

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ANA PAULA RODRIGUES DE OLIVEIRA

**CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, COMPORTAMENTO SEXUAL E
ASPECTOS REPRODUTIVOS COMO FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO
PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM MULHERES QUILOMBOLAS**

São Luís

2016

ANA PAULA RODRIGUES DE OLIVEIRA

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, COMPORTAMENTO SEXUAL E ASPECTOS REPRODUTIVOS COMO FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM MULHERES QUILOMBOLAS

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Maranhão como requisito para a obtenção do grau de Médico.

Orientadora: Profa. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento

São Luís

2016

Rodrigues de Oliveira, Ana Paula.

Características sociodemográficas, comportamento sexual e aspectos reprodutivos como fatores de risco para infecção pelo papilomavírus humano (HPV) em mulheres quilombolas / Ana Paula Rodrigues de Oliveira. - 2016.

57 f.

Orientador(a): Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2016.

1. Comportamento Sexual. 2. Fatores Reprodutivos. 3. Mulheres Quilombolas. 4. Papilomavírus Humano (HPV). I. Soares Brandão Nascimento, Maria do Desterro. II. Título.

ANA PAULA RODRIGUES DE OLIVEIRA

**CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E COMPORTAMENTO SEXUAL
COMO FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS
HUMANO (HPV) EM MULHERES QUILOMBOLAS**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em
Medicina, da Universidade Federal do Maranhão
para a obtenção do grau de Médico.

Aprovado em ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento (Orientadora)

Pós-doutora em Oncologia
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Geusa Felipa de Barros Bezerra

Doutora em Biotecnologia
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dr. José Eduardo Batista

Doutor em Medicina Tropical e Saúde Pública
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Msc. Valéria Maria Sousa Leitão

Mestre em Ginecologia e Obstetrícia
Universidade Federal do Maranhão

DEDICATÓRIA

À minha família, pelo amor incondicional.

A meus amigos, pelo apoio em todos os momentos.

Aos mestres, por terem honrado a difícil missão de ensinar.

Aos orientadores pela paciência demonstrada ao longo do trabalho.

E a todos que de alguma forma contribuíram para a conclusão dessa jornada.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me dar a oportunidade de viver para realizar meus sonhos e por me trazer paz e serenidade nos momentos mais difíceis.

A meus pais, Maria de Fátima Rodrigues da Silva e José Machado de Oliveira (*in memoriam*), por terem sempre me ensinado que não há o impossível quando se põe o coração no que se faz. Obrigada por terem me tornado a pessoa que sou hoje. Obrigada pelo amor, pelo carinho e por todas as lições. Vocês são meus heróis.

A minha irmã Lilian Rodrigues de Oliveira, por sempre estar a meu lado incondicionalmente. Obrigada por todo amor e carinho.

A meu marido Antonio Xilde Aguiar de Araujo por sempre estar a meu lado em todos os momentos. Por ter me possibilitado chegar até aqui. Sem seu amor e apoio esse caminho não teria sido possível.

A meu sobrinho Pedro Kassiano Santos de Oliveira pela admiração, pelo amor e respeito que sempre demonstrou por mim.

A meu irmão Paulo Ricardo Rodrigues de Oliveira, que mesmo distante sempre torceu por mim.

A todos os meus familiares, em especial, a minha tia Maria do Socorro Gomes da Silva, pessoa fundamental na minha educação.

À Universidade Federal do Maranhão, por estar me proporcionando a formação necessária para me tornar a médica que pretendo ser em breve.

A meus amigos de turma, em especial, Raul Teófilo, Dinamara Rodrigues, Gabriela Melo, Camila Muniz e Eric Costa pelo apoio incondicional e por não me deixarem fraquejar.

A minha querida amiga Gabriella Araújo, pessoa com quem dividi não só o teto durante essa jornada, mas também as alegrias, as tristezas, as vitórias e os fracassos. Obrigada por ter estado comigo em todos os momentos.

Ao meu amigo Marcos Antônio Custódio Neto da Silva, sem o qual esse trabalho não teria sido possível. Obrigada pelo suporte essencial, pelo carinho e pelo seu compromisso com a pesquisa científica.

À minha orientadora, Profa. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento, por sua dedicação e paciência. Obrigada por ter acreditado que eu seria capaz de executar este projeto.

À coordenação do curso de Medicina da UFMA, a minha gratidão.

À Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Estado do Maranhão - FAPEMA, pelo suporte financeiro através do Projeto 01363/09 – FAPEMA Edital MS/CNPq/FAPEMA Nº 012/2009 - Programa Pesquisa para o SUS: Gestão compartilhada em saúde – PPSUS.

Às mulheres quilombolas que gentilmente aceitaram participar da pesquisa, pois sem elas nada seria possível.

A todos que contribuíram de alguma forma, para a execução deste projeto.

MUITO OBRIGADA!

“Nas grandes batalhas da vida, o primeiro passo para vitória é o desejo de vencer!”

Gandhi

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

ARTIGO - CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E COMPORTAMENTO SEXUAL COMO FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM MULHERES QUILOMBOLAS 10

RESUMO 13

ABSTRACT 14

1. INTRODUÇÃO 15

2. METODOLOGIA 17

3. RESULTADOS 20

4. DISCUSSÃO 27

5. CONCLUSÕES 31

Agradecimentos 32

Fonte de Financiamento 32

Conflito de Interesses 32

REFERÊNCIAS 33

APÊNDICES 36

ANEXOS 41

TABELAS

Tabela 1.	Características sociodemográficas de mulheres quilombolas	21
Tabela 2.	Características sexuais, comportamentais e hábitos de vida de mulheres quilombolas	23
Tabela 3.	Antecedentes gineco-obstétricos de mulheres quilombolas	24
Tabela 4.	Antecedentes pessoais e familiares de mulheres quilombolas	25
Tabela 5.	Análise univariada de fatores comportamentais, hábitos de vida e história sexual associados à infecção pelo HPV em mulheres quilombolas	26
Tabela 6.	Análise univariada de antecedentes gineco-obstétricos associados à infecção pelo HPV em mulheres quilombolas	27

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FAPEMA	Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Estado do Maranhão.
GP5 +/GP6+	Oligonucleotídeos iniciadores para detecção do genoma do HPV
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (Human Immunodeficiency Virus)
HPV	Papilomavírus humano
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MY09/MY11	Oligonucleotídeos iniciadores
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PCCU	Programa de Controle do Câncer de Colo do Útero
/PGMY11	Oligonucleotídeos iniciadores

ARTIGO

**CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E COMPORTAMENTO SEXUAL
COMO FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS
HUMANO (HPV) EM MULHERES QUILOMBOLAS**

(A ser submetido à Revista *Journal of Infection*)

**CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E COMPORTAMENTO SEXUAL
COMO FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS
HUMANO (HPV) EM MULHERES QUILOMBOLAS**

**Sociodemographic Features and Sexual Behavior as Risk Factors for Human
Papillomavirus (HPV) infection in Quilombola Women**

Ana Paula Rodrigues de Oliveira¹
Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento²

¹ Graduanda em Medicina na Universidade Federal do Maranhão. paula_phb@yahoo.com.br

² Doutorado em Medicina. Professora Titular da Universidade Federal do Maranhão.
cnsd_ma@uol.com.br

RESUMO

Introdução: O papilomavírus humano é a infecção mais comum em mulheres sexualmente ativas, podendo provocar lesões com potencial de malignização. As comunidades quilombolas são grupos étnico-raciais com maiores dificuldades de acesso aos serviços de saúde se comparado à população geral. **Objetivos:** Analisar os aspectos epidemiológicos da infecção pelo papilomavírus humano (HPV), com ênfase nos hábitos de vida e comportamento sexual de mulheres quilombolas do Maranhão. **Metodologia:** Este estudo de corte transversal foi constituído por 450 mulheres quilombolas que realizaram questionário e coleta do exame citológico. Para análise do HPV foram incluídas 395 mulheres, que realizaram PCR e genotipagem. **Resultados:** A população quilombola estudada foi constituída por 450 mulheres entre 13 e 84 anos. A infecção pelo HPV foi detectada em 12,6% (50/395) das mulheres incluídas. Infecções por tipos de HPV de alto risco foram mais frequentes. Apenas número de parceiros e curetagem demonstraram impacto sobre a infecção pelo HPV. **Conclusões:** O presente estudo fornece uma análise ampliada a respeito do comportamento sexual, hábitos de vida e fatores reprodutivos como fatores de risco para infecção pelo HPV em mulheres quilombolas. Ressalta-se a importância do número de parceiros como fator bem estabelecido e realização de curetagem, achado incomum na literatura.

Palavras-chave: Papilomavírus Humano (HPV). Comportamento Sexual. Fatores Reprodutivos. Mulheres Quilombolas.

ABSTRACT

Background: The human papillomavirus is the most common infection in sexually active women and can cause lesions with malignant potential. Quilombo communities are ethnic and racial groups with difficult access to health services compared to the general population. **Objectives:** Analyze the epidemiological aspects of infection with human papillomavirus (HPV), with emphasis on lifestyle and sexual behavior of quilombola women of Maranhao. **Methods:** This cross-sectional study consisted of 450 women who underwent the questionnaire and collection of Pap smear. For analysis of HPV were included 395 women who underwent PCR and genotyping. **Results:** The quilombo population consisted of 450 women between 13 and 84 years. HPV infection was detected in 12.6% (50/395) of the women included. High-risk types of HPV were more frequent. Only number of sexual partners and previous curettage demonstrated impact on HPV infection. **Conclusions:** This study provides a broader analysis regarding sexual behavior, lifestyle and reproductive factors as risk factors for HPV infection in quilombola women. It emphasizes the importance of the number of partners, a well-established factor, and previous curettage, an uncommon finding in the literature.

Keywords: Human Papillomavirus (HPV). Sexual behavior. Reproductive factors. Quilombola women

1. INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é um dos causadores mais comuns de doenças sexualmente transmissíveis, sendo o agente infeccioso mais prevalente em mulheres jovens entre 14 e 25 anos. É responsável por uma variedade de patologias, embora a infecção apenas pelo HPV seja geralmente assintomática e autolimitada. Essa condição de portadora silente do vírus, pode provocar lesões com potencial de malignização, culminando com o câncer de colo uterino (CCU)¹.

Atualmente o CCU é o terceiro tipo de câncer mais comum entre as mulheres em todo o mundo. Estimam-se aproximadamente 528 mil casos novos anualmente e 266 mil óbitos relacionados a ele, constituindo-se na segunda causa de morte por câncer no mundo e a quarta no Brasil².

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), a estimativa para o ano de 2016 é de aproximadamente 16.340 casos novos de câncer de colo do útero no Brasil, com um risco estimado de 15,85 casos a cada 100 mil mulheres. Excetuando-se os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o primeiro mais incidente na Região Norte (23,97/100 mil). Nas Regiões Centro-Oeste (20,72/100 mil) e Nordeste (19,49/100 mil), ocupa a segunda posição; na Região Sudeste (11,30/100 mil), a terceira; e, na Região Sul (15,17 /100 mil), a quarta posição. No Maranhão, são esperados 970 novos casos e, em São Luís, 230; sendo superado numericamente apenas pelo câncer de mama¹.

Dados indicam o aumento da prevalência de cânceres associados ao melhor nível socioeconômico: mama, próstata, cólon e reto, embora ainda se tenham taxas de incidência elevadas de tumores geralmente associados à pobreza, como colo do útero, pênis, estômago e cavidade oral. Tais prevalências devem ser resultado da exposição diferenciada a fatores ambientais relacionados ao processo de industrialização, como agentes químicos, físicos e biológicos, e das condições de vida, que variam de intensidade em função das desigualdades sociais³.

A maior prevalência de HPV ocorre em mulheres com idade inferior a 25 anos; esta prevalência diminui entre os 45 e 50 anos, mas tende a aumentar após a menopausa⁴. Outros fatores de risco que podem estar relacionados à infecção pelo HPV além do início da atividade sexual precoce são: número de parceiros sexuais, multiparidade, uso contínuo de anticoncepcionais orais e tabagismo^{5,6}.

A infecção persistente pelo HPV é condição necessária para o desenvolvimento das lesões pré-neoplásicas intraepiteliais e do câncer cervical invasivo, embora já tenha sido demonstrado que, por si só, o HPV não é causa suficiente, sendo necessária a associação a outros co-fatores para o desenvolvimento e progressão das lesões intraepiteliais⁷.

Historicamente, a associação entre os vírus do papiloma humano (HPV) e câncer do colo do útero foi sugerida por Harald Zur Hausen em 1974⁸. Isoladamente, o HPV não é capaz de causar o desenvolvimento do câncer, representando um dos múltiplos fatores envolvidos na oncogênese cervical, tal como a amplitude da lesão na cérvix uterina⁹⁻¹⁰.

A história natural evidencia que a infecção por HPV acomete principalmente mulheres jovens, por estarem no início da atividade sexual. Emerge daí a importância, na rede pública de saúde, do trabalho contínuo de educação sexual e prevenção de HPV por equipe multiprofissional, envolvendo oncologistas, ginecologistas, pediatras, hebiatras, imunologistas, dentre outros¹¹.

O câncer do colo do útero está relacionado principalmente à infecção pelos subtipos virais 16 e 18 (70% dos casos), sendo a principal causa de morte por câncer no Maranhão. O diagnóstico biomolecular usado é a reação em cadeia de polimerase (PCR) para detecção do HPV. É de relevância a comparação das estratégias de rastreamento de câncer cervical incorporando diferentes combinações com a citologia, tais como o teste de HPV e genotipagem para HPV¹².

As comunidades quilombolas são grupos étnico-raciais, segundo critérios de auto-atribuição, com trajetória histórica própria, isolamento geográfico dotado de relações territoriais específicas e com presunção de ancestralidade africana, relações monogâmicas, apenas entre membros dos quilombos e resistência à opressão histórica sofrida¹³. Disparidades étnicas e raciais são vistas na incidência do câncer de colo do útero. Mulheres negras não hispânicas e mulheres hispânicas apresentam maiores taxas de incidência e mortalidade do que outros grupos raciais¹⁴. Os dados acerca da saúde da população quilombola são escassos, em especial em relação à prevalência, genótipos e fatores de risco para a infecção pelo HPV.

Portanto, o objetivo desta pesquisa foi determinar a prevalência de HPV em mulheres quilombolas e avaliar fatores de risco associados à infecção pelo vírus,

relacionando-os aos seus hábitos de vida e comportamento sexual, contribuindo para a promoção da saúde e para a referência e contrarreferência oncológica.

2. METODOLOGIA

2.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo transversal de prevalência do câncer do colo do útero e da infecção por HPV em mulheres pertencentes a comunidades quilombolas no estado do Maranhão.

2.3 Área da pesquisa

Analisaram-se amostras em comunidades quilombolas pertencentes às mesorregiões Norte, Leste e Centro do Estado do Maranhão. A coleta ocorreu nos municípios de São José de Ribamar, Presidente Vargas, Viana, São Luís Gonzaga, Central do Maranhão e Alcântara. As comunidades quilombolas estudadas foram Juçatuba (São José de Ribamar); Sapucaia, Sororoca, Boa Hora I, Boa Hora II, Cavianã, Cigana, Estiva dos Cotos, Irmã Dorate, Lagoa Grande, Marajá, Pau D'arco e Fincapé (Presidente Vargas); São Cristóvão, Rua Grande, Rua Linares Pinheiros, Rua Santa Luzia e Rua Principal (Viana); Café Pipira, Monte Cristo, Fazenda Velha, Natal, Vale Verde, Santo Antônio Costa e Antonio Matos (São Luís Gonzaga); São Sebastião (Central do Maranhão) e Mocagituba I, Mogagituba II, Cajueiro, Santo Inácio, Povoado Oitiva, Povoado Castelo, Povoado Raimundo Sú, Novo Belém, Povoado Lisboa, Tubarão e Goiabal (Alcântara).

2.4 População do estudo

A população selecionada para este estudo foi constituída por 161 (cento e sessenta e uma) famílias de quilombolas, abrangendo uma mostra de 450 mulheres, na faixa compreendendo de 12 a 84 anos, no período de março de 2012 a fevereiro de 2013.

Os critérios de inclusão foram: mulheres quilombolas que já tiveram ou têm atividade sexual e procuraram espontaneamente pelo exame de PCCU, serem usuárias do Sistema Único de Saúde dos Municípios do Maranhão, e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Critério de exclusão: mulheres quilombolas hysterectomizadas; aquelas submetidas a cirurgias em colo uterino; as portadoras de déficit mental que prejudicasse o entendimento das respostas para preenchimento do formulário específico. Foram excluídas também as amostras que apresentaram degradação do DNA ou esfregaço cérvico-vaginal considerado insatisfatório.

2.5 Amostra e coleta dos dados

A amostra foi constituída por 450 mulheres quilombolas que realizaram questionário e coleta do exame citológico. Para análise do HPV foram incluídas 395 mulheres, que realizaram PCR e genotipagem.

A coleta das amostras foi realizada entre março de 2012 a fevereiro de 2013. Procedeu-se à entrevista no momento da coleta utilizando-se um questionário epidemiológico estruturado que incluía informações sobre características sociodemográficas, hábitos, história sexual e reprodutiva (Apêndice A).

As mulheres foram submetidas a exame clínico cuidadoso com inspeção dos genitais externos e região perianal. Secreções de ectocérvice e endocérvice foram colhidas para exame citológico realizado através de método convencional. Esse material também foi colocado em uma solução tampão preservadora (Universal Collection Médium Digene Corporation) e utilizado para detecção de DNA-HPV por PCR¹⁵ e genotipagem por meio de hibridização reversa em pontos utilizando o Kit Linear Array HPV Genotyping Test (Roche Molecular Systemas). As amostras foram armazenadas em freezer a -20°C até a extração de DNA, no BioBanco de Tumores e DNA do Maranhão da Universidade Federal do Maranhão.

Os esfregaços citológicos convencionais foram constituídos de raspado ectocervical e endocervical (junção escamocolunar), colhidos com espátula de Ayre e escova endocervical, realizou-se o esfregaço celular em lâmina de vidro, o qual foi fixado com álcool e encaminhado para coloração pela técnica de Papanicolau no Laboratório de Imunologia do Núcleo de Imunologia Básica e Aplicada (NIBA), do Departamento de Patologia (DEPAT) da UFMA. Todos os esfregaços foram submetidos a um rigoroso controle de qualidade adotado pelo referido laboratório realizado através da revisão de todos os esfregaços 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 revisado em 2001¹⁶.

2.6 Análise do HPV

O teste do material para o HPV foi conduzido através do uso da reação em cadeia da polimerase (PCR). A extração do DNA, realizada usando o kit QIAamp DNA Mini Kit de acordo com instrução do fabricante, resultou em amostras que foram submetidas a técnica de PCR/Nested utilizando *primers* específicos para o HPV. Os *primers* eram específicos para a proteína L1 do capsídeo viral. Foram eles: PGMY09/11 e GP+5/+6. Para a reação dos *primers* PGMY09/11 a desnaturação inicial ocorreu por 2 minutos a 95°C seguido por 40 ciclos de desnaturação por 40 segundos a 95°C, 40 segundos de anelamento a 55°C, 40 segundos de extensão a 72°C. A reação consistiu em um volume final de 25 µl contendo 10 pmol de cada primer, 2,5µl de tampão 10X, 0,5µl de cloreto de magnésio a 50 mM, 10 mM dNTP e 0,2 µl de Taq Polimerase Platinum (Invitrogen)¹⁷.

O segundo *round* da reação de PCR Nested foi realizado com os *primers* GP5+/GP6+ onde a desnaturação inicial ocorreu por 4 minutos a 95°C seguida por 45 ciclos de desnaturação por 45 segundos a 95°C for 1 min, anelamento a 40°C por 1 minuto e extensão por 1 minuto a 72°C. A reação consistiu em um volume final de 25 µl contendo 10 pmol de cada *primer*, 2,5µl de tampão 10X, 1,5µl de cloreto de magnésio a 50 mM, 10 mM dNTP e 0,3 µl de Taq Polimerase Platinum (Invitrogen) (15). As reações de PCR foram realizadas no termociclador Biocycler e os produtos de PCR foram purificados com o kit Genelute PCR Clean up kit de acordo com o protocolo do fabricante e posteriormente sequenciados no sequenciador automático MegaBACE 1000 (GE Healthcare, UK).

2.7 Análise estatística

Os dados foram avaliados através do programa estatístico SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos). Inicialmente foram feitas análises exploratórias (descritivas) das variáveis numéricas (idade, idade da menarca e o início da atividade sexual) calculando o máximo, o mínimo, a média e o desvio-padrão. Depois essas variáveis foram avaliadas em relação ao teste de HPV pelo teste t de student independente. Das variáveis categóricas calcularam-se as frequências absolutas e relativas, organizando em tabelas e gráficos. Posteriormente, para comparar as proporções das variáveis categóricas com o teste do HPV e quanto à oncogenicidade, do vírus foi empregado o teste de qui-quadrado

de independência. Para verificação de associação entre as variáveis, empregou-se como estimador de magnitude o *odds ratio* (OR) e seu intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Em todos os testes o nível de significância (α) foi de 5%, ou seja, foi considerando significativo quando $p < 0,05$.

2.8 Aspectos Éticos

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão sob o número 233/2011. Para dar continuidade à pesquisa, a solicitação de prorrogação da vigência do projeto foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão, sob o parecer 785.413/2014 (Anexo A). Para o desenvolvimento do projeto, as mulheres incluídas assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares) (APÊNDICE B).

3. RESULTADOS

Foram incluídas 450 mulheres no estudo, sendo 27,3% (123/450) com idade inferior a 30 anos; 23,3% (105/450) com idade entre 31 e 40 anos; 20,9% (94/450) com idade entre 41 e 50 anos; 19,0% (86/450) com idade entre 51 e 60 anos e 9,5% (43/450), idade superior a 60 anos. Quanto à raça, mulheres brancas corresponderam a 6,0% (27/450), pardas 48,2% (217/450) e negras 32,9% (148/450). Quanto à profissão, 58,4% (263/450) eram lavradoras. Quanto ao estado civil, 42,4% (191/450) eram mulheres casadas. Em relação à escolaridade, mulheres que cursaram o ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo, ensino médio completo representaram, respectivamente, 40,2% (181/450), 10,0% (45/450) e 18,2% (82/450) dos casos. Mulheres analfabetas corresponderam a 14,9% (67/450) do total dos casos. A maioria das mulheres era oriunda do quilombo Juçatuba, município de São José de Ribamar (Tabela 1).

Tabela 1. Características sociodemográficas de mulheres quilombolas

Variável	n	%
Faixa etária		
Até 30 anos	123	27,3
31 a 40 anos	105	23,3
41 a 50 anos	94	20,9
51 a 60 anos	86	19,0
61 anos ou mais	42	9,5
Raça		
Branca	27	6,0
Negra	148	32,9
Parda	217	48,2
Não declarado	58	12,9
Profissão		
Agente de saúde	3	0,7
Lavradora	263	58,4
Aposentada	19	4,2
Dona de Casa	47	10,5
Outras	118	26,2
Estado Civil		
Casada	191	42,4
Solteira	127	28,2
União consensual	83	18,4
Outras	49	11,0
Escolaridade		
Analfabeta	67	14,9
Ensino fundamental completo	45	10,0
Ensino fundamental incompleto	181	40,2
Ensino médio completo	82	18,2
Outros	75	16,7
Quilombo		
Juçatuba	101	22,4
São Sebastião	49	10,9
Outros	300	66,7
Municípios		
Alcântara	98	21,8
Caxias	58	12,9
Central do Maranhão	50	11,1
Presidente Vargas	63	14,0
São José de Ribamar	101	22,4
São Luis Gonzaga	54	12,0
Viana	26	5,8

A Tabela 2 mostra as características sexuais, comportamentais, hábitos de vida das mulheres quilombolas, sendo mais prevalentes mulheres que iniciaram atividade sexual acima de 15 anos (65,1%; 293/450); com mais de um parceiro sexual (55,5%; 250/450), com frequência sexual de mais de 1 coito por semana (88,2%; 397/450), parceiro sem queixas genitais (90,4%; 407/450) com idade da menarca até 15 anos (78,2%; 352/450); sem sinais de DST (89,3% 402/450); parceiro sem história de DST (89,5%; 403/450) sem uso de pílula contraceptiva (95,8%; 431/450); que não estavam na menopausa (70,2%; 316/450), que não sangraram após o sexo (93,1%; 419/450), que não fumavam (91,5%; 412/450) e não consumiam álcool (66,7%; 300/450). Constatou-se ainda, que 86,4% fizeram exame preventivo e que a maioria das mulheres não utilizava dispositivo intrauterino (DIU) nem hormonioterapia.

Tabela 2. Características sexuais, comportamentais e hábitos de vida de mulheres quilombolas

Variáveis	n	%
Início da atividade sexual		
≤ 15 anos	157	34,9
> 15 anos	293	65,1
Número de parceiros		
Um	200	44,5
Mais de um	250	55,5
Número de coitos por semana		
Um	53	11,8
Mais de um	397	88,2
Idade da Menarca		
≤ 15 anos	352	78,2
> 15 anos	98	21,8
Parceiro com queixa genital		
Sim	43	9,6
Não	407	90,4
Sinais de DST		
Não	402	89,3
Sim	48	10,7
Parceiro com história de DST		
Sim	47	10,5
Não	403	89,5
Uso de contraceptivo		
Sim	19	4,2
Não	431	95,8
Menopausa		
Sim	134	29,8
Não	316	70,2
Realização de exame Papanicolau		
Não	61	13,6
Sim	389	86,4
Uso de DIU		
Não	449	99,8
Sim	1	0,2
Hormonioterapia		
Não	447	99,3
Sim	3	0,7
Sangra após o sexo		
Não	419	93,1
Sim	31	6,9
Etilista		
Sim	150	33,3
Não	300	66,7
Tabagista		
Sim	38	8,5
Não	412	91,5

A Tabela 3 mostra os antecedentes gineco-obstétricos. Das mulheres avaliadas, a maioria teve mais de uma gestação (83,1%; 374/450), mais de 3 partos vaginais (46,7%; 210/450). Não realizaram parto cesariana (74,2%; 334/450), nunca tiveram aborto (77,8%; 350/450) e nunca realizaram curetagem (92,0%; 414/450).

Tabela 3. Antecedentes gineco-obstétricos de mulheres quilombolas

Variáveis	n	%
Número de gestações		
Até uma	76	16,9
Mais de uma	374	83,1
Partos vaginais		
Nenhum	72	16,0
≤ 3	168	37,3
> 3	210	46,7
Cesarianas		
Nenhuma	334	74,2
Uma	55	12,2
Mais de uma	61	13,6
Aborto		
Nenhum	350	77,8
1 ou mais	100	22,2
Realização de curetagem		
Não	414	92,0
Sim	36	8,0

A Tabela 4 descreve os antecedentes pessoais e familiares de desordens sistêmicas. Em relação aos antecedentes pessoais, 2,8% (8/450) apresentaram história de DST, 5,1% (23/450) apresentaram história de diabetes, 10,7% (48/450) apresentaram história de hipertensão e 0,5% (2/450) apresentaram história de câncer. Em relação à história familiar, 16,7% (75/450) apresentaram história de diabetes, 26,5% (119/450) apresentaram história de hipertensão e 12,2% (55/450) apresentaram história de câncer.

Tabela 4. Antecedentes pessoais e familiares de mulheres quilombolas

Variáveis	n	%
Antecedente pessoal de DST		
Sim	08	2,8
Não	442	98,2
Antecedente pessoal de diabetes		
Sim	23	5,1
Não	427	94,9
Antecedente pessoal de hipertensão		
Sim	48	10,7
Não	402	89,3
Antecedente pessoal de câncer		
Sim	02	0,5
Não	448	99,5
História familiar de diabetes		
Sim	75	16,7
Não	375	83,3
História familiar de hipertensão		
Sim	119	26,5
Não	331	73,5
História familiar de câncer		
Sim	55	12,2
Não	395	87,8

Em relação à prevalência do HPV, foram analisadas 395 mulheres quilombolas. Das 395 pacientes, 50 apresentaram positivo para algum tipo de HPV, com idade média de 41.3, com DP \pm 14,5 para as mulheres com HPV negativo e média de idade 40.6 para HPV positivo com DP \pm 14.0. Em relação idade da menarca, a média foi de 13.0 anos para HPV negativo, DP \pm 1.5 e 12.8 anos para HPV positivo, DP \pm 1.5. Para o início da atividade sexual foi observado 16.7 anos, DP \pm 3.1 para HPV negativo e 16.3 anos, DP \pm 2,9 para HPV positivo.

Algumas mulheres apresentaram infecções múltiplas pelo HPV, mais frequentes com HPV 68, totalizando 72 tipos de HPV nas mulheres positivas para HPV, sendo 50 (69,4%) de alto risco oncogênico.

A Tabela 5 descreve a associação entre as variáveis comportamentais, hábitos de vida e história sexual e a positividade para o HPV na análise univariada dos fatores preditores para a infecção viral. Apenas número de parceiros teve associação significativa com a positividade para o HPV ($p=0,02$). As variáveis analisadas (faixa etária, escolaridade, estado civil e raça) não mostraram associação significativa com a positividade para HPV.

Tabela 5. Análise univariada de fatores comportamentais, hábitos de vida e história sexual associados à infecção pelo HPV em mulheres quilombolas.

Variáveis	Detecção do HPV		p
	Negativo n (%)	Positivo n (%)	
Início da atividade sexual			
≤ 15 anos	126 (82,9)	26 (17,1)	0,97
> 15 anos	219 (90,1)	24 (9,9)	
Número de parceiros			
Um	158 (88,2)	21 (11,8)	0,02
Mais de um	187 (86,5)	29 (13,5)	
Número de coitos por semana			
Um	34 (64,1)	19 (35,9)	0,05
Mais de um	311 (90,9)	31 (8,1)	
Idade da menarca			
≤ 15 anos	141 (87,0)	21 (13,0)	0,22
> 15 anos	204 (87,5)	29 (12,5)	
Parceiro com queixa genital			
Sim	36 (83,7)	7 (16,3)	0,94
Não	209 (82,9)	43 (17,1)	
Sinais de DST			
Não	234 (84,1)	44 (14,9)	0,56
Sim	111 (94,8)	6 (5,2)	
Parceiro com história de DST			
Sim	33 (70,2)	14 (29,8)	0,98
Não	312 (89,6)	36 (10,4)	
Uso de contraceptivo			
Sim	53 (75,7)	17 (24,3)	0,47
Não	292 (89,8)	33 (10,2)	
Realização de Papanicolau			
Não	49 (89,4)	9 (15,6)	0,17
Sim	296 (87,8)	41 (12,2)	
Menopausa			
Sim	99 (73,8)	35 (26,2)	0,95
Não	246 (94,2)	15 (5,8)	
Uso de DIU			
Sim	1 (100,0)	0 (0,00)	0,99
Não	344 (87,3)	50 (12,7)	
Hormonioterapia			
Sim	2 (66,7)	1 (33,3)	0,99
Não	343 (87,5)	49 (12,5)	
Sangra após o sexo			
Sim	25 (80,6)	8 (19,4)	0,95
Não	322 (88,4)	42 (11,6)	
Etilista			
Sim	127 (87,6)	18 (12,4)	0,99
Não	218 (87,2)	32 (12,8)	
Tabagista			
Sim	25 (78,1)	7 (21,9)	0,98
Não	320 (88,1)	43 (11,9)	

A Tabela 6 descreve a associação entre os antecedentes gineco-obstétricos e a positividade para o HPV na análise univariada dos fatores preditores para a infecção viral. Dentre as variáveis analisadas (número de gestações, partos vaginais, cesarianas, abortos e curetagem) houve associação significativa com a positividade para HPV apenas em relação à curetagem ($p=0,01$).

Tabela 6. Análise univariada de antecedentes gineco-obstétricos associados à infecção pelo HPV em mulheres quilombolas.

Variáveis comportamentais	Detecção do HPV		p
	Negativo n (%)	Positivo n (%)	
Número de gestações			
Até uma	63 (91,3)	6 (8,7)	0,32
Mais de uma	282 (86,5)	44 (13,5)	
Partos vaginais			
Nenhum	54 (75,0)	18 (25,0)	0,69
≤ 3	111 (89,5)	13 (10,5)	
> 3	180 (90,4)	19 (8,6)	
Cesarianas			
Nenhuma	278 (99,6)	1 (0,4)	0,92
Uma	34 (61,8)	21 (38,2)	
Mais de uma	32 (52,4)	29 (47,6)	
Curetagem			
Sim	24 (75,0)	12(25,0)	0,01
Não	321 (89,4)	38 (10,6)	
Aborto			
Não	291 (98,6)	4 (1,4)	0,75
Sim	54 (54,0)	46 (46,0)	

4. DISCUSSÃO

Foram incluídas no estudo 450 mulheres, das quais 50,6% tinham menos de 40 anos. A maioria era casada ou em união estável (60,8%), de raça/cor autodeclarada negra ou parda (81%), com baixa ou nenhuma escolaridade (55,1%). Em relação às características sexuais, comportamentais e hábitos de vida de mulheres quilombolas, predominaram mulheres que iniciaram atividade sexual acima de 15 anos, com mais de um parceiro sexual, com frequência sexual de mais de 1 coito por semana, parceiro sem queixas genitais, com idade da menarca até 15 anos, sem sinais de DST, parceiro sem história de DST, sem uso de pílula contraceptiva, que não estavam na menopausa, que não sangraram após o sexo,

que não fumavam e não consumiam álcool. Constatou-se ainda que 86,4% fizeram exame preventivo e que a maioria das mulheres não utilizava dispositivo intrauterino (DIU) nem hormonioterapia.

Estudo realizado na Grécia por Agorastos *et al* (2015)¹⁸, analisando 4009 mulheres encontrou que a idade média de 39,9 ± 9,01 anos, a maioria estava em idade reprodutiva, 80% tinham menos de 30 anos de idade e 13,8% estavam na pós-menopausa. A maioria das mulheres tinha realizado exame colpocitológico e 77% eram fumantes, alguns achados concordantes e outros discordantes dos descritos no presente estudo. Trabalho realizado por Akarolo-Anthony *et al* (2014)¹⁹ analisando mulheres nigerianas encontrou idade média de 38 anos, média de 3 parceiros sexuais, a maioria com ensino médio completo, casadas, que não usavam contraceptivos orais, que não usavam preservativo, concordando com os achados descritos neste estudo.

Estudo realizado nos Estados Unidos com índias americanas²⁰ apontou que a maioria das mulheres iniciou atividade sexual entre 11 e 16 anos, tinha entre 2 a 5 parceiros e não consumia álcool, dados observados neste estudo. Estudo realizado por Jahdi *et al* (2013)²⁰ identificou que a maioria das mulheres tinha 1 ou menos coitos por semana e não utilizava contraceptivos.

Em relação aos antecedentes gineco-obstétricos, a maioria das mulheres teve mais de uma gestação, mais de 3 partos vaginais, nunca realizou cesariana, nunca teve aborto e nunca realizou curetagem.

Estudo realizado no Irã²¹ com 210 mulheres observou que a maioria não possuía história de gravidez e parto, nunca havia realizado cesariana, nem abortamento.

Quanto aos antecedentes pessoais e familiares de desordens sistêmicas, 2,8% apresentaram história de DST, 5,1% apresentaram história de diabetes, 10,7% apresentaram história de hipertensão e 0,5% apresentaram história de câncer. Em relação à história familiar, 16,7% apresentaram história de diabetes, 26,5% apresentaram história de hipertensão e 12,2% apresentaram história de câncer.

A prevalência global de infecção pelo HPV em mulheres quilombolas foi de 12,6% (50/395), com predominância dos HPVs de alto risco. Algumas mulheres apresentaram infecções múltiplas pelo HPV, mais frequentes com HPV 68, totalizando 72 tipos de HPV nas mulheres positivas para HPV, sendo 50 (69,4%) de

alto risco oncogênico. Estudo realizado na Nigéria¹⁹ encontrou prevalência de 37% de infecção pelo HPV, com predomínio de infecções múltiplas. Estudo realizado em Fiji²² com 1244 mulheres encontrou prevalência de 24%, discordando do encontrado no presente estudo.

A Tabela 5 descreve a associação entre as variáveis comportamentais, hábitos de vida e história sexual e a positividade para o HPV na análise univariada dos fatores preditores para a infecção viral. Apenas número de parceiros demonstrou associação significativa com a positividade para o HPV ($p=0,02$). As variáveis analisadas (faixa etária, escolaridade, estado civil e raça) não mostraram associação significativa com a positividade para HPV.

A Tabela 6 descreve a associação entre os antecedentes gineco-obstétricos e a positividade para o HPV na análise univariada dos fatores preditores para a infecção viral. Dentre as variáveis analisadas (número de gestações, partos vaginais, cesarianas, abortos e curetagem), houve associação significativa com a positividade para HPV apenas em relação à curetagem ($p=0,01$).

A infecção pelo HPV é a doença sexualmente transmissível mais comum²³. De acordo com a literatura, os fatores de risco para infecção são comportamento sexual, incluindo início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais e co-infecção com HIV²⁴. Vários estudos epidemiológicos têm relacionado a atividade sexual e a infecção pelo HPV, bem como o número de parceiros sexuais com um maior risco de aquisição da infecção pelo HPV. Para mulheres, a atividade sexual dos parceiros também é um importante fator de risco²⁵. Em relação aos fatores reprodutivos, a literatura tem resultados conflitantes acerca da associação com positividade de infecção pelo HPV⁶.

Panisset e Fonseca (2009)²⁶ afirmam que as adolescentes possuem o colo uterino, na maioria das vezes, apresentando ectopia e zona de transformação imatura. No período reprodutivo, apenas 20% das mulheres apresentarão tais alterações. Essa eversão expõe a mucosa glandular, que acaba sofrendo agressão tanto do pH ácido vaginal, quanto de microrganismos e/ou traumas, o que pode levar ao desenvolvimento de processos inflamatórios crônicos na cérvix uterina. Essas alterações se constituem em fator de risco para infecção pelo HPV uma das mais comuns

Evidências acerca do comportamento sexual como fator de risco para infecção pelo HPV são inconsistentes. Apesar de baixo nível de escolaridade, grande número de gestações e história de DSTs estarem associadas à infecção pelo HPV²⁷⁻²⁸, tais associações não foram observadas em nosso estudo. Idade de início de intercurso sexual também tem sido associada com infecção pelo HPV de forma inconsistente e também não apresentou associação estatisticamente significativa em nosso estudo. Em relação ao número de parceiros, a literatura descreve que a infecção pelo HPV é mais comum em mulheres jovens e com múltiplos parceiros²⁴, achados correspondentes com o presente estudo.

Estudo realizado por Akarolo-Anthony *et al* (2014)¹⁹ encontrou associação estatisticamente significativa com idade, estado civil, idade de início da atividade sexual, número de parceiros sexuais e uso de contraceptivos. No presente estudo, apenas o número de parceiros sexuais foi estatisticamente significativo com a presença de HPV.

Em um estudo realizado na Índia, o risco para infecção pelo HPV foi maior em mulheres casadas e com paridade maior que quatro²⁹. Estudo realizado por Foliaki *et al* (2014)²² encontrou associação estatisticamente significativa apenas com estado civil. Tabagismo, idade de início de intercurso sexual, número de gestações e uso de contraceptivos hormonais não apresentaram associação estatisticamente significativa com a presença de HPV, concordando com os achados descritos nesse estudo.

Estudo realizado no Irã por Jahdi *et al* (2013)²¹ encontrou associação entre número de gestações, número de coitos por semana e ausência de uso de contraceptivos com infecção pelo HPV. Estudos realizados por Sukvirach *et al* (2003)³¹ e Khan *et al* (2009)³² não encontraram associação entre paridade e infecção pelo HPV, concordando com os achados desse estudo.

Estudo realizado por Bell *et al* (2011)²⁰, estudando mulheres indígenas encontrou associação entre mulheres jovens, menor nível socioeconômico, alta paridade com infecção, início precoce da atividade sexual, maior número de parceiros sexuais e infecção pelo HPV, achados não encontrados no presente estudo, com exceção de número de parceiros sexuais. Estudo realizado por Santos Filho *et al* (2016)³³ com mulheres de Alagoas encontrou associação entre múltiplos parceiros sexuais e infecção pelo HPV, achado também encontrado nesse estudo.

Em relação à curetagem, o presente estudo encontrou associação estatisticamente significativa entre a realização desse procedimento e infecção pelo HPV, dado não encontrado na literatura. Segundo Catarino *et al* (2016)³⁴, a curetagem pode ser utilizada como alternativa terapêutica para lesões intraepiteliais associadas ao HPV.

O presente estudo fornece uma análise ampliada a respeito do comportamento sexual, hábitos de vida e fatores reprodutivos como fatores de risco para infecção pelo HPV em mulheres quilombolas. Ressalta-se a importância do número de parceiros como fator bem estabelecido e realização de curetagem, achado incomum na literatura.

Acredita-se que os resultados obtidos neste estudo podem contribuir para a melhoria da atenção à saúde de mulheres quilombolas do estado do Maranhão, tendo em vista as singularidades do grupo estudado, influenciando a sua adesão permanente às estratégias de rastreamento, bem como estimular mudanças de comportamento e estilo de vida considerados de risco para o HPV.

5. CONCLUSÕES

- A população quilombola estudada foi constituída por 450 mulheres entre 13 e 84 anos, a maioria com ensino fundamental completo/incompleto (50,2%), provenientes de Alcântara e São José de Ribamar (25,6% cada), casadas ou em união consensual (60,8%), pardas/negras (81,1%), que iniciaram a atividade sexual após os 15 anos de idade (65,5%), tiveram mais de um parceiro sexual (55,5%), com idade da menarca acima dos doze anos (59,0%), tiveram mais de uma gestação (83,1%), não apresentaram sinais de DST (84,1%), não faziam uso de anticoncepcionais (82,3), não fumavam (88,1%) e não faziam uso de bebidas alcoólicas (87,2%);
- Em relação aos antecedentes gineco-obstétricos, a maioria das mulheres teve mais de uma gestação, mais de 3 partos vaginais, nunca realizou cesariana, nunca teve aborto e nunca realizou curetagem.
- Quanto aos antecedentes pessoais e familiares de desordens sistêmicas, 2,8% apresentaram história de DST, 5,1% apresentaram história de diabetes, 10,7% apresentaram história de hipertensão e 0,5% apresentaram história de

câncer. Em relação à história familiar, 16,7% apresentaram história de diabetes, 26,5% apresentaram história de hipertensão e 12,2% apresentaram história de câncer;

- Apenas número de parceiros associação significativa com a positividade para o HPV ($p=0,02$). As variáveis analisadas (faixa etária, escolaridade, estado civil e raça) não mostraram associação significativa com a positividade para HPV;
- O estudo demonstrou associação significativa entre curetagem e infecção pelo HPV, dado não encontrado na literatura.

Agradecimentos

À minha orientadora, Profa. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento. Às mulheres quilombolas que aceitaram participar deste estudo. À FAPEMA/SES/MA/CNPq, edital nº 012/2009 pelo financiamento concedido. Ao Núcleo de Imunologia Básica e Aplicada da Universidade Federal do Maranhão pela revisão das lâminas dos exames citológicos e ao BioBanco de Tumores e DNA do Maranhão pela realização dos testes de biologia molecular.

Fontes de Financiamento

O financiamento para esta pesquisa foi obtido através do Projeto 01363/09 – FAPEMA Edital MS/CNPq/FAPEMA Nº 012/2009, Programa Pesquisa para o SUS: Gestão compartilhada em saúde – PPSUS.

Conflito de Interesses

Não houve conflito de interesses (econômicos, pessoais, científicos, assistenciais, educacionais, religiosos e sociais) interferindo nos resultados da pesquisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015
2. World Health Organization (WHO) – Globocan 2012. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2015.
3. Tran LT, Tran LT, Bui TC, Le DT, Nyitray AG, Markham CM. Risk factors for high-risk and multi-type Human Papillomavirus infections among women in Ho Chi Minh City, Vietnam: a cross-sectional study. *BMC Womens Health*. 2015 Dec;15:172.
4. Fernandes JV, Meissner RV, Carvalho MGF, *et al*. Prevalence of HPV infection by cervical status in Brazil. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2009; 105: 21-24.
5. Ragin CC, Watt A, Markovic N, *et al*. Comparisons of high-risk cervical HPV infections in Caribbean and US populations. *Infectious Agents and Cancer* 2008; 4(1): 1-7.
6. Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJF, *et al*. Reproductive Factors, Oral Contraceptive Use, and Human Papillomavirus Infection: Pooled Analysis of the IARC Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2006; 15(11): 2148-2153.
7. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, De Sanjose S, Bruni L, *et al*. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008; 26 Suppl 1: K1–16.
8. Zur-Hausen, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(5):342-50.
9. Behbakht, K.; Friedman, J.; Heimler, I; Aroutcheva, J. S.; Faro, S. Role of the vaginal microbiological ecosystem and cytokine profile in the promotion of cervical dysplasia: a case-control study. *Infections diseases in obstetrics and gynecology*, New York, v. 10, p. 181-86, 2002.
10. Camara G. N., Cerqueira D. M., Oliveira A. P., Silva E. O.; Carvalho L. G.; Martins C. R. Prevalence of human papillomavirus types in women with pre-neoplastic and neoplastic cervical lesions in the Federal District of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003 Oct;98(7):879-83.
11. Lessa, G. Educação sexual nas escolas: Projeto dê sinal verde à vida. Núcleo de Oncologia da Bahia, v. 8, n. 1, 2008. Disponível em: <<http://www.nucleodeoncologia.com.br/novidades/eventos/?item=o-nucleo-vai-as-escolas-educacao-sexual-e-prevencao-do-hpv>>. Acesso em: 23 mai. 2016.
12. Hagemann AR, Wilkinson-Ryan I, Kuroki IM, Squires K. Discussion: Comparison of cervical cancer screening strategies', by Cox *et al*. *Am J Obstet Gynecol*. 2013.

13. Cardoso LFC. Sobre imagens e quilombos: notas a respeito da construção da percepção acerca das comunidades quilombolas. R. Est. Pesq. Educ. 2010;12(1):11-20.
14. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2006 incidence and mortality web-based report. 2010. Retrieved from <http://www.cdc.gov/uscs>.
15. Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, Heeler CM, Coutlée F, Hildesheim A, Schiffman MH, Scott DR, Apple RJ. Improved amplification of genital human papillomaviruses. J Clin Microbiol. 2000; 38:357-361.
16. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'connor D, Prey M, *et al.* The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002 Apr 24;287(16):2114-9.
17. Coutlée, F., Gravitt, P., Kornegay, J., Hankins, C., Richardson, H., Lapointe, N., Voyer, H., Franco, E. Use of PGM1 Primers in L1 Consensus PCR Improves Detection of Human Papillomavirus DNA in Genital Samples. Journal of Clinical Microbiology, 2002, p. 902–907.
18. Agorastos T, Chatzistamatiou K, Katsamagkas T, *et al.* Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. PLoS One. 2015 Mar 20;10(3):e0119755.
19. Akarolo-Anthony SN, Famooto AO, Dareng EO, *et al.* Age-specific prevalence of human papilloma virus infection among Nigerian women. BMC Public Health 2014, 14:656.
20. Bell MC, Schmidt-Grimminger D, Jacobsen C, Chauhan SC, Maher DM, Buchwald DS. Risk Factors for HPV Infection among American Indian and White Women in the Northern Plains. Gynecologic oncology. 2011;121(3):532-536.
21. Jahdi F, Khademi K, Khoel EM, *et al.* Reproductive Factors Associated to Human Papillomavirus Infection in Iranian Woman. Journal of Family and Reproductive Health. 2013;7(3): 145-149.
22. Foliaki S, Brewer N, Pearce N, Snijders PJ, Meijer CJ, Waqatakirewa L, Clifford GM, Franceschi S. Prevalence of HPV infection and other risk factors in a Fijian population. Infect Agent Cancer. 2014;9:14.
23. Sreedevi A, Javed R, Dinesh A. Epidemiology of cervical cancer with special focus on India. International Journal of Women's Health 2015;7 405–414.
24. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human Papilloma Viruses. Vol. 90. Lyon: International agency for research on cancer; 2006.
25. Maggino T, Casadei D, Panontin E, Fadda E, Zampieri MC, Dona MA, *et al.* Impact of an HPV diagnosis on the quality of life in young women. Gynecologic Oncology 2007; 107: S175- 79.
26. Panisset K, Fonseca V. Patologia cervical na gestante adolescente. Adolescência e Saúde. 2009;6(4):33-40.

27. Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Munoz N, Herrero R, Franceschi S, *et al.* Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(5):303–15.
28. Veldhuijzen NJ, Snijders PJ, Reiss P, Meijer CJ, van de Wijgert JH. Factors affecting transmission of mucosal human papillomavirus. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(12):862–74.
29. Nielsen A, Kjaer SK, Munk C, Iftner T. Type-specific HPV infection and multiple HPV types: prevalence and risk factor profile in nearly 12,000 younger and older Danish women. *Sex Transm Dis.* 2008;35(3):276–82.
30. Dutta S, Begum R, Mazumder Indra D, *et al.* Prevalence of human papillomavirus in women without cervical cancer: a population-based study in Eastern India. *Int J Gynecol Pathol.* 2012;31(2):178–183.
31. Sukvirach S, Smith JS, Tunsakul S, Munoz N, Kesararat V, Opatatian O, *et al.* Population-Based Human Papillomavirus Prevalence in Lampang and Songkla, Thailand. *The Journal of Infectious Diseases* 2003; 187:1246- 56.
32. Kahn JA, Shikary T, Bernstein DI, Jin Y, Zimet GD, Rosenthal SL. Epidemiology and risk factors for human papillomavirus infection in a diverse sample of low-income young women. *Journal of Clinical Virology* 2009; 46: 107- 11.
33. Santos Filho MV, Gurgel AP, Lobo CD. Prevalence of human papillomavirus (HPV), distribution of HPV types, and risk factors for infection in HPV-positive women. *Genet Mol Res.* 2016 Jul 14;15(2).
34. Catarino R, Vassilakos P, Tebeu PM, *et al.* Risk factors associated with human papillomavirus prevalence and cervical neoplasia among Cameroonian women. *Cancer Epidemiol.* 2016 Feb;40:60-6.

APÊNDICE A - Ficha Protocolo

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO ADULTO E DA CRIANÇA

FICHA PROTOCOLO

PROJETO: CÂNCER DE COLO DO ÚTERO: Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres Quilombolas, Aceitabilidade da Vacina e sua Aplicabilidade para o SUS.

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____
Endereço atual: _____
Cidade: _____ Estado: _____
Endereço anterior: _____
Cidade: _____
Idade: _____ Ocupação: _____ Grau de instrução: _____
Procedência: _____

A rural B urbano

ANTECEDENTES PESSOAIS

1- Sexarca

A 12 a 15 anos B 16 a 19 anos.....C acima de 20 anos

2- N° de parceiro

A único B além de dois.....

3- Frequência de relações sexuais A 01/semana B duas ou mais/semana

4- DSTs

A sim B não.....

5- Gestação

A 01 B 02 ou mais

6 - Idade da 1° gestação

A 12 a 15 anos B 16 a 19 anos

7- CONTRACEPTIVOS

A sim B não

8- PARTOS

A eutócicos B Cesáreos

9- ABORTAMENTO

A sim B não

10- CURETAGEM

A sim B não

11- TABAGISMO

A sim B não

12- INGESTA DE BEBIDA ALCOÓLICA

A sim B não

13- Prurido

A sim B não

14- Leucorréia

A sim B não

15- Ardência

A sim B não

16- Dispareunia

A sim B não

17- Sinusorragia

A sim B não

18- OCORRÊNCIA DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL

A sim B não

AVALIAÇÃO GINECOLÓGICA:

19- LESÕES VULVARES

A sim B não

20- LESÕES VAGINAS

A sim B não

CITOPATOLOGIA ONCÓTICA (MS)

21- CITOPATOLOGIA

A- inflamatório

B - lesões intraepiteliais de baixo grau e HPV

C - lesões intraepiteliais de alto grau

D - carcinoma *in situ*

E - carcinoma microinvasor

F - carcinoma invasor

22 - ELISA P/ TESTE DE HIV

A positivo B negativo

GENOTIPAGEM POR PCR

A positivo B negativo

CRITÉRIOS NÃO INCLUSÃO

∂ Gravidez

∞ Histerectomia

• SIDA

≈ Doenças com corticoterapia prolongada

÷ Idade abaixo de 15 anos e acima de 19 anos

≠ Neoplasia maligna

Σ Transplante renal

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO ADULTO E DA CRIANÇA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está convidado (a) a participar, como voluntária, em uma pesquisa: **“CÂNCER DE COLO DO ÚTERO: Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres Quilombolas, Aceitabilidade da Vacina e sua Aplicabilidade para o SUS”**. Com o objetivo de Analisar a o câncer de colo do útero, a infecção por Papilomavírus humano (HPV) em mulheres quilombolas, a aceitabilidade da vacina e sua aplicabilidade no Sistema Único de Saúde (SUS). No caso de você concordar em participar, favor assinar ao final deste documento. Você receberá uma cópia deste termo assinada em duas vias por você e pelo pesquisador responsável onde há o telefone e endereço do pesquisador (a) principal, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação antes e durante a pesquisa. Sua participação não é obrigatória, e, a qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento sem nenhuma penalização e interrupção do seu acompanhamento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador (a) ou com a Instituição. **Local de Execução:** Universidade Federal do Maranhão – UFMA – Núcleo de Imunologia Básica e Aplicada– NIBA - Avenida dos Portugueses, 1966, Bacanga, Prédio do CCBS, Bloco 3, Sala 3A. Tel: 3272-8535, São Luís –MA. **Critério de Inclusão dos Indivíduos:** Eu poderei ser incluída nesta pesquisa se atender aos seguintes critérios: ser afro descendente, pertencer a uma das comunidades quilombolas em estudo e possuir faixa etária entre 12 a 59 anos. **Critério de Exclusão:** Mulheres HIV positivas, diabéticas, com uso de imunossupressores, não ser afro descendente, não pertencer a uma das comunidades quilombolas em estudo e se negar a participar do estudo. **Critérios de Acompanhamento e Assistência como responsáveis:** As mulheres selecionadas serão acompanhadas por médica, bem como pelos demais investigadores, citados no item 4, sendo estes responsáveis pela tomada de decisões pertinentes, durante toda a fase de execução do projeto. **Descrição do Estudo:** Trata-se de um estudo transversal de prevalência do câncer do colo do útero e da infecção por HPV em mulheres quilombolas no município de Codó-MA, região dos Cocais, em mulheres na faixa etária de 12 a 59 anos. Realizar-se-á um estudo prospectivo, descritivo e analítico para pesquisa do câncer de colo do útero, da infecção por HPV e da aceitabilidade da vacina em 400 mulheres na faixa etária entre 12 a 59 anos, no período de março de 2010 a fevereiro 2012. As mulheres serão atendidas pela equipe do projeto de pesquisa da Universidade Federal do Maranhão no Posto de Saúde da Estratégia de Saúde da Família existente nas comunidades quilombolas de Codó. (ANEXO 1 e 2). A população acima descrita será examinada com a finalidade de detectar resultados de citologia oncológica com lesões precursoras de baixo e alto grau e comparar com a análise por colposcopia, biópsia da cérvix

uterina (exame restrito àquelas, com efeito, citopático compatível com HPV). O material coletado será encaminhado para o laboratório do NIBA. As neoplasias malignas do colo de útero detectadas nesta pesquisa serão estadiadas pelo Sistema de TNM da União Internacional de Combate ao Câncer (UICC) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004). **Benefícios para o Indivíduo:** Eu poderei conhecer melhor meu estado de saúde, bem como a existência de infecção pelo vírus HPV. Haverá um grande benefício para a promoção da minha saúde. Caso detectado alguma lesão, poderei tratar precocemente e obter maior chance de cura. **Riscos para o Indivíduo:** O estudo não oferece riscos. Os desconfortos são aqueles associados à coleta do exame citopatológico para rastreamento de neoplasia e infecção pelo HPV. Em raras ocasiões, pode haver sangramento durante a coleta. Os materiais utilizados para esses procedimentos serão estéreis e/ou descartáveis.

11. Alternativa para o Estudo: não se aplica.

12. Exclusão dos Indivíduos: Eu poderei ser excluída do projeto se não conseguir completar os requisitos de cada etapa.

13. Direitos dos Indivíduos para recusar-se a participar ou retirar-se do estudo: Eu entendo que minha participação no projeto é voluntária e posso recusar-me a participar ou posso interromper minha participação em qualquer hora, sem penalização.

14. Direitos dos indivíduos quanto à privacidade: Eu concordo com a publicação dos dados obtidos, desde que preservado o meu nome. Estou ciente que haverá total proteção à minha participação. Concordo ainda que os resultados poderão estar disponíveis para a Agência Financiadora da Pesquisa, observando a privacidade do meu nome.

15. Publicação das Informações: As informações coletadas referentes ao projeto estarão disponíveis para a Equipe envolvida na pesquisa e para a Agência Financiadora. Poderão ser publicados de acordo com o item 14.

16. Informação Financeira: Minha participação neste estudo não implica em contrato de trabalho. Eu não receberei nenhuma compensação financeira para participar do estudo.

17. Dano à Saúde: Fui comunicada que qualquer ocorrência que não seja decorrente do estudo e surja durante o estudo, deverá ser tratada por conta própria, ou seja, o estudo que participo não assume nenhum compromisso no tratamento de outras enfermidades. Nestes casos, deverei comunicar à equipe do projeto todas as informações referentes à enfermidade e o seu tratamento. Se existe alguma intercorrência decorrente da pesquisa comunicarei ao investigador principal no telefone: (098) 8189-0191, em qualquer horário do dia ou da noite.

18. Assinaturas: O estudo foi discutido comigo e todas as questões foram respondidas. Eu entendo que perguntas adicionais relacionadas ao estudo devem ser dirigidas aos investigadores relacionados acima. Eu entendo que se tiver dúvidas sobre direitos dos voluntários, posso contatar o Comitê de Ética da Universidade Federal do Maranhão. Eu concordo com os termos acima e acuso o recebimento de uma cópia desse consentimento.

Pesquisador Responsável

Voluntária

**PARA QUAISQUER INFORMAÇÕES, POR FAVOR, DIRIGIR-SE A OS
SEGUINTE ENDEREÇO:**

MÉDICA : Profa. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento **ENDEREÇO:**
Rua Duque Bacelar, Qd-33, nº 41, Quintas do Calhau CEP 65067510 São Luís -MA

TELEFONE: (98) 814727

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA:

ENDEREÇO: Avenida dos Portugueses, 1966, Prédio CEB Velho, Pró-Reitoria de
Pesquisa e Pós-Graduação, Sala 07 CEP 65080-805

TELEFONE : (098) 3272-8701

COORDENADOR DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA:

Prof. Dr. Francisco Navarro

ANEXO A – Aprovação no Comitê de Ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/MA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CÂNCER DE COLO DO ÚTERO: Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres Quilombolas, Aceitabilidade da Vacina e sua Aplicabilidade para o SUS.

Pesquisador: Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 3

CAAE: 18685813.6.0000.5087

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

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

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 785.413

Data da Relatoria: 28/08/2014

Apresentação do Projeto:

O Papilomavírus humano (HPV) compreende membros da família Papilomaviridae. Foram identificados mais de 200 tipos de HPV e cerca de 40 são responsáveis pela infecção da região anogenital e mucosa oral. (P.CATES, 1999; WEINSTOCK, 2004; PSYRRI; DIMAIO, 2007; Doorbar et al., 2012; Curado and Boyle, 2013;). Entre os fatores de risco há uma relação entre o baixo nível socioeconômico dos paciente e baixa higiene pessoal que são considerados os mais importantes para o desenvolvimento do câncer de pênis. (FAVORITO et al, 2008; Chaux et al., 2012; Forman et al., 2012). A infecção pelo HPV tem sido associada com carcinoma anogenital, incluindo câncer cervical, vulvar, anal, peniano e mais recentemente um subconjunto de carcinoma de células epidermóides de cabeça e pescoço (GILLISON, 2006; Forman et al., 2012). Aproximadamente 25% dos carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço estão mundialmente associados com alto risco para o papilomavírus humano dos tipos 16, 18, 31, 33, 35 encontrados no genoma de DNA (KREIMER et al., 2005; Curado and Boyle, 2013). A prevalência de infecção por HPV na mucosa oral é de 6,6%. Cerca de 60% a 70% dos cânceres da orofaringe são positivos para HPV e 10 a 19% são tumores da cavidade oral, laringe e hipofaringe. O HPV 16 é responsável por 87% dos casos

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1988 CEB Velho
 Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética CEP: 65.080-040
 UF: MA Município: SÃO LUIS
 Telefone: (98)3272-8708 Fax: (98)3272-8708 E-mail: cepufma@ufma.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/MA



Continuação do Parecer: 705.413

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Todos os comentários e considerações enviados pelo relator foi acatado pelo pesquisador e foram corrigidos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todas as considerações sobre os termos de apresentação obrigatória foram acatados e corrigidos pelo pesquisador.

Recomendações:

Todas as recomendações foram acatadas e corrigidas pela pesquisadora.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências e inadequações foram acatadas e corrigidas pela pesquisadora e estão de acordo com a resolução 466/12 do CNS.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO LUIS, 10 de Setembro de 2014

Assinado por:
FRANCISCO NAVARRO
(Coordenador)

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1988 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética CEP: 65.080-040
UF: MA Município: SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 Fax: (98)3272-8708 E-mail: cepufma@ufma.br

ANEXO B: NORMAS DE PUBLICAÇÃO

Periódico: Journal of Infection

Classificação WEBQUALIS: A1 na área de avaliação Medicina II

DESCRIPTION

The Journal of Infection publishes original papers on all aspects of infection - clinical, microbiological and epidemiological. The Journal seeks to bring together knowledge from all specialties involved in **infection** research and clinical practice, and present the best work in the ever-changing field of infection.

Each issue brings you Editorials that describe current or controversial topics of interest, high quality Reviews to keep you in touch with the latest developments in specific fields of interest, an **Epidemiology** section reporting studies in the **hospital** and the general community, and a lively correspondence section.

Benefits to authors

We also provide many author benefits, such as free PDFs, a liberal copyright policy, and much more. Please visit <http://www.elsevier.com/journal-authors/author-services> for more information on our author services.

Please visit <http://www.journalofinfection.com/authorinfo> for information on article submission. If you require any further information or help, please visit our support pages: <http://support.elsevier.com>.

IMPACT FACTOR

2015: 4.382 © Thomson Reuters Journal Citation Reports 2016

ABSTRACTING AND INDEXING

Scopus

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Robert Read, Infection, Inflammation and Immunity Division, Mailpoint 814, Level C, Southampton General Hospital, Tremona Road, Hants. SO16 6YD, Southampton, UK

North American Regional Editor

Robert L. Atmar, Dept. of Medicine and Molecular Virology & Microbiology, Baylor College of Medicine, 1 Baylor Plaza, MS BCM280, Houston, TX 77030, Texas, USA

Assistant Editors

Delia Goletti, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive, Rome, Italy

Katie Jeffery, John Radcliffe Hospital, Oxford, England, UK

David Laloo, University of Liverpool, Liverpool, UK

Keith Neal, Nottingham, Nottingham, UK

Mark Nelson, Chelsea and Westminster Hospital, London, England, UK

David Partidge, Sheffield Teaching Hospitals (STH), NHS Foundation Trust, Sheffield, England, UK

Associate Editors

Richard J Hamill, VA Medical Centre, Houston, Texas, USA

Thomas Harrison, St George's Hospital, London, England, UK

Dimitrios Kontoyiannis, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

Shamez Ladhani, Public Health England, London, England, UK **Peter Moss**, Castle Hill Hospital, Cottingham, England, UK **Martin Wiselka**, Leicester Royal Infirmary, Leicester, UK

Editorial Board

Sheldon Kaplan, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA **Timothy**

Murphy, University at Buffalo, Buffalo, New York, USA **Samuel Shelbourne**, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

Clinton A. White, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, USA

GUIDE FOR AUTHORS

Your Paper Your Way

We now differentiate between the requirements for new and revised submissions. You may choose to submit your manuscript as a single Word or PDF file to be used in the refereeing process. Only when your paper is at the revision stage, will you be requested to put your paper in to a 'correct format' for acceptance and provide the items required for the publication of your article.

To find out more, please visit the Preparation section below.

Introduction

The Journal of Infection publishes original papers on all aspects of infection - clinical, microbiological and epidemiological. The Journal seeks to bring together knowledge from all specialties involved in infection research and clinical practice, and present the best work in the ever-changing field of infection.

Each issue brings you Editorials that describe current or controversial topics of interest, high quality Reviews to keep you in touch with the latest developments in specific fields of interest, an Epidemiology section reporting studies in the hospital and the general community, and a lively correspondence section.

Authors must comply fully with these instructions. These guidelines generally follow the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" The complete document appears at <http://www.icmje.org>.

This journal does not encourage resubmission of rejected papers.

Journal of Infection will consider for publication an original article, review, or letter to the Editor on any aspect of infection written concisely in English provided it is not being considered for publication elsewhere. Journal of Infection does not accept case reports.

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information pages on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication.

Ethics

Work on human beings that is submitted to Journal of Infection should comply with the principles laid down in the Declaration of Helsinki; Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, amended by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983, and the 41st World Medical Assembly, Hong Kong, September 1989. The manuscript should contain a statement that the work has been approved by the appropriate ethical committees related to the institution(s) in which it was performed and that subjects gave informed consent to the work. Studies involving experiments with animals must state that their care was in accordance with institution guidelines.

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent which should be documented in your paper. Patients have a right to privacy. Therefore identifying information, including patients' images, names, initials, or hospital numbers, should not be included in videos, recordings, written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and you have obtained written informed consent for publication in print and electronic form from the patient (or parent, guardian or next of kin where applicable). If such consent is made subject to any conditions, Elsevier must be made aware of all such conditions. Written consents must be provided to Elsevier on request. Even where consent has been given, identifying details should be omitted if they are not essential. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic pedigrees, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning and editors should so note. If such consent has not been obtained, personal details of patients included in any part of the paper and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/ registrations, and grants or other funding. If there are no conflicts of interest then please state this: 'Conflicts of interest: none'. More information.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see 'Multiple, redundant or concurrent publication' section of our ethics policy for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service CrossCheck.

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Reporting clinical trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The CONSORT checklist and template flow diagram are available online.

Registration of clinical trials

Registration in a public trials registry is a condition for publication of clinical trials in this journal in accordance with International Committee of Medical Journal Editors recommendations. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. A clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see more information on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative

works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases.

For open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' (more information). Permitted third party reuse of open access articles is determined by the author's choice of user license.

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. More information.

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can share your research published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some funding bodies will reimburse the author for the Open Access Publication Fee. Details of existing agreements are available online.

After acceptance, open access papers will be published under a noncommercial license. For authors requiring a commercial CC BY license, you can apply after your manuscript is accepted for publication.

Open access

This journal offers authors a choice in publishing their research:

Open access

Articles are freely available to both subscribers and the wider public with permitted reuse.

An open access publication fee is payable by authors or on their behalf, e.g. by their research funder or institution.

Subscription

Articles are made available to subscribers as well as developing countries and patient groups through our universal access programs.

No open access publication fee payable by authors.

Regardless of how you choose to publish your article, the journal will apply the same peer review criteria and acceptance standards.

For open access articles, permitted third party (re)use is defined by the following Creative Commons user licenses:

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND)

For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

The open access publication fee for this journal is **USD 3000**, excluding taxes. Learn more about Elsevier's pricing policy: <http://www.elsevier.com/openaccesspricing>.

Green open access

Authors can share their research in a variety of different ways and Elsevier has a number of green open access options available. We recommend authors see our green open access page for further information. Authors can also self-archive their manuscripts immediately and enable public access from their institution's repository after an embargo period. This is the version that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and in editor-author communications. Embargo period: For subscription articles, an appropriate amount of time is needed for journals to deliver value to subscribing customers before an article becomes freely available to the public. This is the embargo period and it begins from the date the article is formally published online in its final and fully citable form.

This journal has an embargo period of 12 months.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the English Language Editing service available from Elsevier's WebShop.

International Science Editing and Asia Science Editing can provide English language and copyediting services to authors who want to publish in scientific, technical and medical journals, and need assistance before they submit their article or before it is accepted for publication. Authors can contact these services directly: International Science Editing (<http://www.internationalscienceediting.com>) and Asia Science Editing (<http://www.asiascienceediting.com>) or, for more information about language editing services, please visit <http://www.elsevier.com/languagepolishing>. Please note Elsevier neither endorses nor takes responsibility for any products, goods or services offered by outside vendors through our services or in any advertising. For more information please refer to our terms and conditions (<http://www.elsevier.com/authors>).

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <http://ees.elsevier.com/yjinf/>.

Online-only publication

The Journal of Infection is now offering an online-only option for original scientific work. The authors of papers accepted for publication may be offered either (i) print and online publication or (ii) online-only publication. Offers will be made at the discretion of the Editor. For further details please refer to the editorial published in the journal (J Infect 2006; 53: 47).

PREPARATION

NEW SUBMISSIONS

Submission to this journal proceeds totally online and you will be guided stepwise through the creation and uploading of your files. The system automatically converts your files to a single PDF file, which is used in the peer-review process.

As part of the Your Paper Your Way service, you may choose to submit your manuscript as a single file to be used in the refereeing process. This can be a PDF file or a Word document, in any format or lay-out that can be used by referees to evaluate your manuscript. It should contain high enough quality figures for refereeing. If you prefer to do so, you may still provide all or some of the source files at the initial submission. Please note that individual figure files larger than 10 MB must be uploaded separately.

References

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct.

Formatting requirements

There are no strict formatting requirements but all manuscripts must contain the essential elements needed to convey your manuscript, for example Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Conclusions, Artwork and Tables with Captions.

If your article includes any Videos and/or other Supplementary material, this should be included in your initial submission for peer review purposes.

Divide the article into clearly defined sections.

Use of word processing software

Regardless of the file format of the original submission, at revision you must provide us with an editable file of the entire article. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier). See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article Structure

The text should comprise the following sections: Summary, Key words, Introduction, Materials (or Patients) and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements and References. Tables, Figures and Legends to figures should be on separate sheets.

Letters to the editor should be:

Less than 1000 words in length

Less than 10 references

Maximum of 2 figures or tables

Essential Title Page Information

Title. Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible. Your title should not exceed 100 letters.

Running Title You should include a running title which does not exceed 50 letters.

Author names and affiliations. Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name), please indicate this clearly. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.

Corresponding author. Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that phone numbers (with country and area code) are provided in addition to the e-mail address and the complete postal address. Contact details must be kept up to date by the corresponding author.**

Present/permanent address. If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Abstract

A structured abstract of your manuscript, a maximum of 200 words, summarizing the content, should be provided on a separate sheet following the title page. This must be divided into sections entitled Objectives; Methods; Results; Conclusions.

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view Example Graphical Abstracts on our information site.

Authors can make use of Elsevier's Illustration and Enhancement service to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements: Illustration Service.

Highlights

Highlights are mandatory for this journal. They consist of a short collection of bullet points that convey the core findings of the article and should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point). You can view example Highlights on our information site.

Keywords

Authors should provide Keywords from their summary. They should include those published in Medical Subject Headings - Annotated Alphabetical List, U.S. Department of Health and Human Services (new volume every year).

Units and Abbreviations

Microbes should be referred to by their scientific names according to the binominal system used in the latest edition of Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (The Williams and Wilkins Co.). When first mentioned, the name should be in full and underlined - to denote italics. Thenceforward, the genus should be abbreviated to its initial letter, e.g. '*S. aureus*' not 'Staph. aureus'. If abbreviation is likely to cause confusion or render the intended meaning(s) unclear the names of organisms should

be given in full. Only those names included in the Approved Lists of Bacterial Names (Int J Syst Bacteriol 1980; 30: 225-420) and/or which have been validly published in the Int J Syst Bacteriol since January 1980 are acceptable. If there is a good reason to use a name that does not have standing in nomenclature, it should be enclosed in quotation marks and an appropriate statement concerning its use made in the text (e.g. Int J Syst Bacteriol 1980; 30: 547-556). Symbols for units of measurement must accord with the Systeme International (SI). However, blood pressure should be expressed in mmHg and haemoglobin as g/dl. Drugs should be referred to by their generic, and not proprietary, name(s); for guidance the latest edition of the British National Formulary should be consulted.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references. All contributors who do not meet the criteria for authorship as defined above should be listed in an acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Authors should disclose whether they had any writing assistance and identify the entity that paid for this assistance.

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors build footnotes into the text, and this feature may be used. Should this not be the case, indicate the position of footnotes in the text and present the footnotes themselves separately at the end of the article.

Artwork

General points

Illustrations should be numbered in Arabic numerals (e.g. Fig. 3) according to their sequence in the text.

Each figure should have a title that makes its meaning clear without reference to the text.

The identity of patients shown in photographs should either be concealed, or they should give written consent; a copy of consent should accompany the photograph. Simple masking of eyes in a photograph may not be sufficient.

Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.

Embed the used fonts if the application provides that option.

Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.

Use a logical naming convention for your artwork files.

Provide captions to illustrations separately.

Size the illustrations close to the desired dimensions of the printed version.

Submit each illustration as a separate file.

A detailed guide on electronic artwork is available on our website:
<http://www.elsevier.com/artworkinstructions>

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi. TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;

Supply files that are too low in resolution;

Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF) or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) in addition to color reproduction in print. Further information on the preparation of electronic artwork.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Tables should be numbered in Arabic numerals (e.g. Table 3). Each one should be on a separate sheet and have a title that makes its meaning clear without reference to the text included.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed

separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support Citation Style Language styles, such as Mendeley and Zotero, as well as EndNote. Using the word processor plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide.

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/journal-of-infection>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice.

Reference formatting

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct. If you do wish to format the references yourself they should be arranged according to the following examples:

Reference style

Journal reference style follows the 'Vancouver' style (Br Med J 1982; 284: 1766-1770). When the number of authors is six or less, the names and initials of all should be given in the reference list; when seven or more, the first six names should be cited, followed by *et al.* Authors are responsible for checking the accuracy of all references and ensuring that all given in the text agree with those in the reference list. Example: 1. McConkey B, Crockson R A, Crockson A P, Wilkinson A R. The effect of some anti-inflammatory drugs on the acute phase proteins in rheumatoid arthritis. Q J Med 1973; 42: 785-791. References to book chapters should be set out: Example: 1. Weinstein L, Schwartz M N. Pathogenic properties of invading micro-organisms. In: Soderman W A Jr, Soderman W A, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. W B Saunders, 1974: 457-472. References cited solely in tables and/or legends to figures should be numbered in accordance with the sequence established by the first mention in the text of the table or illustration. Papers submitted with references or other features which fail to comply with these instructions will be returned, and not considered for publication until resubmitted in the required style. When citing an Elsevier journal, include the digital object identifier (DOI), if noted, from the article's title page. Please note the following examples. 1. Munday PE. Pelvic inflammatory disease - an evidence-based approach to diagnosis. J Infect 2000; 40: 31-41, doi:10.1053/jinf.1999.06092. Colebunders R, Borchert M. Ebola haemorrhagic fever - a review. J Infect, doi: 10.1053/jinf. 1999.0603.

DNA sequences and GenBank accession numbers

Many journals cite "gene accession numbers" in their running text and footnotes. Gene accession numbers refer to genes or DNA sequences about which further information can be found in the databases at the National Center for Biotechnical

Information (NCBI) at the National Library of Medicine. Elsevier authors wishing to enable other scientists to use the accession numbers cited in their papers via links to these sources, should type this information in the following manner: For each and every accession number cited in an article, authors should type the accession number in bold, underlined text. Letters in the accession number should always be capitalised (see example below). This combination of letters and format will enable Elsevier's typesetters to recognise the relevant texts as accession numbers and add the required link to GenBank's sequences. **Example:** "GenBank accession nos. **AI631510** , **AI631511** , **AI632198** , and **BF223228**), a B-cell tumor from a chronic lymphatic leukemia (Gen Bank accession no. **BE675048**), and a T-cell lymphoma (GenBank accession no. **AA361117**)". Authors are encouraged to check accession numbers used very carefully. **An error in a letter or number can result in a dead link.** In the final version of the **printed article**, the accession number text will not appear bold or underlined. In the final version of the **electronic copy**, the accession number text will be linked to the appropriate source in the NCBI databases enabling readers to go directly to that source from the article.

Supplementary material

Supplementary material can support and enhance your scientific research. Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Please note that such items are published online exactly as they are submitted; there is no typesetting involved (supplementary data supplied as an Excel file or as a PowerPoint slide will appear as such online). Please submit the material together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. If you wish to make any changes to supplementary data during any stage of the process, then please make sure to provide an updated file, and do not annotate any corrections on a previous version. Please also make sure to switch off the 'Track Changes' option in any Microsoft Office files as these will appear in the published supplementary file(s). For more detailed instructions please visit our artwork instruction pages.

AudioSlides

The journal encourages authors to create an AudioSlides presentation with their published article. AudioSlides are brief, webinar-style presentations that are shown next to the online article on ScienceDirect. This gives authors the opportunity to summarize their research in their own words and to help readers understand what the paper is about. More information and examples are available. Authors of this journal will automatically receive an invitation e-mail to create an AudioSlides presentation after acceptance of their paper.

Virtual Microscope

The journal encourages authors to supplement in-article microscopic images with corresponding high resolution versions for use with the Virtual Microscope viewer. The Virtual Microscope is a webbased viewer that enables users to view microscopic images at the highest level of detail and provides features such as zoom and pan. This feature for the first time gives authors the opportunity to share true high resolution microscopic images with their readers. More information and examples. Authors of this journal will receive an invitation e-mail to create microscope images for use with the Virtual Microscope when their manuscript is first reviewed. If you opt to use the feature, please contact virtualmicroscope@elsevier.com for instructions on how to prepare and upload the required high resolution images.

Submission checklist

The following list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for review. Please consult this Guide for Authors for further details of any item.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

E-mail address

Full postal address

All necessary files have been uploaded, and contain:

Keywords

All figure captions

All tables (including title, description, footnotes) Further considerations

Manuscript has been 'spell-checked' and 'grammar-checked'

All references mentioned in the Reference list are cited in the text, and vice versa

Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)

Printed version of figures (if applicable) in color or black-and-white

Indicate clearly whether or not color or black-and-white in print is required. For any further information please visit our Support Center.

AFTER ACCEPTANCE

Online proof correction

Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors.

If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version.

All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Offprints

The corresponding author will, at no cost, receive 25 free paper offprints, or alternatively a customized Share Link providing 50 days free access to the final published version of the article on ScienceDirect. The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's Webshop. Corresponding authors who have published their article open access do not receive a Share Link as their final published version of the article is available open access on ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.

Disclaimer

The opinions expressed in the Journal are those of the authors, and not necessarily the Editorial Board or publishers. Ultimate responsibility in use and checking drug doses mentioned in the Journal, and in interpretation of published material lies with the physician concerned. Neither the Editorial Board nor the publishers can accept any liability whatsoever in respect of a claim for damages arising there from.

AUTHOR INQUIRIES

Track your submitted article Track your accepted article

You are also welcome to contact the Elsevier Support Center.