09/2017 18:43:58	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Curriculo_Rosane.pdf	13/09/2017 18:43:10	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Curriculo_Vera.pdf	13/09/2017 18:42:13	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Carta_3.doc	13/09/2017 17:58:33	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Carta_2.docx	13/09/2017 17:58:09	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Outros	Carta_1.pdf	13/09/2017 17:57:24	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	13/09/2017 17:49:59	VERA APARECIDA SADDI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	13/09/2017 17:24:26	VERA APARECIDA SADDI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

GOIANIA, 16 de Março de 2018

Assinado por:

 Cojane Oliveira Martins Prudente
(Coordenador)

Endereço: Av. Universitária, N.º 1.089
Bairro: Setor Universitário **CEP:** 74.605-010
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3946-1512 **Fax:** (62)3946-1070 **E-mail:** cep@pucgoias.edu.br

Página 08 de 08

Anexo D - Normas de publicação do respectivo periódico.

Revista de Saúde Pública

Instruções aos Autores

1. Informações gerais

São aceitos manuscritos nos idiomas: português, espanhol e inglês. Artigos submetidos em português ou espanhol são traduzidos para o inglês e publicados nesses dois idiomas. Para artigos submetidos em inglês, não há tradução para o português ou espanhol.

O texto de manuscrito de pesquisa original deve seguir a estrutura conhecida como IMRD: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão (Estrutura do Texto). Manuscritos baseados em pesquisa qualitativa podem ter outros formatos, admitindo-se Resultados e Discussão em uma mesma seção e Considerações Finais ou Conclusões. Outras categorias de manuscritos (revisões, comentários etc.) seguem os formatos de texto a elas apropriados.

Os estudos devem ser apresentados de forma que qualquer pesquisador interessado possa reproduzir os resultados. Para isso estimulamos o uso das seguintes recomendações, de acordo com a categoria do manuscrito submetido:

CONSORT: checklist e fluxograma para ensaios controlados e randomizados;

STARD: checklist e fluxograma para estudos de acurácia diagnóstica;

MOOSE: checklist e fluxograma para metanálises e revisões sistemáticas de estudos observacionais;

PRISMA: checklist e fluxograma para revisões sistemáticas e metanálises;

STROBE: checklist para estudos observacionais em epidemiologia;

RATS: checklist para estudos qualitativos.

Pormenores sobre os itens exigidos para apresentação do manuscrito estão descritos de acordo com a categoria de artigos. Como

forma de avaliação da ocorrência de plágio, todos os manuscritos recebidos são submetidos à programa de detecção de similaridade entre textos. O ORCID do primeiro autor e de todos os coautores deverá ser informado no momento da submissão dos manuscritos, na carta de apresentação.

Resolução de conflitos de interesse e violações éticas

Os editores tomarão as medidas necessárias para identificar e prevenir a publicação de artigos onde ocorra má conduta de pesquisa ou violações éticas, incluindo plágio, manipulação de citações e falsificação/fabricação de dados, ausência de autorizações pertinentes, discriminação, entre outros. As situações e alegações que chegarem ao conhecimento de editores e avaliadores serão levadas ao Comitê Editorial, que tomará as providências cabíveis, incluindo o encaminhamento a instâncias superiores da Universidade, se necessário.

2. Categorias de artigos

a) Artigos Originais

Incluem estudos observacionais, estudos experimentais ou quase-experimentais, avaliação de programas, análises de custo-efetividade, análises de decisão e estudos sobre avaliação de desempenho de testes diagnósticos para triagem populacional. Cada artigo deve conter objetivos e hipóteses claras, desenho e métodos utilizados, resultados, discussão e conclusões.

Incluem também ensaios teóricos (críticas e formulação de conhecimentos teóricos relevantes) e artigos dedicados à apresentação e discussão de aspectos metodológicos e técnicas utilizadas na pesquisa em saúde pública. Neste caso, o texto deve ser organizado em tópicos para guiar o leitor quanto aos elementos essenciais do argumento desenvolvido.

Instrumentos de aferição em pesquisas populacionais

Manuscritos abordando instrumentos de aferição podem incluir aspectos relativos ao desenvolvimento, a avaliação e à adaptação

transcultural para uso em estudos populacionais, excluindo-se aqueles de aplicação clínica, que não se incluem no escopo da RSP.

Aos manuscritos de instrumentos de aferição, recomenda-se que seja apresentada uma apreciação detalhada do construto a ser avaliado, incluindo seu possível gradiente de intensidade e suas eventuais subdimensões. O desenvolvimento de novo instrumento deve estar amparado em revisão de literatura, que identifique explicitamente a insuficiência de propostas prévias e justifique a necessidade de novo instrumental.

Devem ser detalhados: a proposição, a seleção e a confecção dos itens e o emprego de estratégias para adequá-los às definições do construto, incluindo o uso de técnicas qualitativas de pesquisa (entrevistas em profundidade, grupos focais etc.), reuniões com painéis de especialistas, entre outras; o trajeto percorrido na definição da forma de mensuração dos itens e a realização de pré-testes com seus conjuntos preliminares; e a avaliação das validades de face, conteúdo, critério, construto ou dimensional.

Análises de confiabilidade do instrumento também devem ser apresentadas e discutidas, incluindo-se medidas de consistência interna, confiabilidade teste-reteste ou concordância inter-observador. Os autores devem expor o processo de seleção do instrumento final e situá-lo em perspectiva crítica e comparativa com outros instrumentos destinados a avaliar o mesmo construto ou construtos semelhantes.

Para os manuscritos sobre adaptação transcultural de instrumentos de aferição, além de atender, de forma geral, às recomendações supracitadas, é necessário explicitar o modelo teórico norteador do processo. Os autores devem também justificar a escolha de determinado instrumento para adaptação a um contexto sociocultural específico, com base em minuciosa revisão de literatura. Finalmente, devem indicar explicitamente como e quais foram as etapas seguidas do modelo teórico de adaptação no trabalho submetido para publicação.

O instrumento de aferição deve ser incluído como anexo dos artigos submetidos.

Organização do manuscrito

Além das recomendações mencionadas, verificar as seguintes instruções de formatação:

a) Artigo original:

- Devem conter até 3.500 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).
- Número máximo de tabelas e figuras: 5.
- Número máximo recomendado de referências: 30.
- Resumos no formato estruturado com até 300 palavras.

b) Comunicação breve

São relatos curtos de achados que apresentam interesse para a saúde pública, mas que não comportam uma análise mais abrangente e uma discussão de maior fôlego.

Formatação: Sua apresentação deve acompanhar as mesmas normas exigidas para artigos originais.

- Devem conter até 1.500 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).
- Número máximo de tabelas e figuras: 1.
- Número máximo recomendado de referências: 5.
- Resumos no formato narrativo com até 100 palavras.

c) Artigos de revisão

Revisão sistemática e metanálise - Por meio da síntese de resultados de estudos originais, quantitativos ou qualitativos, objetiva responder a uma pergunta específica e de relevância para a saúde pública. Descreve com pormenores o processo de busca dos estudos originais, os critérios utilizados para seleção daqueles que foram incluídos na revisão e

os procedimentos empregados na síntese dos resultados obtidos pelos estudos revisados. Consultar:

MOOSE checklist e fluxograma para metanálises e revisões sistemáticas de estudos observacionais;

PRISMA checklist e fluxograma para revisões sistemáticas e metanálises.

Revisão narrativa ou crítica - Apresenta caráter descritivo-discursivo e dedica-se à apresentação compreensiva e à discussão de temas de interesse científico no campo da saúde pública. Deve apresentar formulação clara de um objeto científico de interesse, argumentação lógica, crítica teórico-metodológica dos trabalhos consultados e síntese conclusiva. Deve ser elaborada por pesquisadores com experiência no campo em questão ou por especialistas de reconhecido saber.

- Devem conter até 4.000 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).
- Número máximo de tabelas e figuras: 5.
- Número máximo de referências: ilimitado.
- Resumos no formato estruturado com até 300 palavras, ou narrativo com até 150 palavras.

d) Comentários

Visam a estimular a discussão, introduzir o debate e oxigenar controvérsias sobre aspectos relevantes da saúde pública. O texto deve ser organizado em tópicos ou subitens. A introdução deve destacar o assunto e sua importância. As referências citadas devem dar sustentação aos principais aspectos abordados no artigo.

- Devem conter até 2.000 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).
- Número máximo de tabelas e figuras: 5.
- Número máximo recomendado de referências: 30.
- Resumos no formato narrativo com até 150 palavras.

3. Dados de identificação do manuscrito

Autoria

O conceito de autoria está baseado na contribuição substancial de cada uma das pessoas listadas como autores, no que se refere sobretudo à concepção do projeto de pesquisa, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica do manuscrito. A contribuição de cada autor deve ser explicitada em declaração para esta finalidade. Não se justifica a inclusão de nome de autores cuja contribuição não se enquadre nos critérios mencionados.

Dados de identificação dos autores (cadastro)

Nome e sobrenome: O autor deve seguir o formato pelo qual já é indexado nas bases de dados e constante no ORCID.

Correspondência: Deve constar o nome e endereço do autor responsável para troca de correspondência.

Instituição: Podem ser incluídas até três hierarquias institucionais de afiliação (por exemplo: universidade, faculdade, departamento).

Coautores: Identificar os coautores do manuscrito pelo nome, sobrenome e instituição, conforme a ordem de autoria.

Financiamento da pesquisa: Se a pesquisa foi subvencionada, indicar o tipo de auxílio, o nome da agência financiadora e o respectivo número do processo.

Apresentação prévia: Tendo sido apresentado em reunião científica, indicar o nome do evento, local e ano da realização.

4. Conflito de interesses

A confiabilidade pública no processo de revisão por pares e a credibilidade de artigos publicados dependem, em parte, de como os conflitos de interesses são administrados durante a redação, revisão por pares e tomada de decisões pelos editores.

Conflitos de interesses podem surgir quando autores, revisores ou editores possuem interesses que, aparentes ou não, possam influenciar a elaboração ou avaliação de manuscritos. O conflito de interesses pode ser de natureza pessoal, comercial, política, acadêmica ou financeira.

Quando os autores submetem um manuscrito, eles são responsáveis por reconhecer e revelar conflitos financeiros ou de outra natureza que possam ter influenciado seu trabalho. Os autores devem reconhecer no manuscrito todo o apoio financeiro para o trabalho e outras conexões financeiras ou pessoais com relação à pesquisa. O relator deve revelar aos editores quaisquer conflitos de interesses que possam influir em sua opinião sobre o manuscrito e, quando couber, deve se declarar não qualificado para revisá-lo.

Se os autores não tiverem certos do que pode constituir um potencial conflito de interesses, devem contatar a secretaria editorial da RSP.

5. Declarações e documentos

Em conformidade com as diretrizes do *International Committee of Medical Journal Editors*, são solicitados alguns documentos e declarações do(s) autor(es) para a avaliação de seu manuscrito. Observe a relação dos documentos abaixo e, nos casos em que se aplique, anexe o documento ao processo. O momento em que tais documentos serão solicitados é variável:

a) Carta de apresentação

A carta deve ser assinada por todos os autores ou, ao menos, pelo primeiro autor. O ORCID de todos os autores deverá ser informado nessa carta. A carta de apresentação deve conter:

- Informações sobre os achados e as conclusões mais importantes do manuscrito e esclarecimento de seu significado para a saúde pública;
- Informação sobre a novidade do estudo e porque ele deve ser publicado nesta revista;

- Menção de até três artigos, se houver, publicados pelos autores na linha de pesquisa do manuscrito; Declaração de potenciais conflitos de interesses dos autores;
- Atestado de exclusividade da submissão do manuscrito à RSP;
- Contribuição ao manuscrito por parte de cada autor.

Segundo o critério de autoria do *International Committee of Medical Journal Editors*, autores devem contemplar todas as seguintes condições:

- (1) contribuir substancialmente para a concepção e planejamento, ou análise e interpretação dos dados;
- (2) contribuir significativamente na elaboração do rascunho ou na revisão crítica do conteúdo;
- (3) participar da aprovação da versão final do manuscrito.

Nos casos de grupos multicêntricos ou grande número de autores terem desenvolvido o trabalho, o grupo deve identificar os indivíduos que aceitam a responsabilidade direta pelo manuscrito. Esses indivíduos devem contemplar totalmente os critérios para autoria definidos anteriormente. Nesse caso os editores solicitarão a eles as declarações exigidas na submissão de manuscritos. O autor correspondente deve indicar claramente a forma de citação preferida para o nome do grupo e identificar seus membros. Estes serão listados no final do texto do artigo. Não justificam autoria: aqueles que realizaram apenas a aquisição de financiamento, a coleta de dados, ou supervisão geral do grupo de pesquisa.

b) Agradecimentos

Devem ser mencionados os nomes de pessoas que, embora não preencham os requisitos de autoria, prestaram colaboração ao trabalho. Será preciso explicitar o motivo do agradecimento (por exemplo, consultoria científica, revisão crítica do manuscrito, coleta de dados etc.).

Deve haver permissão expressa dos nomeados e o autor responsável deve anexar a Declaração de Responsabilidade pelos

b) DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE PELOS AGRADECIMENTOS

Eu, (nome por extenso do autor responsável pela submissão), autor do manuscrito intitulado (título completo do artigo):

- Certifico que todas as pessoas que tenham contribuído substancialmente à realização deste manuscrito, mas que não preencheram os critérios de autoria, estão nomeadas com suas contribuições específicas em Agradecimentos no manuscrito.

- Certifico que todas as pessoas mencionadas nos Agradecimentos forneceram a respectiva permissão por escrito.

_____/_____/_____

DATA NOME COMPLETO E ASSINATURA

c) DECLARAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE DIREITOS AUTORAIS

Concordo que os direitos autorais referentes ao manuscrito [TÍTULO], aprovado para publicação na Revista de Saúde Pública, serão propriedade exclusiva da Faculdade de Saúde Pública, sendo possível sua reprodução, total ou parcial, em qualquer outro meio de divulgação, impresso ou eletrônico, desde que citada a fonte, conferindo os devidos créditos à Revista de Saúde Pública.

Autores:_____

Local, data NOME COMPLETO + Assinatura

6. Preparo do manuscrito

Título no idioma original do manuscrito

O título deve ser conciso e completo, contendo informações relevantes que possibilitem a recuperação do artigo nas bases de dados. O limite é de 90 caracteres, incluindo espaços.

Título resumido

É o título que constará no cabeçalho do artigo. Deve conter a essência do assunto em até 45 caracteres.

Descritores

Para manuscritos escritos em português ou espanhol, devem ser indicados entre 3 e 10 descritores extraídos do vocabulário “Descritores em Ciências da Saúde” (DeCS), da BVS/Bireme, no idioma original. Para manuscritos em inglês, utilizar o *Medical Subject Headings (MeSH) da National Library of Medicine* (EUA). Se não forem encontrados descritores adequados para a temática do manuscrito, poderão ser indicados termos livres.

Resumo

O resumo deve ser escrito em seu idioma original. As especificações quanto ao tipo de resumo estão descritas em cada uma das categorias de artigos. Como regra geral, o resumo deve incluir: objetivo do estudo, principais procedimentos metodológicos (população em estudo, local e ano de realização, métodos observacionais e analíticos), principais resultados e conclusões.

Estrutura do texto

Introdução - Deve relatar o contexto e a justificativa do estudo, apoiados em referências pertinentes. O objetivo do manuscrito deve estar explícito no final da introdução.

Métodos - É imprescindível a descrição clara dos procedimentos adotados, das variáveis analisadas (com a respectiva definição, se necessário) e da hipótese a ser testada. Descrever também a população, a amostra e os instrumentos de medida, com a apresentação, se possível, de medidas de validade. É necessário que haja informações sobre a coleta e o

processamento de dados. Devem ser incluídas as devidas referências para as técnicas e métodos empregados, inclusive os métodos estatísticos; é fundamental que os métodos novos ou substancialmente modificados sejam descritos, justificando-se as razões para seu uso e mencionando-se suas limitações. Os critérios éticos de pesquisa devem ser respeitados. Os autores devem explicitar que a pesquisa foi conduzida dentro dos padrões éticos e aprovada por comitê de ética.

Resultados - É preciso que sejam apresentados em uma sequência lógica, iniciando-se com a descrição dos dados mais importantes. Tabelas e figuras devem ser restritas àquelas necessárias para argumentação e a descrição dos dados no texto deve ser restrita aos mais importantes. Os gráficos devem ser utilizados para destacar os resultados mais relevantes e resumir relações complexas. Dados em gráficos e tabelas não devem ser duplicados, nem repetidos no texto. Os resultados numéricos devem especificar os métodos estatísticos utilizados na análise.

Discussão - A partir dos dados obtidos e resultados alcançados, os aspectos novos e importantes observados devem ser interpretados à luz da literatura científica e das teorias existentes no campo.

Argumentos e provas baseadas em comunicação de caráter pessoal ou divulgadas em documentos restritos não podem servir de apoio às argumentações do autor. Tanto as limitações do trabalho quanto suas implicações para futuras pesquisas precisam ser esclarecidas. É necessário incluir somente hipóteses e generalizações baseadas nos dados do trabalho. As Conclusões devem finalizar esta parte, retomando o objetivo do trabalho.

Referências

Listagem: As referências devem ser normatizadas de acordo com o estilo *Vancouver – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*, listadas por ordem de citação. Os títulos de periódicos devem ser referidos de forma

abreviada, de acordo com o PubMed. No caso de publicações com até seis autores, todos devem ser citados; acima de seis, devem ser citados apenas os seis primeiros, seguidos da expressão latina “et al.”. Sempre que possível, incluir o DOI do documento citado.

Exemplos:

Artigo de periódicos

Brüggemann OM, Osis MJD, Parpinelli MA. Apoio no nascimento: percepções de profissionais e acompanhantes escolhidos pela mulher. Rev Saude Pública. 2007;41(1):44-52. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006005000015>

Livro

Wunsch Filho V, Koifman S. Tumores malignos relacionados com o trabalho. In: Mendes R, coordenador. Patologia do trabalho. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. v.2, p. 990-1040.

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer Washington: National Academy Press; 2001[citado 2003 jul 13]. Disponível em: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=10149

Para outros exemplos recomendamos consultar as normas (Citing Medicine) da National Library of Medicine, disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>.

Citação no texto:

É necessário que a referência seja indicada pelo seu número na listagem, na forma de expoente (sobrescrito) antes da pontuação no texto, sem uso de parênteses, colchetes ou similares.

Nos casos em que a citação do nome do autor e ano for relevante, o número da referência deve ser colocado seguido do nome do autor. Trabalhos com dois autores devem fazer referência aos dois autores ligados por “e”. Nos outros casos de autoria múltipla, apresentar apenas o primeiro autor, seguido de “et al.”

Exemplos:

A promoção da saúde da população tem como referência o artigo de Evans e Stoddart⁹, que considera a distribuição de renda, desenvolvimento social e reação individual na determinação dos processos de saúde-doença.

Segundo Lima et al.⁹ (2006), a prevalência de transtornos mentais em estudantes de medicina é maior do que na população em geral.

Tabelas

Devem ser apresentadas no final do texto, após as referências bibliográficas, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. A cada uma deve-se atribuir um título breve. Não utilizar traços internos horizontais ou verticais. As notas explicativas devem ser colocadas no rodapé das tabelas e não no cabeçalho ou no título. Se não houver tabela extraída de outro trabalho publicado previamente, os autores devem solicitar formalmente autorização da revista que a publicou para sua reprodução. Para composição de uma tabela legível, o número máximo é de 10 colunas, dependendo da quantidade do conteúdo de cada casela. Notas em tabelas devem ser indicadas por letras e em sobrescrito.

Quadros

Diferem das tabelas por conterem texto em vez de dados numéricos. Devem ser apresentados no final do texto, após as referências bibliográficas, numerados consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citados no texto. A cada um deve-se atribuir um título breve. As notas explicativas devem ser colocadas no rodapé dos quadros e não no cabeçalho ou no título. Se houver quadro extraído de trabalho publicado previamente, os autores devem solicitar formalmente autorização da revista que o publicou para sua reprodução.

Figuras

As ilustrações (fotografias, desenhos, gráficos etc.) devem ser citadas como Figuras e numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e apresentadas após as tabelas. Elas também devem conter título e legenda apresentados em sua parte inferior. Só serão admitidas para publicação figuras suficientemente

claras e com qualidade digital, preferencialmente no formato vetorial. No formato JPEG, a resolução mínima deve ser de 300 dpi. Não se aceitam gráficos apresentados com as linhas de grade, e os elementos (barras, círculos) não podem apresentar volume (3D). Se houver figura extraída de trabalho publicado previamente, os autores devem solicitar formalmente autorização da revista que a publicou para sua reprodução.

7. Checklist para submissão

1. Nome e instituição de afiliação de cada autor, incluindo e-mail e telefone.
2. Título do manuscrito em inglês e em seu idioma original (português ou espanhol), se aplicável.
3. Título resumido com 45 caracteres.
4. Texto apresentado em letras arial, corpo 12, em formato Word ou similar (doc, docx e rtf).
5. Resumos estruturados para trabalhos originais de pesquisa no idioma original do manuscrito.
6. Resumos narrativos para manuscritos que não são de pesquisa no idioma original do manuscrito.
7. Carta de Apresentação, constando a responsabilidade de autoria. Deve ser assinada por todos os autores ou, pelo menos, pelo primeiro autor e conter o ORCID de todos os autores.
8. Nome da agência financiadora e número(s) do(s) processo(s).
9. Referências normatizadas segundo estilo Vancouver, apresentadas por ordem de citação. É necessário verificar se todas estão citadas no texto.
10. Tabelas numeradas sequencialmente, com título e notas, com no máximo 10 colunas.
11. Figura no formato vetorial ou em pdf, tif, jpeg ou bmp, com resolução mínima 300 dpi. Gráficos devem estar sem linhas de grade e sem volume.
12. Tabelas e figuras não devem exceder a cinco, no conjunto.
13. Não publicamos materiais suplementares, anexos e apêndices.

8. Processo editorial

a) Avaliação

Pré-análise: O Editor Científico avalia os manuscritos com base na qualidade e interesse para a área de saúde pública e decide se seleciona o manuscrito para avaliação por pares externos ou não.

Análise por pares: se selecionado na pré-análise, o manuscrito é encaminhado a um dos Editores Associados cadastrados no sistema segundo a respectiva área de especialização. O Editor Associado seleciona os revisores (dois) de acordo com a área de especialização e envia o manuscrito para avaliação. Caso o Editor Associado considere que os pareceres recebidos são insuficientes para uma conclusão, deverá indicar outro(s) relator(es). Com base nos pareceres, o Editor Associado decide por: recusa, no caso de o manuscrito ter deficiências importantes; aceite; ou possibilidade de nova submissão, devendo neste caso indicar nos seus comentários as modificações importantes para eventual reformulação, que será reavaliada por relatores.

b) Revisão da redação científica

Para ser publicado, o manuscrito aprovado é editado por uma equipe que fará à revisão da redação científica (clareza, brevidade, objetividade e solidez), gramatical e de estilo. A RSP se reserva o direito de fazer alterações visando a uma perfeita comunicação aos leitores. O autor responsável terá acesso a todas as modificações sugeridas até a última prova enviada.

c) Provas

O autor responsável pela correspondência receberá uma prova, em arquivo de texto (doc, docx ou rtf), com as observações e alterações feitas pela equipe de leitura técnica. O prazo para a revisão da prova é de dois dias. Caso ainda haja dúvidas nessa prova, a equipe editorial entrará em

contato para que seja feita a revisão, até que seja alcançada uma versão final do texto.

Artigos submetidos em português ou espanhol serão vertidos para o inglês. Aproximadamente 20 dias após o autor ter finalizado a prova do artigo, a RSP enviará a versão em inglês do artigo para apreciação do autor. Nessa revisão, o autor deverá atentar-se para possíveis erros de interpretação, vocabulário da área e, principalmente, equivalência de conteúdo com a versão original aprovada. O prazo de revisão da versão em inglês é de dois dias.

A RSP adota o sistema de publicação contínua. Dessa forma, a publicação do artigo se torna mais rápida: não depende de um conjunto de artigos para fechamento de um fascículo, mas do processo individual de cada artigo. Por isso, solicitamos o cumprimento dos prazos estipulados.

9. Taxa de publicação

Embora as revistas recebam subvenções de instituições públicas, estas não são suficientes para sua manutenção. Assim, a cobrança de taxa de publicação passou a ser alternativa a fim de garantir os recursos necessários para produção da RSP.

A RSP iniciou em 2012 a cobrança de taxa de publicação, fato este imperioso para garantir sua continuidade, sobretudo permitindo-lhe evoluir com tecnologias mais avançadas, que exigem também maior qualidade e recursos tecnológicos.

O valor cobrado é avaliado regularmente. Assim, para os artigos submetidos a partir de 1 de julho de 2019, o valor da taxa será de R\$ 2.400,00 para artigo original, revisão e comentário, e de R\$ 1.600,00 para comunicação breve.

A RSP fornece aos autores os documentos necessários para comprovar o pagamento da taxa perante instituições empregadoras, programas de pós-graduação ou órgãos de fomento à pesquisa. Após aprovação do artigo, os autores deverão aguardar o envio da fatura proforma com as informações sobre como proceder quanto ao pagamento da taxa.