



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA
BÁSICA E APLICADA



SUZANA DOS SANTOS NUNES

AUTOCOLETA PARA DETECÇÃO DO HPV COMO ESTRATÉGIA DE
RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO EM ÁREA RURAL NO
AMAZONAS: UM ESTUDO QUANTI-QUALITATIVO

MANAUS-AM

2023

SUZANA DOS SANTOS NUNES

**AUTOCOLETA PARA DETECÇÃO DO HPV COMO ESTRATÉGIA DE
RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO EM ÁREA RURAL NO
AMAZONAS: UM ESTUDO QUANTI-QUALITATIVO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Amazonas, como requisito para obtenção do título de Doutora em Imunologia Básica e Aplicada.

ORIENTADORA: DRA. KÁTIA LUZ TORRES SILVA

COORIENTADORA: DRA. VALQUÍRIA DO CARMO ALVES MARTINS

MANAUS-AM

2023

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pela autora.

N972a Nunes, Suzana dos Santos
Autocoleta para detecção do HPV como estratégia de
rastreamento do câncer do colo do útero em área rural no
Amazonas: um estudo quanti-qualitativo / Suzana dos Santos
Nunes. - 2023.
88 f. : il., color. ; 31 cm.

Orientador(a): Kátia Luz Torres Silva.
Coorientador(a): Valquíria do Carmo Alves Martins.
Tese (doutorado) - Universidade Federal do Amazonas,
Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada,
Manaus, 2023.

1. Câncer do colo do útero. 2. Papillomavirus Humano. 3.
Programas de rastreamento. 4. Teste de DNA para HPV. 5.
População rural. I. Silva, Kátia Luz Torres. II. Martins, Valquíria do
Carmo Alves. III. Universidade Federal do Amazonas. Programa de
Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada. IV. Título

SUZANA DOS SANTOS NUNES

**AUTOCOLETA PARA DETECÇÃO DO HPV COMO ESTRATÉGIA DE
RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO EM ÁREA RURAL NO
AMAZONAS: UM ESTUDO QUANTI-QUALITATIVO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Amazonas, como requisito para obtenção do título de Doutora em Imunologia Básica e Aplicada.

BANCA EXAMINADORA

Defesa em: 21 de julho de 2023

Dra. Kátia Luz Torres Silva
Presidente

Dr. Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes
Membro Interno

Dra. Flávia Regina Souza Ramos
Membro Externo

Dra. Maria Luiza Garnelo Pereira
Membro Externo

Dr. Júlio César Possati Resende
Membro Externo

DEDICATÓRIA

A todas as mulheres que contribuíram e
inspiraram a realização deste estudo.

AGRADECIMENTOS

À minha família, por sempre me apoiar durante esta jornada.

À Universidade Federal do Amazonas (UFAM), ao Instituto de Saúde e Biotecnologia (ISB-UFAM) e ao Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada (PPGIBA) do Instituto de Ciências Biológicas (ICB-UFAM), por permitirem a obtenção desta qualificação profissional.

À minha orientadora, Profa. Dra. Kátia Luz Torres Silva, pela oportunidade de realizar esta pesquisa, pelo aprendizado e pela inspiração que me faz querer contribuir ainda mais na prevenção do câncer, especialmente do câncer cervical.

À minha coorientadora, Dra. Valquíria do Carmo Alves Martins, por todo suporte, força e dedicação que viabilizaram e viabilizam inúmeras pesquisas na FCECON.

A todos os professores do PPGIBA, que contribuíram com o meu aprendizado e crescimento profissional.

Aos técnicos administrativos do PPGIBA, Ana Paula e Edson, pelo apoio imensurável ao longo desta jornada.

A todos os colegas do PPGIBA, que fizeram deste processo de aprendizado um momento leve e rico em companheirismo e solidariedade.

À FCECON, pela oportunidade de desenvolver minha tese utilizando os recursos materiais, laboratoriais e humanos desta renomada instituição.

Às colaboradoras MSc. Nayara Castro e Joicy Oliveira, por contribuírem incansavelmente com os resultados deste estudo.

Às pesquisadoras Heidy Rondon e Márcia Poinho, pela contribuição na pesquisa, pela amizade e parceria ao longo desta jornada.

A todos da Diretoria de Ensino e Pesquisa, em especial a Cibeles, Josiane, Josiel, Erica, Tatiane, Stefane e aos pesquisadores Flávia, George, Michele, Jonathan, Louise, Bruno, Ketely, Vivian, Martha, Vinicius, Karen e Manuela.

Aos funcionários da FCECON Rose Ane, Angela, Rozangela e Eliene.

À toda a equipe do Distrito de Saúde Rural (DISAR) de Manaus e da Unidade Básica de Saúde do Pau Rosa, especialmente às ACS Albanisa, Greicyene, Thalice e Maria de Nazaré, e às enfermeiras Idalina Joaquina e Rita de Cássia.

À toda a Comunidade Rural do Pau Rosa, pelo acolhimento e contribuição na realização deste estudo.

RESUMO

No Brasil, a depender da região, o câncer do colo do útero é o tipo de câncer mais incidente entre as mulheres, quando não se consideram os tumores de pele não melanoma. Embora o programa nacional de rastreio por exame citológico para detecção de lesões precursoras e do câncer do colo do útero tenha contribuído ao longo de décadas na prevenção deste tipo de câncer, ainda existem grandes desafios a serem superados, como o aumento da cobertura e a melhoria na eficiência dos testes. Neste contexto, este estudo avaliou a autocoleta com dispositivo nacional para o teste do HPV de alto risco em mulheres de uma área rural de Manaus-AM. Para alcançar esses resultados, 304 mulheres entre 25 e 64 anos, moradoras da comunidade do Pau Rosa e que atenderam aos critérios de elegibilidade do estudo, foram convidadas a participar. Entre estas, 34 concederam entrevistas gravadas. Cada mulher foi orientada sobre os aspectos éticos e legais do estudo, e em seguida assinaram o TCLE, realizaram a autocoleta e responderam a um questionário eletrônico. Após a coleta e extração de DNA das amostras, realizou-se a PCR duplex PGMY 09/11 para a detecção do HPV genérico. Também foi realizada qPCR para HPV16 e 18 em todas as amostras. A média de idade das participantes foi de 44,26 anos e a prevalência da infecção pelo HPV foi de 13,5% (41/304). A prevalência geral dos HPVs 16 e 18 foi, respectivamente, de 4,60% (14/304) e 0,66% (2/304). Todas as participantes entrevistadas compreenderam as orientações e descreveram adequadamente as etapas para a obtenção da amostra vaginal de autocoleta. Conclui-se que a autocoleta de amostra vaginal para detecção do HPV de alto risco é uma estratégia de rastreio do câncer cervical altamente aceitável e viável para mulheres de áreas remotas e com alta incidência e mortalidade do câncer cervical.

Palavras-chave: Câncer do colo do útero; Papillomavirus Humano; Programas de rastreamento; Teste de DNA para HPV; População rural.

ABSTRACT

In Brazil, depending on the region, cervical cancer is the most incident type of cancer among women, excluding non-melanoma skin tumors. Although the national screening program using cytological examination has contributed over decades to the detection of precursor lesions and the prevention of this cancer, major challenges remain, such as increasing coverage and improving test efficiency. In this context, this study evaluated self-sampling using a national device for high-risk HPV testing in women from a rural area of Manaus, Amazonas. To achieve these results, 304 eligible women aged 25 to 64 years, living in the Pau Rosa community, were invited to participate. Among these, 34 granted recorded interviews. Participants received guidance on the ethical and legal aspects of the study and subsequently signed the Informed Consent Form (ICF), performed self-sampling, and completed an electronic questionnaire. Following sample collection and DNA extraction, duplex PCR (PGMY 09/11) was performed for generic HPV detection, and qPCR for HPV16 and HPV18 was carried out on all samples. The mean age of participants was 44.26 years, and the prevalence of HPV infection was 13.5% (41/304). The overall prevalence of HPV16 and HPV18 was 4.60% (14/304) and 0.66% (2/304), respectively. All interviewed women understood the instructions and adequately described the steps for vaginal self-sampling. It is concluded that vaginal self-sampling for high-risk HPV detection is a highly acceptable and feasible screening strategy for women in remote areas with a high incidence and mortality rate from cervical cancer.

Keywords: Cervical cancer; Human papillomavirus; Screening Programs; HPV DNA testing; Rural population.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Taxas de incidência Mundial, padronizadas por idade estimadas (Mundo) em 2020, do CCU	13
Figura 2. Taxas de mortalidade Mundial, padronizadas por idade estimadas (Mundo) em 2020, do CCU	14
Figura 3. Taxas de incidência e mortalidade por CCU no Brasil, ajustadas por idade pela população mundial, por 100.000 mulheres	15
Figura 4. Unidade Básica de Saúde do Pau Rosa	25
Figura 5. Locais de abordagem coletiva das participantes do estudo no Ramal do Pau Rosa, zona rural de Manaus, Amazonas, Brasil	27
Figura 6. Abordagem individual das participantes do estudo.....	28
Figura 7. Dispositivo de autocoleta Coari®	29
Figura 8. Acondicionamento da amostra autocoletada pelas participantes	30
Figura 9. Etapas metodológicas para a abordagem das mulheres e coleta das amostras	31
Figura 10. Fluxo das etapas laboratoriais para detecção do DNA e genotipagem do HPV	33
Figura 11. Fluxograma do manejo dos resultados.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	Agente Comunitário de Saúde
CC	Câncer cervical
CCU	Câncer do colo do útero
DISAR	Distrito de Saúde Rural
DNA	Ácido desoxirribonucleico
eSF	Estratégia de Saúde da Família
FCECON	Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas
FDA	Food and Drug Administration
HPV	Papilomavírus Humano
HSIL	Lesão de alto grau
hrHPV	Papilomavírus Humano de alto risco
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
LCR	<i>Long Control Region</i> (Região Longa de Controle)
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
qPCR	Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UBS	Unidade Básica de Saúde
UBS-R	Unidade Básica de Saúde Rural

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1	Epidemiologia do câncer do colo do útero	13
2.2	Etiologia e carcinogênese do câncer do colo do útero	15
2.3	Mecanismos imunológicos na infecção pelo HPV	17
2.4	Rastreio do câncer do colo do útero	18
3	JUSTIFICATIVA.....	22
4	OBJETIVOS	23
4.1	Objetivo geral	23
4.2	Objetivos específicos	23
5	MATERIAL E MÉTODOS.....	24
5.1	Tipo de estudo.....	24
5.2	Hipóteses	24
5.3	População e local de estudo.....	24
5.4	Amostragem e cálculo da amostra.....	25
5.5	Recrutamento das mulheres.....	26
5.6	Critérios de elegibilidade	29
5.7	Autocoleta com dispositivo Coari® (Kolplast)	29
5.8	Deteção do DNA e genotipagem do HPV	32
5.9	Aspectos Éticos	34
5.10	Análise dos dados	34
5.11	Agência de Fomento.....	34
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO – MANUSCRITO 01.....	35
7	RESULTADOS E DISCUSSÃO – MANUSCRITO 02.....	48
	REFERÊNCIAS	65

1 INTRODUÇÃO

Mundialmente, o câncer do colo do útero (CCU) continua sendo o quarto tipo de câncer mais diagnosticado e a quarta principal causa de morte por câncer entre as mulheres no mundo (SUNG et al., 2021), o que o torna um problema de saúde pública global, com uma carga particularmente elevada em países de baixa e média renda (SINGH et al., 2023).

Atualmente, o Brasil é considerado um país de alto índice de Desenvolvimento Humano (IDH); no entanto, possui a taxa nacional de incidência do CCU mais alta do que a de outros países com IDH similar, como a Argélia. Porém, em algumas regiões do Brasil, como o Estado do Amazonas, a taxa de incidência do CCU é similar à taxa de países de IDH baixo, como a República Democrática do Congo (IARC, 2023a; INCA, 2022b; ONU, 2022).

O desenvolvimento do CCU está relacionado a diversos fatores, como precocidade da atividade sexual, multiparidade, uso de contraceptivos orais e tabagismo (CASTANHEIRA et al., 2021; EGAWA, 2023; JENSEN et al., 2013; LOOPIK et al., 2020). Mas é a persistência da infecção pelo Papillomavírus Humano (HPV) o fator imprescindível para as alterações celulares envolvidas na oncogênese. E a persistência e progressão da infecção pelo HPV pode ser atribuída ao envolvimento de cofatores relacionados ao HPV (tipo oncogênico) e aos aspectos imunológicos e comportamentais do hospedeiro (DOORBAR et al., 2015; SCHIFFMAN et al., 2016). Contudo, o câncer cervical é considerado completamente evitável por causa das medidas de prevenção primária (vacina contra o HPV) e secundária (rastreamento, triagem e tratamento das lesões precursoras) altamente eficazes (PETROSKY et al., 2015; SHIRAZ et al., 2020; SIMMS et al., 2019).

O programa nacional de rastreamento do CCU por meio da citologia cervical, contribuiu para a história da prevenção do CCU. No entanto, ainda apresenta diversos desafios para redução das taxas de CCU, como o aumento da cobertura e a melhor eficiência do teste (ARBYN et al., 2012; RONCO et al., 2014).

Atualmente existe um consenso na literatura de que a citologia cervical não é a melhor ferramenta para rastreamento primário do CCU, podendo ser substituída com ganho de eficiência e custo-efetividade, por testes baseados no HPV (CUZICK et al., 2020; HURTADO-SALGADO et al., 2022; TEIXEIRA et al., 2023; VALE et al., 2021). Outro aspecto que vem sendo explorado, é a menor exigência quanto à qualidade

da amostra para o teste molecular e a coleta da amostra por uma variedade maior de profissionais, incluindo-se a possibilidade de autocoleta (ARBYN et al. 2018; LORENZI et al. 2013). A junção dessas duas estratégias (autocoleta e detecção do HPV) pode aumentar a taxa de cobertura do rastreio do CCU em regiões de alta incidência e com poucos recursos, pois não demanda o deslocamento das pacientes e nem o enfrentamento de condicionamentos sociais e culturais que impedem a obtenção de amostra cervical executada por profissionais de saúde (PERKINS et al., 2023).

O Amazonas, é o Estado brasileiro no qual, há décadas, as mulheres sofrem e morrem com o CCU. As mulheres dessa região vivem dispersas em grandes áreas territoriais que geram uma barreira no acesso geográfico para a oferta de serviços essenciais, nas quais a maioria das regiões, especialmente as rurais, possui acesso exclusivamente fluvial. Esta barreira geográfica ainda é potencializada pelas secas e enchentes características dessa região (BATISTA et al., 2023; GARNELO et al., 2020; SILVA, DA; GARNELO; HERKRATH, 2022; TORRES et al., 2018; 2021).

No entanto, a dificuldade do acesso oportuno aos serviços de saúde no Estado do Amazonas não é restrita às mulheres em condições geográficas rurais e de difícil acesso, pois um estudo recente apontou que na área urbana da cidade de Manaus, capital do Estado do Amazonas, a cobertura do rastreio do CCU alcançou aproximadamente 50% das mulheres alvo (entre 25 e 64 anos) ao longo de uma década (2010 a 2019), o que dificulta a detecção precoce de lesões precursoras e do CCU (TORRES et al., 2021). Neste contexto, são inúmeros os desafios que as mulheres e as autoridades de saúde precisam superar para que a universalidade e integralidade dos serviços de saúde sejam alcançados nessa região, para além de se posicionar no caminho em direção à eliminação do CCU proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 2020).

Portanto, considerando este cenário preocupante de morbimortalidade do câncer do colo do útero no Brasil e especialmente no Estado do Amazonas, torna-se necessária a investigação de diferentes estratégias de rastreio do CCU que possam desempenhar um papel custo-efetivo na redução da incidência e mortalidade por este tipo de câncer, que é potencialmente prevenível e curável. Neste sentido, este estudo visa avaliar a expansão da cobertura do rastreio do CCU por meio da autocoleta para detecção do HPV de alto risco em uma região de difícil acesso na área rural de Manaus, Amazonas, Brasil.

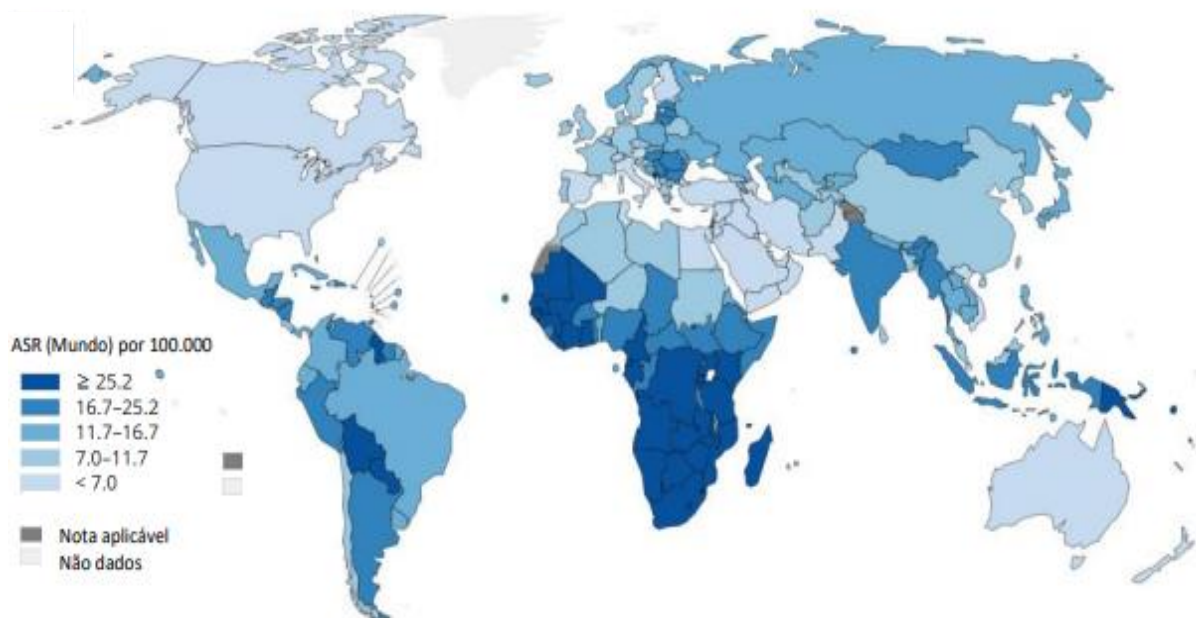
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Epidemiologia do câncer do colo do útero

O CCU é o 4º tipo de câncer mais diagnosticado e a 4ª principal causa de morte por câncer em mulheres em todo mundo, que em 2020 atingiu aproximadamente 604.127 mulheres e matou 341.831 em todo o mundo (SUNG et al., 2021). E as maiores incidências e mortalidades do CCU estão localizadas em países do continente Africano, como o Malawi com taxa de incidência ajustada de 67,9 novos casos por 100 mil mulheres e taxa de mortalidade de 51,5 óbitos por 100 mil mulheres. As menores taxas de incidência do CCU estão localizadas em países Asiáticos, como o Irã com taxa de incidência ajustada de 2,3 novos casos por 100 mil mulheres e as menores taxas de mortalidade estão localizadas em países europeus, como a Suíça com taxa de mortalidade de 1 óbito por 100 mil mulheres (IARC, 2023b,a;SUNG et al., 2021).

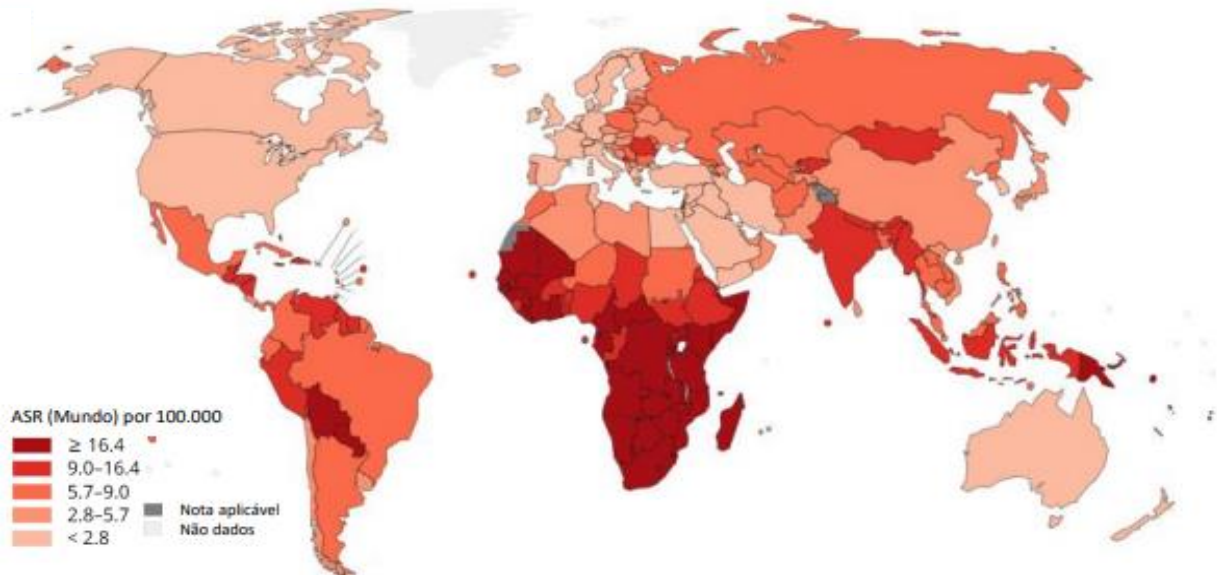
No Brasil, a taxa de incidência ajustada do CCU para 2023 é de 13,25 novos casos por 100.000 mulheres, com 17.010 novos casos estimados. Em 2020, a taxa de mortalidade ajustada do CCU no Brasil foi 4,6 óbitos por 100 mil mulheres, conforme figura 1 e 2 (INCA, 2022b,a).

Figura 1. Taxas de incidência Mundial, padronizadas por idade estimadas (Mundo) em 2020, do CCU



Fonte: (IARC, 2023a).

Figura 2. Taxas de mortalidade Mundial, padronizadas por idade estimadas (Mundo) em 2020, do CCU



Fonte: (IARC, 2023b)

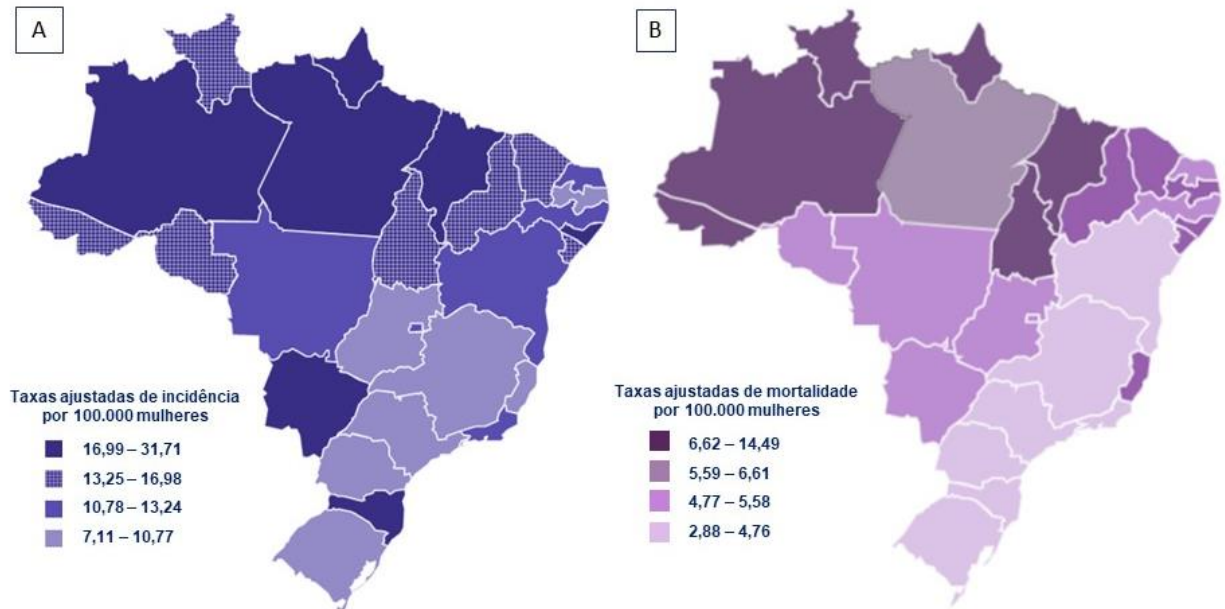
Entre as regiões do Brasil, a maior taxa de incidência e mortalidade do CCU é encontrada no Estado do Amazonas, com uma taxa de incidência ajustada de 31,71 novos casos por 100 mil mulheres para 2023 e uma taxa de mortalidade ajustada de 14,49 óbitos por 100 mil mulheres em 2020. E entre as regiões do Brasil, a menor taxa de incidência do CCU é encontrada no Estado do Rio Grande do Sul, com taxa de incidência ajustada de 7,11 novos casos por 100 mil mulheres em 2023. A menor taxa de mortalidade está localizada no Estado de Minas Gerais, com taxa de mortalidade ajustada de 2,88 óbitos por 100 mil mulheres em 2020, conforme figura 3 (INCA, 2022b,a).

As desigualdades geográficas e socioeconômicas da população em geral são fatores cruciais na incidência e mortalidade do CCU em todo o mundo. E as taxas do CCU são progressivamente mais baixas à medida que os valores do IDH nacional aumentam. Em 2020, a incidência do CCU no mundo foi três vezes maior em países com IDH baixo do que em países com IDH muito alto, enquanto as taxas de mortalidade foram seis vezes maiores em países com IDH baixo em relação a países com IDH muito alto (SINGH et al., 2023).

Aproximadamente 90% das mortes por CCU ocorrem em países de baixa e média renda, ocupando o 2º lugar em incidência e mortalidade em regiões com IDH mais baixos. Prevê-se que o número de novos casos aumente nas próximas

décadas à medida que a população mundial cresce e envelhece, caso esforços não sejam dispensados na prevenção do CCU (SUNG et al., 2021; WENTZENSEN; SCHIFFMAN, 2018).

Figura 3. Taxas de incidência e mortalidade por CCU no Brasil, ajustadas por idade pela população mundial, por 100.000 mulheres



Legenda: A) Taxas de Incidência, 2023; B) Taxas de mortalidade, 2020. Fonte: (INCA, 2022b,a).

2.2 Etiologia e carcinogênese do câncer do colo do útero

A causa de mais de 95% de todos os casos de câncer cervical no mundo é a infecção persistente por tipos carcinogênicos do HPV. Atualmente, 13 tipos de HPV foram classificados como definitivamente ou provavelmente carcinogênicos, os quais podem ser subdivididos nos grupos: 1) o HPV16 é unicamente carcinogênico e deve ser distinguido individualmente; 2) HPV18 e HPV45 são de maior risco, especialmente para adenocarcinomas e câncer escamoso; 3) HPV31, HPV33, HPV35, HPV52 e HPV58 (tipos relacionados ao HPV16) representam um risco substancialmente maior do que (4) HPV39, HPV51, HPV56, HPV59 e HPV68 (DEMARCO et al., 2020; SCHIFFMAN et al., 2023).

O HPV é não envelopado, de formato icosaédrico, com capsídeo de 50-60 nanômetros de diâmetro e pertence à família *Papillomaviridae*. Existem mais de 200 tipos de HPV identificados, divididos em cinco gêneros. O gênero Alpha-

papillomavirus representa os HPV com tropismo por epitélios cutâneos e mucosos e é o gênero mais estudado podendo ser classificado em baixo ou alto risco oncogênico (DOORBAR et al., 2015;VILLIERS, DE, 2013).

Os HPV possuem genomas circulares de DNA de fita dupla com média de 8.000 pares de bases (pb), divididos em três regiões: região reguladora (URR), região precoce (E) e região tardia (L). A região URR está envolvida na transcrição e controle de replicação. A região E codifica as proteínas E6, E7, E1, E2, E4, E5, além de E8, uma sequência unida a E2 para formar E8^{E2} em certos estágios da infecção. A região L codifica L1 e L2, que são necessárias à produção do capsídeo (DOORBAR et al., 2015;NELSON; MIRABELLO, 2023).

Alguns fatores genéticos e comportamentais do hospedeiro desempenham papéis importantes na determinação da oncogenicidade viral, como imunossupressão (particularmente por infecção pelo vírus da imunodeficiência humana - HIV), tabagismo, início precoce da atividade sexual, paridade e o uso de contraceptivos orais (EGAWA, 2023;NELSON; MIRABELLO, 2023).

A infecção pelo HPV requer a entrada do vírus nos queratinócitos basais que são expostos como resultado de microabrasões na superfície epitelial. Nas células basais, a infecção é seguida por uma fase de replicação do genoma viral, onde as proteínas E1 e E2 são importantes nessa fase. Nas camadas superiores do epitélio, E6 e E7 estimulam a amplificação do genoma promovendo a reentrada e a proliferação de células infectadas pelo HPV (DOORBAR et al., 2015). Acredita-se que as oncoproteínas E6 e E7 do HPV de alto risco desempenham um papel fundamental na carcinogênese cervical, evitando a vigilância imunológica do hospedeiro e alterando o controle do ciclo celular e apoptose pela degradação de p53 e pRb, respectivamente, o que permite o acúmulo de danos causados pelo DNA do HPV no genoma da célula do hospedeiro. A E5 é uma oncoproteína acessória que desempenha um papel de suporte, mas não é necessária para a oncogênese, com papel definido na regulação negativa de MHC/HLA (complexo principal de histocompatibilidade/antígeno leucocitário humano) moléculas de classe I, interrompendo assim a apresentação do peptídeo para células T citotóxicas (CD8 +) (NELSON; MIRABELLO, 2023;SCHIFFMAN et al., 2016;YU; MAJERCIK; ZHENG, 2022).

2.3 Mecanismos imunológicos na infecção pelo HPV

O HPV de alto risco é um agente causador necessário, mas não é suficiente na progressão neoplásica. Noventa por cento das infecções por HPV de alto risco são eliminadas espontaneamente e apenas 10% persistem, e podem progredir para lesões precursoras ou o CCU, o que sugere que outros cofatores envolvidos ainda não estão completamente elucidados (DEMARCO et al., 2020; EGAWA, 2023).

A maioria dos indivíduos eliminará a infecção pelo HPV em 1 a 2 anos, indicando que o sistema imunológico do hospedeiro é capaz de controlar a infecção (SCHIFFMAN et al., 2016). No entanto, a infecção pelo HPV pode desenvolver mecanismos que reduzem a eficiência da resposta imune do hospedeiro, o que leva a persistência da infecção por meses ou anos, até culminar na regressão ou progressão para lesão cervical (DOORBAR et al., 2015; EGAWA, 2023).

Apesar dos queratinócitos serem equipados com múltiplos receptores de reconhecimento de patógenos (PRRs), a evasão imune desempenha um papel fundamental no ciclo de vida do HPV. Os queratinócitos, após a detecção de patógenos pelos PRRs, realizam cascatas de sinalização para iniciar a transcrição e secreção de citocinas pró-inflamatórias. Porém, as oncoproteínas E5, E6 e E7 do HPV de alto risco interferem nas respostas imunes dos queratinócitos infectados e podem afetar sua capacidade de alertar as células imunes locais, impedindo que as células infectadas sejam reconhecidas e eliminadas (CASTRO-MUÑOZ et al., 2022; YUAN et al., 2021).

As oncoproteínas E6 e E7 interagem com os membros da família fator regulador do interferon (IRF) para neutralizar a sinalização do interferon (IFN). Os IFNs promovem o chamado “estado antiviral” nas células infectadas, bem como nas células vizinhas, ativando vias de sinalização que resultam na ativação de genes estimulados por interferon (ISG). Além disso, E6 e E7 recrutam enzimas modificadoras de histonas e enzimas de metilação do DNA para suprimir a transcrição de *Toll Like Receptor 9* (TLR9) e a ligante de quimiocina CXC 14 (CXCL14) e interferem com a via de sinalização do receptor IFN- α/β , ligando-se à tirosina quinase 2 (TYK2) para dificultar a fosforilação de STAT1 e STAT2. Regulam também, positivamente, a secreção de interleucina IL-6 nos queratinócitos (CASTRO-MUÑOZ et al., 2022; YUAN et al., 2021).

A oncoproteína E7, se liga ao promotor do complexo principal de histocompatibilidade de classe I (MHC-I) e, assim, reprime sua transcrição em queratinócitos infectados por HPV, reduz o nível de E-caderina através da promoção da metilação do promotor da E-caderina. A oncoproteína E5, limita a indução de IFN- κ que é constitutivamente expresso em queratinócitos em repouso e limita a expressão de superfície de MHC-I e CD1d e causa sua retenção intracelular por meio de interações com proteínas hospedeiras no retículo endoplasmático (ER) e aparelho de Golgi. A proteína E2, induz alta atividade promotora de IL-10 e ajuda a promover um ambiente imunossupressor (DAI et al., 2022;YUAN et al., 2021;ZHOU; TUONG; FRAZER, 2019).

Outro mecanismo de evasão imune, é a liberação de vesículas extracelulares (EVs) derivados de queratinócitos infectados por HPVs com capacidade de participar da comunicação intercelular ou transferir fatores bioativos entre queratinócitos infectados por HPVs e células normais vizinhas (YUAN et al., 2021). E esses eventos promovem uma regulação imunossupressora que limita o tráfego de células imunes inatas e adaptativas para o local da infecção, como as *Natural Killer* (NK), células T natural killer (NKT) e células apresentadoras de antígenos (APC). As células NK e NKT são células efetoras com importante papel na resposta imune inata contra vírus, pois causam apoptose e subsequente lise de células infectadas ou transformadas por vírus. A secreção de fatores imunossupressores regulados por queratinócitos, como IL-6, IL-10 e PGE2, limitam a maturação das células dendríticas e podem recrutar células imunes reguladoras e supressoras para os locais infectados (CASTRO-MUÑOZ et al., 2022;YUAN et al., 2021;ZHOU; TUONG; FRAZER, 2019).

2.4 Rastreamento do câncer do colo do útero

Entre 1972 e 1975, o Brasil implementou em âmbito nacional o rastreamento do CCU por meio da citologia cervical para detectar as lesões precursoras e o CCU. Em 1998, foi instituído o Programa Nacional de Combate ao Câncer de Colo do Útero e o Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO). Em 2013, o SISCOLO foi gradativamente sendo substituído pelo Sistema de Informação de Câncer (SISCAN), que é uma versão em plataforma web que integra o SISCOLO e o Sistema de Informação do Câncer de Mama (SISMAMA) (INCA, 2016).

O programa nacional de rastreio do CCU no Brasil, recomenda a citologia cervical para mulheres entre 25 e 64 anos, com repetição a cada 3 anos, após dois resultados de exames negativos. Apesar do programa brasileiro ser oportunístico, é possível acreditar que ele está em fase de transição para um futuro programa de rastreio organizado, ao considerar que desde 2019, o Ministério da Saúde incluiu um indicador para pagamento da Atenção Primária à Saúde sobre a proporção de mulheres com coleta de citologia cervical. E a avaliação desse indicador, considera o rastreio individualizado da população alvo e não o quantitativo de exames realizados pelas equipes de saúde (BRASIL, 2022).

Em 2020, a OMS lançou a iniciativa global de eliminação do CCU, que entre outros propósitos, possui as metas de 90%-70%-90% de alcance até 2030 em países de renda baixa e média-baixa. A meta de 90% prevê que as meninas devem ser totalmente vacinadas com a vacina contra o HPV até os 15 anos, que 70% das mulheres devem ser rastreadas com um teste de alto desempenho aos 35 anos e novamente aos 45 anos e 90% das mulheres identificadas com doença cervical devem receber o tratamento oportuno (WHO, 2020).

Historicamente a citologia cervical como única estratégia nacional do rastreio do CCU no Brasil, contribuiu na diminuição da incidência e mortalidade por CCU. No entanto, a implementação de novas estratégias de rastreio se torna necessária quando este tipo de câncer potencialmente prevenível, é altamente incidente em diversas regiões brasileiras (COSTA et al., 2015;INCA, 2022b). Diversos fatores contribuem na limitação do sucesso do rastreio do CCU por meio da citologia cervical. Entre eles pode-se destacar: 1) Baixa cobertura da população alvo associada a não adesão ou dificuldade de acesso das mulheres ao método de rastreio; 2) Necessidade de profissionais treinados em áreas de poucos recursos; 3) Menor sensibilidade e valor preditivo negativo em comparação a teste baseado em HPV (COSTA et al., 2015;HURTADO-SALGADO et al., 2022;ISIDEAN et al., 2016;TORRES et al., 2021).

Nos últimos anos, a perspectiva do rastreio do CCU mudou profundamente após a introdução de testes baseados em HPV em muitas regiões, devido a influência da maior compreensão da história natural da infecção pelo HPV no desenvolvimento do CCU e nas mudanças tecnológicas (FONTHAM et al., 2020;SCHIFFMAN; WENTZENSEN, 2021).

Em 2020, a Sociedade Americana de Câncer (ACS) recomendou o rastreamento do CCU para mulheres entre 25 e 65 anos, com teste primário de HPV a cada 5 anos (preferencial); se o teste primário de HPV não estiver disponível, pessoas com idade entre 25 e 65 anos deverão ser rastreadas com coteste (teste de HPV em combinação com citologia) a cada 5 anos ou apenas citologia a cada 3 anos (aceitável) (FONTHAM et al., 2020).

As evidências apoiam que o uso do teste baseado em HPV para a detecção de lesões pré-cancerosas e o CCU, pode ser usado como teste preferencial para triagem primária do CCU e oferece sensibilidade superior em comparação a citologia cervical. Além disso, um único teste HPV negativo fornece uma garantia muito maior para as mulheres de que a lesão de alto grau está ausente, representando menor risco de câncer nos próximos anos (HURTADO-SALGADO et al., 2022; RONCO et al., 2014; TEIXEIRA et al., 2023; TOTA et al., 2017).

Ao contrário da citologia cervical, o teste baseado em HPV oferece a oportunidade de a própria mulher fazer a coleta da amostra vaginal, o que dispensa a necessidade de coleta por profissional habilitado. Além disso, permite que seja realizada em ambientes que não requerem estruturas específicas. Neste sentido, a autocoleta tem se mostrado uma ferramenta eficaz para aumentar a cobertura do rastreio do CCU, especialmente de mulheres que vivem em áreas remotas ou que relutam em se submeter a exame ginecológico (ARBYN et al., 2022; CASTLE et al., 2019; PERKINS et al., 2023; POLMAN et al., 2019; TORRES et al., 2018).

O teste de detecção do DNA do HPV para o rastreio do CCU atualmente é uma realidade de vários países, seja no nível de programa ou de teste piloto locoregional. E em diversos países, a estratégia da autocoleta para a detecção de tipos de HPV de alto risco está sendo implementada como uma forma de aumentar a participação das mulheres no rastreamento do CCU, sendo a Holanda o primeiro país a oferecer a autocoleta para testes de HPV no programa nacional de rastreio do CCU. Outros países também já iniciaram os estudos para avaliar a incorporação da autocoleta nos programas nacionais, como a Finlândia, Reino Unido, Noruega, Dinamarca e Suíça (DARTIBALE et al., 2022; FONTHAM et al., 2020; GODOY et al., 2022; MARCHADIER et al., 2023).

A estratégia da autocoleta para o rastreio do CCU tem alcançado um aumento substancial na cobertura da população alvo, especialmente por mulheres que não comparecem em serviços de saúde, mesmo após convite convencionais (ARROSSI

et al., 2019;CASTLE et al., 2019;LORENZI et al., 2019;PANTANO et al., 2020;POSSATI-RESENDE et al., 2020;TORRES et al., 2018)

No Brasil, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO, entregou uma proposta ao Ministério da Saúde que propõe citologia oncológica a cada 3 anos para mulheres entre 25 e 30 anos e o rastreamento primário com teste de HPV a cada 5 anos para mulheres entre 30 e 64 anos. Além de recomendar a autocoleta para as mulheres que se recusam a realizar o exame com profissionais ou àquelas viventes em áreas longínquas (SPECK; CARVALHO, 2017). Atualmente no Brasil, apenas a cidade de Indaiatuba, interior de São Paulo, oferta para toda população alvo (25 e 64 anos) o rastreamento baseado em HPV, o que é fruto das iniciativas locais das autoridades de saúde (TEIXEIRA et al., 2021; 2023;VALE et al., 2021). E recentemente, a Organização Mundial de Saúde recomendou a triagem primária baseada no teste de HPV e incluiu a autocoleta como parte das diretrizes de rastreamento do CCU (WHO, 2022).

3 JUSTIFICATIVA

No Brasil, o programa de rastreio do câncer do colo do útero utiliza o teste citopatológico como ferramenta principal para a detecção de lesões precursoras e câncer do colo do útero, a qual, historicamente, tem contribuído para o controle da incidência e da mortalidade por essa neoplasia. No entanto, são reconhecidas as limitações desse exame devido à sua baixa sensibilidade, à baixa reprodutibilidade e à elevada dependência de treinamento e controle de qualidade.

Além disso, o alcance e a cobertura da estratégia utilizada não vêm atingindo as mulheres em situação de risco para a infecção pelo HPV e o desenvolvimento de lesões precursoras/câncer do colo do útero. Por estes motivos, este modelo de rastreio não atingiu o objetivo de queda da incidência em todas as regiões do país. Este problema é agravado pelas situações de isolamento geográfico, especialmente os isolamentos terrestres e fluviais, vividos pelas mulheres distribuídas na imensa área geográfica do Estado do Amazonas, que é o maior estado brasileiro em extensão territorial, com área de 1.559.167,878 km².

Neste cenário, observa-se uma epidemiologia que evidencia no Amazonas mais de 200 mortes por ano por esta patologia e o diagnóstico de mais de 600 casos novos ao ano, de uma doença evitável e curável.

As mulheres do estado do Amazonas vêm sofrendo deste agravo e registrando histórias que se repetem por várias gerações nas suas famílias. Por este motivo, este estudo traz uma temática que visa contribuir para a modificação do curso desta história, intervindo no mecanismo de rastreio em busca de contribuir com o declínio da incidência e da mortalidade do câncer do colo do útero no Amazonas. E para isso, propõe-se avaliar a aplicabilidade de alternativas e ferramentas de prevenção que permitam a expansão da cobertura do rastreamento com o uso da autocoleta através de um dispositivo nacional seguido de teste do HPV de alto risco.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar a aplicabilidade de alternativas e ferramentas inovadoras de prevenção que permitam a expansão da cobertura (alcance diagnóstico) do rastreamento do câncer do colo do útero.

4.2 Objetivos específicos

- 1- Descrever as características sócio-demográficas e de risco para câncer de colo de útero de mulheres de uma área de difícil acesso do estado do Amazonas;
- 2- Descrever a prevalência da infecção por HPV e os genótipos encontrados nas amostras vaginais autocoletadas por mulheres de uma área de difícil acesso do estado do Amazonas;
- 3- Descrever as experiências sobre a aceitabilidade e viabilidade do uso da autocoleta para rastreio do câncer do colo do útero por mulheres moradoras de uma área de difícil acesso do estado do Amazonas.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Tipo de estudo

Foi um estudo transversal descritivo, quantitativo e qualitativo, que visou avaliar a aplicabilidade de alternativas e ferramentas inovadoras de prevenção que permitisse a expansão da cobertura (alcance diagnóstico) do câncer do colo do útero (CCU).

5.2 Hipóteses

H1. A estratégia do rastreio do CCU pelo uso de dispositivo de autocoleta para detecção do DNA de HPV de alto risco é aplicável em mulheres de áreas de difícil acesso no Amazonas;

H0. A estratégia do rastreio do CCU pelo uso de dispositivo de autocoleta para detecção do DNA de HPV de alto risco NÃO é aplicável em mulheres de áreas de difícil acesso no Amazonas.

5.3 População e local de estudo

As participantes do estudo foram mulheres entre 25 e 64 anos de idade, moradoras da comunidade do Pau Rosa e que atenderam os critérios de elegibilidade do estudo. A comunidade do Pau Rosa está situada na zona rural do município de Manaus, com acesso terrestre no Km 21 da BR-174 (que liga Manaus a Boa Vista em Roraima) ou por acesso fluvial pelo rio Tarumã. Esta comunidade possui 02 ramais principais, o ramal do Pau Rosa e o Ramal da Cooperativa, que dão acesso aos ramais/vicinais de uma área de 42.910,76 Km de extensão territorial e possui coordenadas geográficas de latitude 60°02'18.3" S e longitude 20°47'43.7" W (COSTA et al., 2012).

Esta comunidade conta com uma Unidade Básica de Saúde (UBS) que fica localizada no Km 14 do ramal do Pau Rosa (figura 4). Esta unidade conta com uma equipe da Estratégia de Saúde da Família (eSF541) e também, com uma Unidade de Apoio localizada no Km 12 do ramal da Cooperativa, que possui outra equipe da Estratégia de Saúde da Família (eSF542).

As Unidades Básicas de Saúde são gerenciadas pela Secretaria de Saúde do Município de Manaus através do Distrito de Saúde da Zona Rural (DISAR).

Figura 4. Unidade Básica de Saúde do Pau Rosa



A: Frente da UBS do Pau Rosa; B: Lateral com área de entrada para a UBS do Pau Rosa. Fonte: Arquivo próprio.

5.4 Amostragem e cálculo da amostra

O processo de amostragem foi elaborado com base na viabilidade de acesso a mulheres, considerando o novo cenário pandêmico da COVID-19. Para seleção dessa população, foi realizado junto com o Distrito de Saúde Rural (DISAR) do município de Manaus-AM, um levantamento do número aproximado das mulheres na faixa etária de 25 e 64 anos, que são atendidas pelas Unidade Básica de Saúde Rural da localidade.

A Unidade Básica de Saúde do Pau Rosa foi selecionada como local de estudo devido ao seu alto índice de casos de lesões de alto grau (HSIL+) detectadas na triagem citológica no ano de 2019, conforme dados dos registros do DISAR.

No segundo momento, foi realizada a seleção da área territorial da equipe de Estratégia de Saúde da Família (eSF 541), que se deu por conta da viabilidade logística, pois foi considerada a disponibilidade de vaga no transporte diário das equipes de saúde saindo da sede do Distrito Rural na área urbana de Manaus até a UBS do Pau Rosa.

A amostra foi calculada com base no número de mulheres entre 25 e 64 anos, moradoras da área territorial da eSF541 da UBS do Pau Rosa, que é de aproximadamente 453 mulheres. Foi considerado erro amostral de 3,0%, confiança de 95% e 15% de perdas (experiência de estudos anteriores do grupo de pesquisa

com ribeirinhas) (TORRES et al., 2018). Totalizou-se 304 participantes, sendo que o cálculo da amostra foi realizado conforme equação a seguir.

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p(1-p)}{d^2 \cdot (N-1) + Z^2 \cdot p(1-p)}$$

Onde:

N = 453 (valor da população alvo);

Z = 1,96 (valor da distribuição normal para 95% de confiança);

p = 0,18 (valor esperado da proporção);

d = 0,03 (valor do erro amostral).

Das 304 participantes, 34 foram convidadas a também participar de uma entrevista para coleta de dados qualitativos, a fim de aprofundar a análise da experiência, incluindo percepções, sentimentos, dificuldades, aceitação e entendimento do uso da autocoleta para o rastreamento do câncer do colo do útero. O tamanho da amostra das entrevistas realizadas alcançou a saturação dos dados descrita por Saunders e colaboradores (SAUNDERS et al., 2018).

5.5 Recrutamento das mulheres

Antes do recrutamento das participantes, foi realizado junto com as 04 Agentes Comunitárias de Saúde (ACS) da equipe eSF541, um levantamento do número de mulheres entre 25 e 64 anos residentes na área territorial dessa respectiva equipe, obtendo-se o nome completo da mulher, a data de nascimento e o ramal/vicinal que a mesma residia.

As mulheres foram convidadas a participar do estudo em 03 situações: 1) Durante a ida da mulher à UBS da localidade; 2) Durante os atendimentos da equipe de saúde nas escolas e/ou centros comunitários ou igrejas; 3) Durante a visita domiciliar das ACS/médica/enfermeira e/ou vacinadora. Todas as participantes entrevistadas foram abordadas em seus domicílios. Durante as abordagens coletivas na UBS ou durante as ações nos ramais, as mulheres eram esclarecidas sobre a importância do rastreamento do câncer do colo do útero e os objetivos da pesquisa (figura 5).

Figura 5. Locais de abordagem coletiva das participantes do estudo no Ramal do Pau Rosa, zona rural de Manaus, Amazonas, Brasil



A: Abordagem coletiva das participantes do estudo na UBS do Pau Rosa; B: Pesquisadora, médica, enfermeira e ACS após atendimento na escola pública do ramal Bom Destino; C e D: Equipe de saúde realizando vacinação e abordagem das pesquisadoras em comércios locais dos ramais do Pau Rosa, Manaus, Amazonas, Brasil Fonte: Arquivo próprio.

Além da abordagem coletiva das mulheres, procedeu-se à abordagem individual, na qual se verificaram os critérios de elegibilidade do estudo e realizou-se o convite à mulher para participar da pesquisa, seguida de orientação para a autocoleta da amostra vaginal. Foram utilizados materiais ilustrativos e demonstração do manuseio do dispositivo de autocoleta (apêndice 1). As mulheres que aceitaram participar do estudo, assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (apêndice 2) e responderam a um questionário padrão para a caracterização do perfil sociodemográfico (apêndice 3). A aplicação do questionário ocorreu por meio do aplicativo Epi Info para celular® disponível gratuitamente pelo Centro de Prevenção e Controle de Doenças Norte-Americana – CDC (www.cdc.gov/epiinfo) (figura 6).

Para a coleta dos dados sobre a aceitação e viabilidade da estratégia de autocoleta associada ao teste de HPV de alto risco, 34 mulheres que realizaram a autocoleta em seus domicílios, foram convidadas a conceder uma entrevista conduzida por meio de perguntas abertas (apêndice 4) e que foram gravadas em smartphone privativo.

As participantes do estudo foram selecionadas por amostragem de conveniência, conforme disponibilidade do transporte da UBS durante visitas

domiciliares e ações coletivas nos ramais. O sigilo dos dados das participantes foi garantido por meio da identificação no projeto pela ordem de amostragem associada com as iniciais do nome completo.

Figura 6. Abordagem individual das participantes do estudo



A: Todas as saídas para área territorial da eSF 541 aconteciam com a presença mínima de uma ACS; B: Pesquisadoras e vacinadora durante abordagem da mulher no domicílio; C: Pesquisadora aplicando o questionário com a mulher em local mais reservado; D: Pesquisadora durante abordagem individual da mulher no consultório de enfermagem da UBS do Pau Rosa; E: Pesquisadora, ACS e vacinadora durante abordagem inicial da mulher no domicílio. Fonte: Arquivo próprio.

Foi realizada a consulta no Sistema de Informação do Câncer do Colo de Útero SISCAN para a obtenção do histórico de citologia cervical realizada pelas participantes nos últimos 3 anos (2020 a 2022) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). O acesso aos dados de cobertura do rastreio do CCU foi viabilizado pela equipe do Departamento de Prevenção de Câncer – FCECON. Os dados foram registrados e tabulados em planilhas do Microsoft Excel®.

A cobertura do rastreio do CCU foi calculada considerando o número de participantes que realizaram pelo menos uma vez a citologia cervical durante os três anos analisados, dividido pelo número de participantes do estudo, multiplicado por 100, conforme nota técnica do Ministério da Saúde (BRASIL, 2022).

5.6 Critérios de elegibilidade

5.6.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas no estudo mulheres:

- Moradoras da área territorial da eSF 541 da UBS do Pau Rosa (zona rural de Manaus-AM);
- Com idade entre 25 e 64 anos;
- Que declararam ter iniciado atividade sexual.

5.6.2 Critérios de exclusão

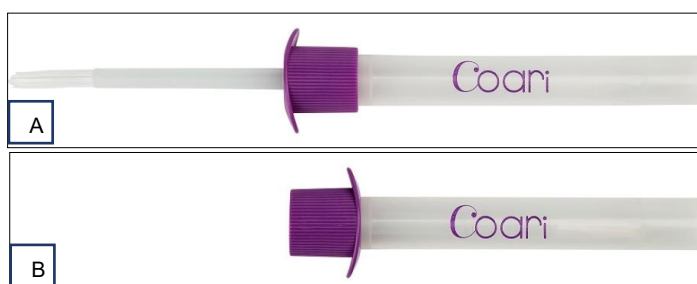
Foram excluídas do estudo mulheres:

- Que apresentaram contraindicação para coleta de material cérvico-vaginal (exemplo: mulheres acamadas/mobilidade prejudicada; prolapso uterino; cistocele/retocele que obstrua o canal vaginal, entre outras condições clínicas que impedia a autocoleta da amostra);
- Que estivessem com fluxo menstrual intenso;
- Grávidas ou histerectomizadas.

5.7 Autocoleta com dispositivo Coari® (Kolplast)

Foi entregue a cada participante do estudo um dispositivo nacional Coari® (Kolplast) para a autocoleta de amostra vaginal (figura 7).

Figura 7. Dispositivo de autocoleta Coari®



A: Coari® é um dispositivo constituído por uma haste coletora e um tubo. A haste coletora possui 9,5 cm de comprimento, sendo que 2 cm correspondem ao conjunto de cerdas coletoras presentes na sua extremidade. No centro, localiza-se o ponto de “stop” quando ocorre a introdução do dispositivo no canal vaginal, além de um elemento de dupla rosca que permite o acoplamento do tubo. Na extremidade oposta a haste coletora encontra-se o tubo B: Dispositivo Coari® com a haste coletora acoplada no tubo. Fonte: (KOLPLAST, 2023).

Cada dispositivo foi previamente identificado na sua embalagem externa com o número da amostra e as iniciais da participante. Após a higienização das mãos com álcool em gel da participante e a entrega do dispositivo de autocoleta, a mesma foi deixada sozinha no consultório ou se dirigiu a um local privativo para realizar a autocoleta. Após a introdução do dispositivo no canal vaginal, a participante foi orientada a realizar 5 movimentos rotatórios da haste, a fim de permitir maior contato do dispositivo com a região cérvico vaginal. Após essa etapa, a participante foi orientada a retirar o dispositivo do canal vaginal, desenroscar a haste do tubo e colocá-la na parte interna do tubo e enroscar para fixar as partes do dispositivo. Logo após a autocoleta, a mulher entregou a pesquisadora o dispositivo envolto na própria embalagem do dispositivo. Em seguida, procedeu-se novamente a higienização das mãos da participante e o acondicionamento da amostra em caixa de isopor com gelox (figura 8), em temperatura entre 4 e 22 °C.

Figura 8. Acondicionamento da amostra autocoletada pelas participantes

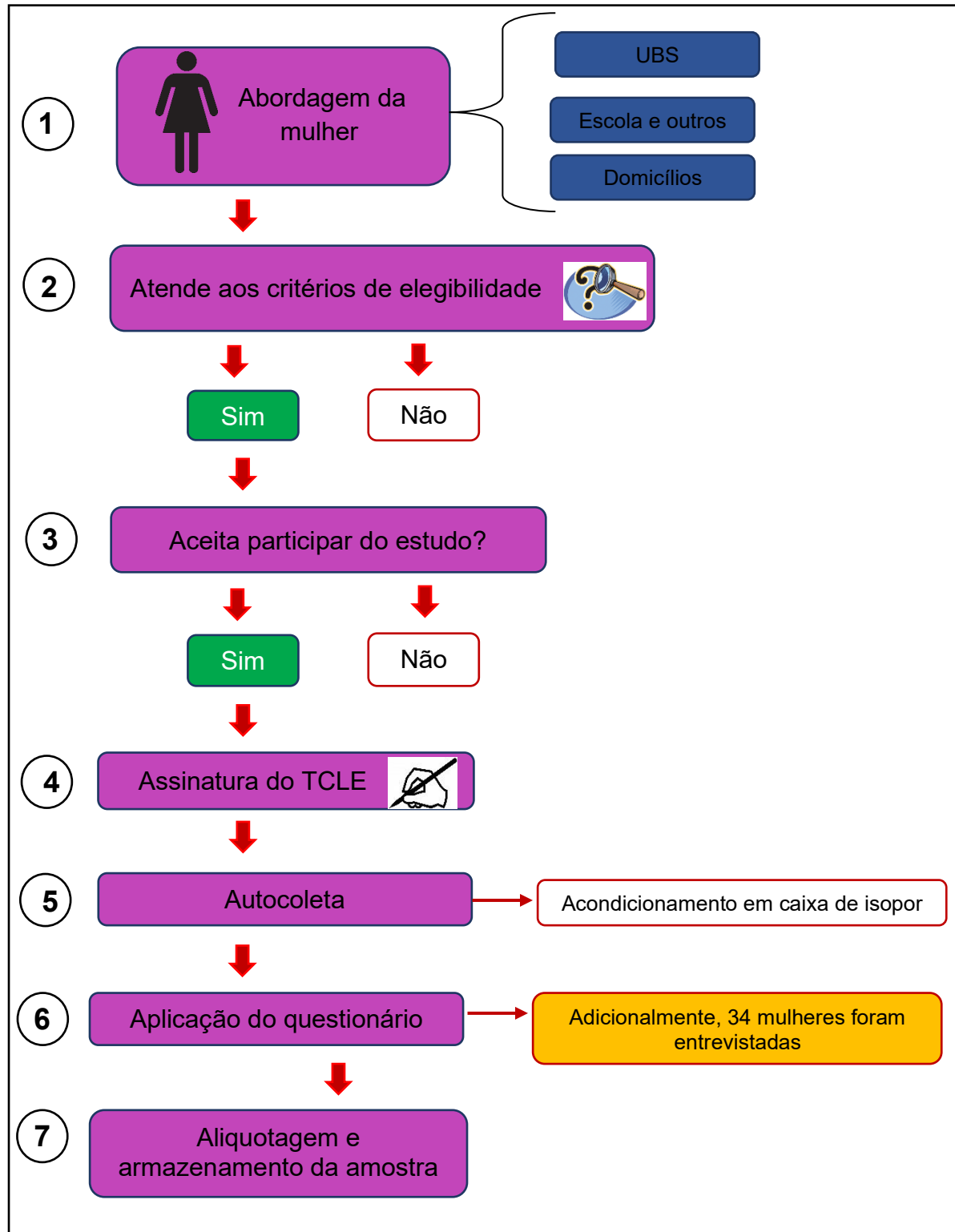


Dispositivo de autocoleta acondicionado em caixa de isopor com gelox e identificado com o número da amostra e as iniciais da participante. Fonte: Arquivo próprio.

Após a obtenção das amostras, os dispositivos Coari® foram levados no mesmo dia para o Laboratório de Biologia Molecular da FCECON, onde se procederam os seguintes passos: 1) Identificação de cada dispositivo com data, número da amostra e iniciais da participante; 2) Adição de 4 ml do conservante CellPreserv® dentro do tubo do dispositivo Coari®; 3) Vórtex do dispositivo durante 15 segundos; 4) distribuição de 3 alíquotas de 1 ml da amostra em micro tubos previamente identificados; 5) congelamento das 3 alíquotas em freezer a -20 °C.

O resumo das etapas metodológicas para abordagem das mulheres e coleta da amostra são apresentadas na figura 9.

Figura 9. Etapas metodológicas para a abordagem das mulheres e coleta das amostras



5.8 Detecção do DNA e genotipagem do HPV

Para o diagnóstico molecular do HPV, foi inicialmente realizada a extração do DNA das amostras utilizando o kit ReliaPrep™ gDNA Tissue MiniPrep System® (Promega, Madison, Estados Unidos). Todas as recomendações do fabricante foram seguidas. Para a verificação da eficiência da extração do DNA das amostras, foi utilizado como controle interno da reação de PCR convencional os iniciadores PCO4/GH20, que amplificam um fragmento de 268 pb do gene da β -globina humana (BERNARD et al., 1994).

Após a extração do DNA, as amostras foram submetidas a PCR convencional duplex, utilizando os iniciadores genéricos PGMY09/11, que amplificam um fragmento de 450 pb da região L1 do HPV (GRAVITT et al., 2000).

Os produtos da PCR foram analisados por eletroforese em gel de agarose a 1,5%, corados com SYBR Safe DNA Gel Stain® (Invitrogen), usando tampão TBE (Tris-borato-EDTA – Molecular Biology Grade). Os fragmentos de DNA foram visualizados e registrados com o auxílio do fotodocumentador L-Pix Touch® (Loccus).

Todas as amostras foram submetidas a genotipagem para o HPV 16 e 18 por meio da PCR em tempo real, utilizando o QuantStudio5® (Thermo Fisher Scientific) e o protocolo de VEO et al, 2015. As análises foram realizadas no laboratório de biologia molecular da FCECON.

Foram submetidas a genotipagem através do Papillocheck® (Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, Alemanha), aquelas amostras com detecção do DNA do HPV por meio da PCR convencional e que não apresentaram amplificação dos genótipos de HPV 16 e 18 por meio de qPCR. Todas as recomendações do fabricante foram seguidas. As análises foram realizadas em parceria com o laboratório do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.

Os resultados dos ensaios laboratoriais realizados para detecção do DNA do HPV, foram emitidos em formato de laudo e impressos em duas vias, conforme figura 10 e 11. Os laudos foram entregues a equipe técnica da UBS Pau Rosa, que entregaram uma via para a participante do estudo e a outra via anexaram no prontuário da respectiva participante. No momento da entrega do laudo, o profissional de saúde do SUS devidamente treinado, promoveu educação em saúde e fez a condução e referenciamento necessário conforme as diretrizes do INCA, que

prevê a realização do exame colposcópico após o resultado de exame citológico alterado (INCA, 2016).

Figura 10. Fluxo das etapas laboratoriais para detecção do DNA e genotipagem do HPV

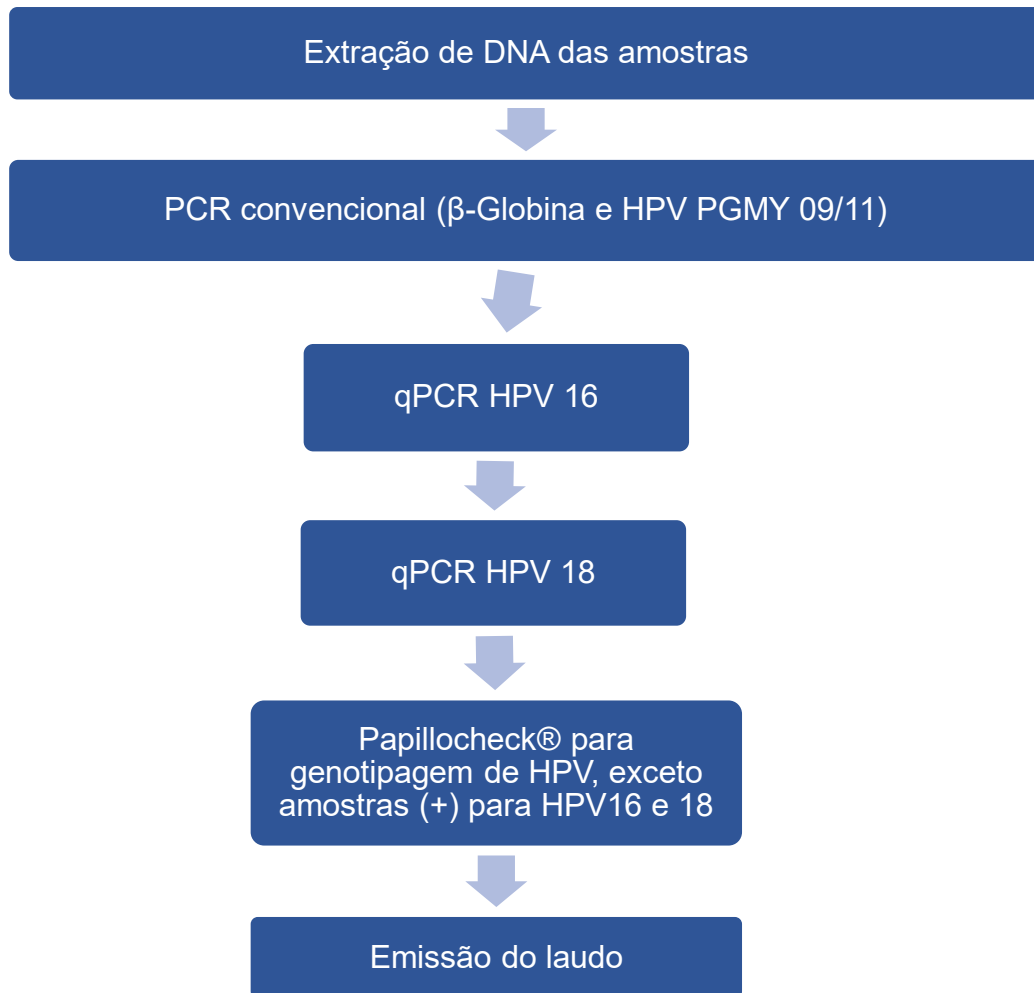
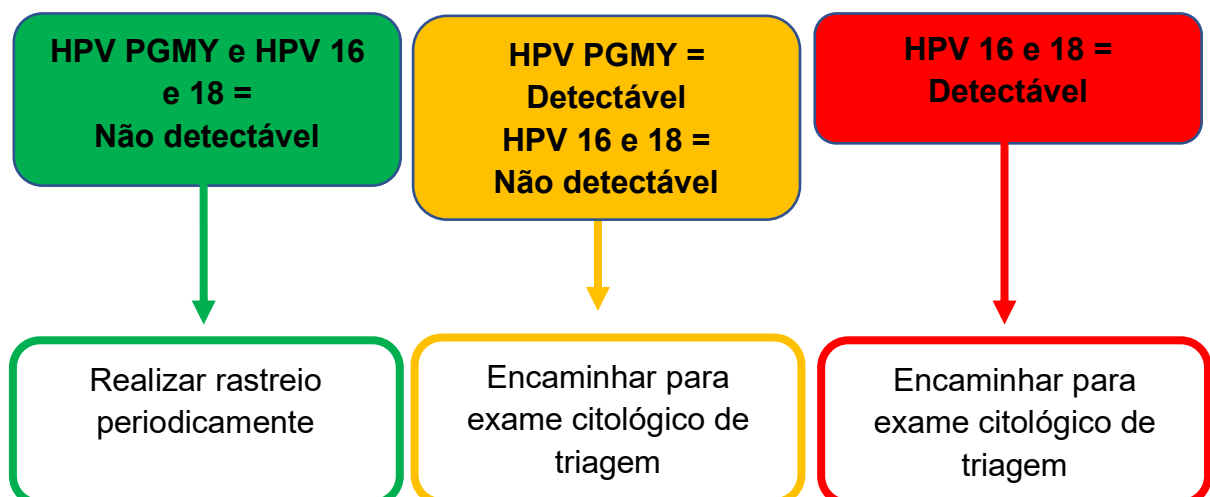


Figura 11. Fluxograma do manejo dos resultados.



5.9 Aspectos Éticos

A proposta da pesquisa foi desenhada de acordo com os pré-requisitos estabelecidos pela Resolução nº 466/2012 e faz parte do projeto “Inovação em tecnologias para prevenção do câncer de colo de útero”, na qual possui a aprovação do Comitê de Ética da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas, sob o parecer 2.802.179 e número de CAAE 71305517.2.0000.0004.

Os resultados dos ensaios realizados, foram disponibilizados para as participantes envolvidas no estudo através de laudos e também foram anexados nos respectivos prontuários, no qual ficam à disposição das equipes saúde.

5.10 Análise dos dados

Os dados foram apresentados por meio de tabelas, onde foram calculadas as frequências absolutas simples e relativas para os dados categóricos. Na análise dos dados quantitativos, foi calculada a média e o desvio-padrão (DP).

O software utilizado na análise dos dados, foi o programa Epi Info versão 7.2.4.0 para *windows* que é desenvolvido e distribuído gratuitamente pelo Centro de Prevenção e Controle de Doenças Norte-Americano – CDC (www.cdc.gov/epiinfo).

Para análise qualitativa, as perguntas semiestruturadas das entrevistas foram classificadas em perguntas introdutórias, para a abertura do diálogo com as participantes e perguntas de interesse, com base nas categorias teóricas pré-estabelecidas. As entrevistas transcritas e revisadas foram transferidas para o programa de análise qualitativa Atlas.ti23®, onde se procedeu a análise temática do conteúdo, para identificar os temas principais a partir das experiências e percepções das participantes sobre: 1) Conhecimento sobre o câncer cervical; 2) Preferência pelo método e aceitabilidade da autocoleta; 3) Experiência e entendimento da autocoleta; e 4) Sugestões de quais profissionais poderiam entregar o dispositivo de autocoleta, em caso de implantação da estratégia.

5.11 Agência de Fomento

O projeto foi financiado pelo Programa de Pesquisa para o SUS – PPSUS do Ministério da Saúde/Decit CNPq e FAPEAM.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO – MANUSCRITO 01

Autocoleta para teste de Papilomavírus humano no rastreio do câncer cervical em mulheres de área rural no Amazonas, Brasil

Suzana dos Santos Nunes^{1,2,3}, Nayara Sousa Castro³, Joicy Cristine Lucas Oliveira^{3,4}, Heidy Halanna de Melo Farah Rondon^{2,3}, Valquíria do Carmo Alves Martins³, Kátia Luz Torres^{2,3}

¹ Instituto de Saúde e Biotecnologia, Universidade Federal do Amazonas, Coari, Amazonas, Brasil, ² Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Manaus, Amazonas, Brasil, ³ Diretoria de Ensino e Pesquisa, Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas, Manaus, Amazonas, Brasil, ⁴ Centro Universitário Fametro.

Autor correspondente: Kátia Luz Torres, Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas, rua Francisco Orellana 215, Planalto, Manaus, Brasil; katialuztorres@hotmail.com

Resumo

Historicamente o câncer cervical é o tipo de câncer que mais atinge e mata a população feminina do Estado do Amazonas-Brasil. A grande área territorial dessa região, associada a dificuldade do acesso e adesão das mulheres na realização do Papanicolaou, contribuem na baixa cobertura do programa nacional de rastreio do câncer cervical. Nesse contexto, avaliou-se a aceitabilidade e viabilidade da autocoleta de amostras vaginais para o teste de papilomavírus humano (HPV) de mulheres de uma área rural de difícil acesso de Manaus-Amazonas. Um total de 304 mulheres entre 25 e 64 anos realizaram a autocoleta em seus domicílios ou durante atendimentos em uma unidade básica de saúde. Todas as abordagens domiciliares foram realizadas na companhia de uma Agente Comunitária de Saúde. As amostras foram submetidas a extração de DNA, PCR convencional de detecção do DNA do HPV utilizando os iniciadores genéricos PGMY09/11 e PCR em tempo real para detecção do HPV 16/18. A média de idade das participantes foi de 44,26 anos. A prevalência da infecção pelo HPV foi de 13,5% (41/304). A prevalência geral do HPV 16 e 18 foram respectivamente, 4,60% (14/304) e 0,66% (02/304). A maioria das participantes (98,36%, 299/304) relatou que o dispositivo de autocoleta foi fácil de

usar e 100% das participantes recomendariam a autocoleta como método de rastreio do câncer cervical. Neste estudo demonstrou-se que a autocoleta de amostra vaginal para detecção do HPV foi altamente aceitável e viável por mulheres de áreas de difícil acesso, o que torna a autocoleta uma estratégia chave para aumentar a cobertura do rastreio em regiões com poucos recursos e com alta taxa do câncer cervical.

Palavras chave: Câncer do colo do útero; Papillomavirus Humano; Programas de Rastreamento; Teste para Detecção de DNA de HPV.

Introdução

O câncer cervical (CC) continua sendo um grande problema de saúde pública, particularmente em países com menos recursos (ARBYN et al., 2020). E apesar do conhecimento que 99,7% dos cânceres cervicais são causados pelo HPV de alto risco (SHIRAZ et al., 2020), e que há vacina disponível em muitos países para os genótipos mais relacionados ao processo oncogênico, mesmo assim este é o quarto tipo de câncer mais incidente e a quarta causa de morte nas mulheres. Em 2020, o número de casos atingiu 604.127 mulheres e causou o óbito de 341.831 mulheres em todo o mundo (SUNG et al., 2021). Em países desenvolvidos como o Canadá, a taxa bruta estimada do câncer cervical em 2020 foi de 7,4 casos a cada 100 mil mulheres, enquanto que em países em desenvolvimento como o Brasil, a estimativa para o mesmo ano foi de 15,1 casos a cada 100 mil mulheres (IARC, 2023a) e causou a morte de 6.627 mil mulheres, com taxa de mortalidade bruta de 6,12 mortes a cada 100 mil mulheres (INCA, 2022b). A prevalência do câncer cervical no Brasil varia de acordo com a região, onde aquelas com menor poder socioeconômico apresentam taxas mais elevadas (COSTA et al., 2020). No Amazonas, a taxa ajustada de incidência esperada para 2024 é de 31,71 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2022b).

Diversos fatores contribuem com esse elevado número de casos de câncer cervical no Brasil, entre eles estão as dificuldades logísticas e técnicas para realização do teste baseado em citologia, especialmente em regiões menos desenvolvidas e com grandes áreas territoriais (COSTA et al., 2018; LEVI et al., 2019). Diante disso, é necessária a utilização de novos métodos que garantam melhor eficiência e maior acesso das mulheres que habitam lugares remotos e com recursos limitados.

Recentemente a Organização Mundial de Saúde recomendou a triagem primária baseada no teste de HPV e incluiu a autocoleta como parte das diretrizes de rastreamento do CC (WHO, 2022). Os métodos baseados em teste de HPV oferecem maior eficiência no rastreamento do câncer cervical quando comparada a citologia, pois apresentam um melhor valor preditivo negativo e melhor sensibilidade (RONCO et al., 2014). Sendo portanto, essenciais em programas nacionais que já possuem a rotina de vacinação nacional contra o HPV, pois prevê-se que com a vacinação, ocorra a diminuição do valor preditivo positivo da citologia (LEI et al., 2020).

Um elemento importante do teste baseado em HPV, é a possibilidade da amostra ser coletada pela própria mulher, podendo ser realizada em unidade de saúde ou na própria residência da mulher (DAPONTE et al., 2023; PERKINS et al., 2023). Estudos revelam que testes baseados em HPV associado a autocoleta apresentam desempenho do teste equivalente a amostra obtida por profissional de saúde, o que tornar essa estratégia como um ponto chave para o sucesso da eliminação do câncer cervical como um problema de saúde pública (ARBYN et al., 2022; POLMAN et al., 2019; SERRANO et al., 2022).

Atualmente, vários países implementaram a autocoleta em testes pilotos ou nos programas nacionais de rastreamento do câncer cervical (ARROSSI et al., 2019; SERRANO et al., 2022). No Brasil, o rastreamento do câncer cervical é baseado em citologia (INCA, 2016), com poucas iniciativas locais de implementação de rastreamento do CC baseado no teste de HPV (GODOY et al., 2022; TEIXEIRA et al., 2023), além de poucos estudos piloto sobre o uso da autocoleta para detecção do HPV (BATISTA et al., 2023; CASTLE et al., 2019; LORENZI et al., 2013; 2019; 2022; PANTANO et al., 2020; POSSATI-RESENDE et al., 2020; RODRIGUES et al., 2018; SILVEIRA, DA et al., 2023; TORRES et al., 2018). Nesse contexto, este estudo teve o objetivo de avaliar a aplicabilidade da autocoleta de amostras vaginais para o teste de HPV de mulheres de uma área rural de difícil acesso da cidade de Manaus, Amazonas, Brasil.

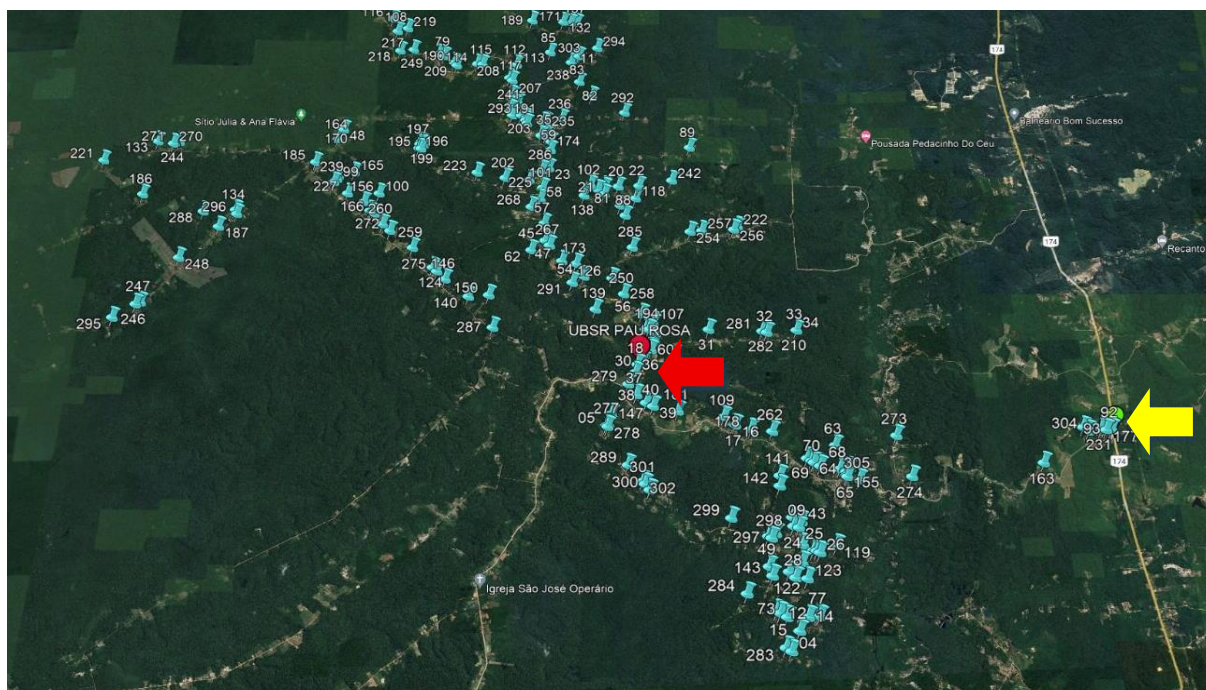
Materiais e Métodos

Participantes do estudo

Este é um estudo transversal, que recrutou 304 mulheres moradoras de uma área de difícil acesso de Manaus, Amazonas, Brasil. Mulheres entre 25 e 64 anos realizaram a autocoleta em seus domicílios, em atendimentos em centros

comunitários, na Unidade Básica de Saúde (UBS) ligada ao Sistema Único de Saúde (SUS) da comunidade rural do Pau Rosa (há 56,6 Km do centro de Manaus).

Figura 1. Mapa com o georreferenciamento das participantes que realizaram a autocoleta na Comunidade do Pau Rosa.



Mapa com distribuição geográfica das participantes do estudo na Comunidade do Pau Rosa, Manaus (AM); A seta amarela identifica o início do Ramal do Pau Rosa a partir do Km 21 da BR-174; A seta vermelha identifica a localização geográfica da UBS do Pau Rosa.

Os critérios de exclusão foram gravidez, histerectomia e sangramento vaginal no momento da coleta. Este estudo, obteve aprovação do Comitê de Ética da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (parecer 2.802.179/2018). Todas as participantes forneceram consentimento informado por escrito.

Amostra e coleta de dados

Todas as abordagens domiciliares aconteceram sob acompanhamento de uma agente comunitário de saúde (ACS) ligada ao SUS. Entre dezembro de 2020 a junho de 2022, as participantes receberam instruções orais e ilustrativas para a realização da autocoleta de amostras vaginais. O dispositivo de autocoleta Coari® (Kolplast, Brasil) foi entregue a participante, que foi instruída a inseri-lo suavemente no canal vaginal, girá-lo cinco vezes e depois retirar e colocá-lo no tubo com tampa

rosqueável. Todas as participantes coletaram isoladamente suas amostras em uma sala ou banheiro privativo, e em seguida um questionário foi aplicado para coleta de dados sociodemográficos e de satisfação com a autocoleta.

Após a autocoleta, os dispositivos já identificados eram acondicionados em caixa de isopor em temperatura entre 4 a 22 °C. Diariamente os dispositivos eram transportados para o Laboratório de Biologia Molecular da FCECON, onde se procedeu os seguintes passos: 1) Adição de 4 ml do conservante CellPreserv® dentro do tubo do dispositivo Coari®; 2) Vórtex do dispositivo durante 15 segundos; 3) congelamento de alíquotas de 1 ml da amostra em freezer a -20 °C.

Extração de DNA e teste DNA-HPV

A extração do DNA foi realizada utilizando-se o kit ReliaPrep™ gDNA Tissue Miniprep System da Promega® seguindo o protocolo do fabricante. Foi realizada PCR convencional duplex em todas as amostras, onde utilizou-se os iniciadores PCO4/GH20 para o controle interno da reação, que amplificam um fragmento de 268 pb do gene da β -globina humana e foram utilizados os iniciadores genéricos PGMY09/11, que amplificam um fragmento de 450 pb da região L1 do HPV, conforme o protocolo citado por GRAVITT e colaboradores (BERNARD et al., 1994; GRAVITT et al., 2000). Os produtos da PCR convencional foram analisados por eletroforese em gel de agarose a 1,5%, corados com SYBR Safe DNA Gel Stain® e visualizados em fotodocumentador L-Pix Touch®. Todas as amostras foram submetidas a genotipagem para o HPV 16 e 18 por meio da PCR em tempo real, utilizando o QuantStudio5® através do protocolo de VEO e colaboradores (VEO et al., 2015). As amostras positivas na PCR convencional e negativas na PCR em tempo real para HPV 16 e 18, foram submetidas a genotipagem por meio do Papillocheck® que utiliza como alvo o gene L1 do HPV, conforme as recomendações do fabricante. Os resultados dos testes laboratoriais para detecção do DNA-HPV foram emitidos em formato de laudo e entregues a equipe técnica da UBS da comunidade rural do Pau Rosa e para as participantes da pesquisa. As pacientes foram orientadas e referenciadas para seguimento pela equipe de saúde do SUS.

Resultados

Características sociodemográficas

Um total de 304 mulheres foram inseridas no estudo. A média de idade foi de 44,26 anos (DP=11,64), a raça auto declarada mais frequente foi a parda (79,61%). A maioria eram casadas ou viviam em união estável (72,70%), o ensino fundamental foi o nível de escolaridade mais frequente (48,68%). A maioria eram agricultoras (42,11%) e tinham renda familiar de 1 salário mínimo (46,38%). A média de idade da primeira relação sexual foi de 15,98 anos (DP=2,78), onde quase a metade (49,01%) relatou nunca usar preservativo e tinha a média de 3,53 filhos (DP=2,11). Quanto ao hábito do fumo, 37,93% informaram que fumam ou já fumaram, 27,30% tiveram um familiar com histórico de câncer de colo de útero e 60,20% informaram que realizam o exame citopatológico uma vez por ano, conforme a tabela 1.

Tabela 1. Características sociodemográficas das mulheres moradoras de área rural do município de Manaus, Amazonas, Brasil (N = 304)

<i>Variáveis</i>	<i>f_i</i>	<i>%</i>
Idade (anos)		
25 - 35	85	27,96
36 - 45	73	24,01
46 - 55	80	26,32
56 ≤ 64	66	21,71
Média ± DP	44,26 ± 11,64	
Raça		
Branca	33	10,86
Parda	242	79,61
Negra	22	7,24
Indígena	7	2,30
Estado civil		
Solteira/Viúva/Divorciada	83	27,30
Casada/União estável	221	72,70
Escolaridade		
Analfabeto	11	3,62
Fundamental incompleto/completo	148	48,68
Médio incompleto/completo	118	38,82
Superior incompleto/completo	27	8,88
Ocupação		
Agricultora	128	42,11
Aposentada	4	1,32

Assalariada	37	12,17
Autônoma	30	9,87
Do lar	105	34,54
Renda familiar*		
<1 salário mínimo	126	41,45
1 salário mínimo	141	46,38
≥ 2 salários mínimos	37	12,17
Idade 1ª relação sexual		
≤ 13	42	13,82
14 a 18	223	73,36
≥ 19	39	12,83
Média ± DP	15,98 ± 2,78	
Amplitude	7 – 29	
Uso de preservativo		
Nunca	149	49,01
As vezes	112	36,84
Sempre	43	14,14
Nº de filhos		
0	15	4,93
1 a 5	242	79,61
≥ 6	47	15,46
Média ± DP	3,53 ± 2,11	
Amplitude	0 - 15	
Fuma ou já fumou		
Não	189	62,17
Sim	115	37,83
Algum familiar teve CC		
Não	221	72,70
Sim	83	27,30
Frequência que realiza o citopatológico		
Nunca realizou	7	2,30
6 em 6 meses	14	4,61
1 x ao ano	183	60,20
A cada 2 anos	42	13,82
A cada 3 anos	18	5,92
Mais de 3 anos	40	13,16

*salário mínimo= R\$ 1.212,00 equivalente a USD 241,12; DP= Desvio padrão; CC= câncer cervical

Aceitabilidade da autocoleta para o teste de HPV

Todas as 304 mulheres abordadas e elegíveis aceitaram participar do estudo. A maioria (98,36%, 299/304) relatou que o dispositivo de autocoleta foi fácil de usar e 96,05% (292/304) informou que não sentiu constrangimento com a realização da autocoleta. A maioria (95,72%, 291/304) não relatou sensação de dor e 86,51% (263/304) não informou desconforto no momento da autocoleta. Todas as participantes (100%, 304/304) recomendariam a autocoleta como método de rastreio do câncer de colo de útero, conforme a tabela 2.

Tabela 2. Aceitabilidade do uso da autocoleta para teste do HPV por mulheres moradoras de área rural do município de Manaus, Amazonas, Brasil (N = 304)

<i>Variáveis</i>	<i>f_i</i>	<i>%</i>
O dispositivo de autocoleta é fácil de usar		
Não	5	1,64
Sim	299	98,36
Sentiu constrangimento ao realizar o teste		
Não	292	96,05
Sim	12	3,95
Sentiu dor ao realizar o teste		
Não	291	95,72
Sim	13	4,28
Sentiu desconforto ao realizar o teste		
Não	263	86,51
Sim	41	13,49
Recomendaria este método de coleta para teste de rastreio do câncer cervical		
Não	0	0
Sim	304	100

Comparação do alcance/cobertura da citologia cervical versus autocoleta para teste do HPV durante período do estudo

Entre 01 de janeiro e 27 de julho de 2021 (208 dias), foram obtidas 240 amostras vaginais autocoletadas pelas participantes deste estudo, no entanto, entre 13 de janeiro e 21 de abril (99 dias) as coletas deste estudo foram interrompidas devido à crise da falta de oxigênio ocorrida em Manaus, em virtude da Pandemia do Covid-19. Durante esse mesmo período, a UBS responsável por aquele território, realizou 91 exames de citologia cervical durante os atendimentos na UBS e durante as ações em escolas e outros estabelecimentos. Destes, 78 foram realizados dentro

da faixa etária de 25 e 64 anos, conforme recomendação do programa nacional de rastreio do CC.

Portanto, o alcance/cobertura da autocoleta para teste de HPV obtido neste estudo foi quase três vezes o alcance obtido pela citologia cervical realizada pela UBS daquele território, durante o mesmo período.

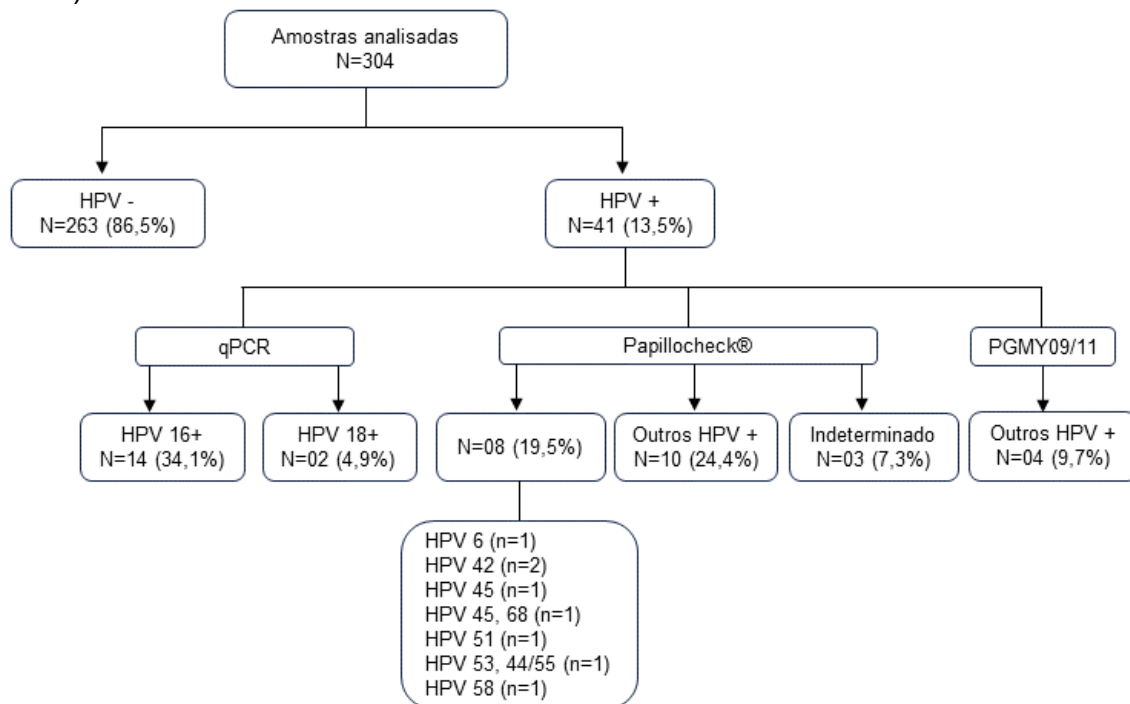
Viabilidade da amostra autocoletada para o teste de HPV

Todas as amostras coletadas apresentaram amplificação do DNA genômico humano usado para validação da eficácia da autocoleta e extração do DNA. Apenas um resultado foi inválido inicialmente e a participante foi convidada a repetir a autocoleta. A prevalência da infecção pelo HPV foi de 13,5% (41/304).

Genótipos de HPV obtidos por amostras autocoletadas

Entre as amostras HPV positivas, 34,1% (14/41) foi detectado o HPV 16, em 4,9% (2/41) foi detectado o HPV 18 e em 61,0% (25/41) das amostras foi detectado outros genótipos do HPV. Sendo que, 21 amostras submetidas a genotipagem por meio do teste do PapilloCheck®, foi detectado o HPV 6 (n=1), HPV 42 (n=2), HPV 45 (n=1), HPV 45, 68 (n=1), HPV 51 (n=1), HPV 53, 44/55 (n=1) e HPV 58 (n=1). Em 3 amostras houve falha na amplificação do gene endógeno FCA e 10 amostras não houve amplificação do DNA do HPV, conforme figura 2.

Figura 2. Resultados de teste de HPV em amostras vaginais autocoletadas por mulheres moradoras de região rural do município de Manaus, Amazonas, Brasil (N = 304).



HPV -: HPV não detectado; HPV +: HPV detectado; HPV 16+: HPV 16 detectado; HPV 18+: HPV 18 detectado.

Discussão

Este estudo aponta que a estratégia da autocoleta de amostra vaginal para o teste de HPV é viável e pode aumentar a cobertura do rastreio do câncer cervical de mulheres de áreas de difícil acesso. Até o momento, poucos estudos brasileiros avaliaram a autocoleta como método primário de rastreio do câncer cervical (CASTLE et al., 2019; PANTANO et al., 2020; POSSATI-RESENDE et al., 2020; TORRES et al., 2018), mas em diversos países a autocoleta é recomendada no rastreio primário ou na oferta para mulheres subrastreadas nos programas nacionais ou regionais de prevenção do câncer cervical (ARBYN et al., 2022; SERRANO et al., 2022). A equivalência diagnóstica aproximada para neoplasia intraepitelial cervical grau três ou pior (NIC3+) com testes de HPV de amostras autocoletadas, já foi evidenciada quando comparada aos testes de HPV com amostras coletadas por profissional de saúde (INTURRISI et al., 2021; LORENZI et al., 2022).

A prevalência do HPV entre as mulheres estudadas foi de 13,48%, o que é esperado para estudo de rastreio em mulheres consideradas saudáveis. Estudos

similares brasileiros encontraram a prevalência de HPV entre 11% a 12,2% em amostras autocoletadas (CASTLE et al., 2019;POSSATI-RESENDE et al., 2020). Neste estudo a genotipagem do HPV pelo Papillocheck® apresentou baixa sensibilidade, onde 13/21 amostras positivas para HPV L1 não detectou o genótipo do HPV ou tiveram resultados inválidos quando submetidos ao Papillocheck®. Este resultado corrobora com a baixa genotipagem do HPV por meio do Papillocheck® encontrada no estudo de Torres e colaboradores (TORRES et al., 2018) e é discordante do resultado encontrado no estudo de Jaworek e colaboradores (JAWOREK et al., 2018). Cabe destacar, que os métodos de rastreio com alta sensibilidade e que sejam facilmente empregados em lugares com recursos limitados é imprescindível na prevenção de novos casos de câncer cervical (SERRANO et al., 2022).

Este estudo apresenta uma excelente aceitabilidade da autocoleta, facilidade na execução do procedimento e a recomendação de todas as participantes para o uso deste método no rastreio do câncer cervical. Esses dados são consistentes com outros estudos e sugere que a autocoleta para o teste de HPV é uma estratégia que aumenta a adesão do rastreio do câncer cervical em população subastreada ou de área remota (POSSATI-RESENDE et al., 2020;TORRES et al., 2018). Outro fator importante do uso da autocoleta em países com altas taxas de câncer cervical é o alcance das mulheres em áreas remotas e de recursos limitados (ARBYN et al., 2022;PERKINS et al., 2023), pois este método permite que as próprias mulheres realizem a autocoleta em suas casas.

O resultado deste estudo demonstra que o alcance da cobertura do rastreio do CC por meio da autocoleta para o teste de HPV em áreas remotas é superior ao alcance da cobertura por meio da citologia cervical, além de ser uma estratégia oportuna em meio à crise sanitária, como a Pandemia do Covid-19. Este achado é corroborado com evidências de outros autores que apontam que o uso da autocoleta para teste baseado em HPV é uma estratégia altamente eficaz para aumentar a cobertura do rastreio do câncer cervical (ARROSSI et al., 2019;CASTLE et al., 2019;LUCKETT et al., 2023;POSSATI-RESENDE et al., 2020;TORRES et al., 2018).

Neste estudo, todas as abordagens “porta a porta” de mulheres de áreas remotas foram acompanhadas pelas agentes comunitárias de saúde, o que pode ter contribuído para o sucesso da aceitabilidade da autocoleta. Estudos revelam, que a estratégia da autocoleta oferecida pelos agentes comunitários de saúde em áreas

rurais aumentou a adesão do rastreio do câncer cervical (ARROSSI et al., 2015; DOMGUE et al., 2020) e que outros profissionais em um cenário de atenção básica bem estabelecida, também é uma estratégia promissora no aumento da cobertura do rastreio (AGORASTOS et al., 2019). No Brasil, essa estratégia pode aumentar significativamente a cobertura do programa nacional de rastreio do câncer cervical, pois os agentes comunitários de saúde são profissionais que já estão inseridos na atenção Básica do Sistema Único de Saúde e já realizam a abordagem de “porta a porta” em sua rotina (BRASIL, 2006). Essa estratégia supera as barreiras logísticas de acessibilidade das mulheres de áreas rurais e remotas até os serviços de saúde, da disponibilidade de recursos humanos (PEREHUDOFF et al., 2020), elimina o tempo de espera da mulher na fila de atendimento das unidades de saúde (BOSGRAAF et al., 2014) e garante maior adesão ao método de rastreio do câncer cervical (ARROSSI et al., 2015).

No Brasil, são altas as taxas quando se fala em CC, que é um câncer extremamente prevenível (GODOY et al., 2022) e que acarretou 6,12 mortes a cada 100 mil mulheres em 2020 (INCA, 2022). Mas essa realidade ainda é mais cruel em diversas regiões do Brasil, como o Amazonas, onde diferenças culturais, socioeconômicas e geográficas se reúnem e geram barreiras para o acesso aos serviços de saúde de mulheres indígenas, mulheres que vivem em meio a floresta ou à beira dos rios, além de morarem em um enorme espaço geográfico (TORRES et al., 2018). O Amazonas além de ser o maior estado brasileiro em área territorial, é também a região com a maior bacia hidrográfica do mundo, o que faz com que todas as cidades do Estado do Amazonas possuam “estradas fluviais”. Com isso, essa característica geográfica que torna o Estado do Amazonas único no mundo, também acarreta inúmeras barreiras de acesso aos serviços de saúde essenciais, incluindo o rastreio do câncer cervical, que historicamente é o principal tipo de câncer a atingir e a matar as mulheres do Amazonas, que em 2020 teve a taxa ajustada de 14,49 mortes a cada 100 mil mulheres (INCA, 2022a). Nesse contexto, diversos estudos têm destacado a necessidade do Sistema Único de Saúde do Brasil em aderir a novas estratégias que possam melhorar a eficiência dos exames e aumentar a cobertura do rastreio do câncer cervical (GODOY et al., 2022; LEVI et al., 2019; PERKINS et al., 2023; TORRES et al., 2018).

Conclusão

Neste estudo, foi evidenciado que a autocoleta de amostra vaginal para detecção do HPV de alto risco é viável e aceitável por mulheres de áreas de difícil acesso e por mulheres que são resistentes na adesão do rastreamento baseado em citologia. Este estudo revela que o alcance da cobertura do rastreamento do câncer cervical por meio do uso da autocoleta para o teste de HPV em áreas remotas é superior ao alcance da cobertura por meio da citologia cervical, o que torna a autocoleta uma estratégia chave para aumentar a cobertura do rastreamento em regiões com poucos recursos e com alta taxa do câncer cervical.

Agradecimentos

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas – FAPEAM, pelo apoio financeiro por meio da chamada nº001/2017 do Programa de Pesquisa para o SUS – PPSUS; Ao apoio logístico de toda a equipe da Secretaria Municipal de Saúde Rural de Manaus, em especial as agentes comunitárias de saúde: Albanisa Frós de Souza, Greicyene Soares, Thalice Pinto Rabelo e Maria de Nazaré Siqueira da Costa, as enfermeiras Idalina Joaquina de Jesus Barbosa e Rita de Cassia Ferreira Serra.

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO – MANUSCRITO 02

Aceitabilidade e percepções do uso da autocoleta para o rastreio do câncer cervical baseada em HPV por mulheres em região de difícil acesso e alta incidência no Brasil: um estudo qualitativo

Suzana dos Santos Nunes^{1,2,3}, Nayara Sousa Castro³, Joicy Cristine Lucas Oliveira^{3,4}, Flávia Regina Souza Ramos^{5,6}, Valquíria do Carmo Alves Martins³, Kátia Luz Torres^{2,3*}

¹ Instituto de Saúde e Biotecnologia, Universidade Federal do Amazonas, Coari, Amazonas, Brasil, ² Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada da Universidade Federal do Amazonas - UFAM, Manaus, Amazonas, Brasil, ³ Diretoria de Ensino e Pesquisa, Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas, Manaus, Amazonas, Brasil, ⁴ Centro Universitário Fametro, ⁵ Programa de Pós-Graduação em Enfermagem de Saúde Pública, Manaus, Amazonas, Brasil, ⁶ Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Manaus, Amazonas, Brasil.

* katialuztorres@hotmail.com

Resumo

A taxa de incidência ajustada e a taxa de mortalidade do câncer cervical na região do Amazonas-Brasil é mais que o dobro da taxa nacional e se equipara a taxa de países com baixo Índice de Desenvolvimento Humano. Há mais de 40 anos a citologia cervical tem contribuído no rastreio do câncer cervical do Brasil, no entanto, novas estratégias de rastreio e alcance de maior cobertura da população alvo, são cruciais para mudança desse cenário em regiões de alta incidência. Neste contexto, este estudo tem o objetivo de analisar as percepções, experiências e aceitabilidade de mulheres que realizaram a autocoleta de amostra vaginal para detecção do HPV, em áreas de difícil acesso aos serviços de saúde em área rural no Amazonas. Este estudo foi baseado em entrevistas semiestruturadas, que permearam a análise dos temas: 1) Conhecimento sobre o câncer cervical; 2) Preferência pelo método e aceitabilidade da autocoleta; 3) Experiência e entendimento da autocoleta; e 4) Sugestões de quais profissionais poderiam entregar o dispositivo de autocoleta. Um total de 34 mulheres entre 25 a 64 anos, foram entrevistadas em suas casas

localizadas na área rural de Manaus, Amazonas-Brasil. A média de idade das entrevistadas foi de 43 anos. A maioria (33/34) das participantes relataram que preferiam a autocoleta em relação a citologia cervical para o rastreamento do câncer cervical. Todas as participantes entrevistadas compreenderam as orientações e descreveram adequadamente as etapas para obtenção da amostra vaginal de autocoleta. Concluímos que, a autocoleta de amostra vaginal para detecção do HPV de alto risco é uma estratégia de rastreamento do câncer cervical aceitável e viável de ser utilizado em áreas remotas de regiões com alta incidência e mortalidade do câncer cervical.

Palavras chave: Câncer do colo do útero; Papillomavirus Humano; Programas de Rastreamento; Teste para Detecção de DNA de HPV; População rural.

Introdução

O câncer cervical (CC), apesar de potencialmente evitável e curável, atingiu em 2020 mais de 604 mil mulheres e causou a morte de mais de 341 mil em todo o mundo e continua sendo o quarto tipo de câncer mais diagnosticado e a quarta causa de morte por câncer entre as mulheres (SUNG et al., 2021). Para 2023, o Brasil possui uma estimativa de 17.010 novos casos de câncer cervical, com taxa de incidência ajustada de 13,25 por 100 mil mulheres (INCA, 2022b). Apesar da taxa de incidência e mortalidade do câncer cervical terem diminuído nas últimas décadas no Brasil (SINGH et al., 2023), algumas regiões do país, como o Estado do Amazonas, possuem taxa de incidência ajustada que se compara a países africanos com IDH baixo (31,90 por 100 mil mulheres no Amazonas e 31,90 por 100 mil mulheres na república Democrática do Congo) (IARC, 2023a;INCA, 2022b).

Desde a descoberta que o Papillomavírus humano (HPV) é o principal fator etiológico do câncer cervical (HAUSEN, ZUR, 2002), inúmeras pesquisas contribuíram com a classificação em baixo e alto risco oncogênico dos mais de 200 tipos de HPV, além da compreensão do mecanismo carcinogênico do câncer cervical .

No Brasil, desde 1975 a citologia cervical é o método utilizado no âmbito nacional do Ministério da Saúde para prevenção do câncer cervical (INCA, 2016). Mas a relação causal da infecção pelo HPV e o câncer cervical, permitiu que novos métodos baseados na detecção do HPV fossem implementados nos programas nacionais de rastreamento do câncer cervical de vários países, como Austrália, Holanda,

Dinamarca, Turquia e outros (MARCHADIER et al., 2023). As limitações inerentes a citologia cervical (baixa cobertura de rastreio, necessidade de exame pélvico, profissional treinado e baixa sensibilidade), levaram ao desenvolvimento de novas tecnologia de rastreio. As evidências apoiam o teste baseado em HPV de alto risco possui maior sensibilidade na detecção de lesões pré-cancerosas ou CCU, além de ser mais custo-efetiva, quando comparada a citologia (HURTADO-SALGADO et al., 2022; RONCO et al., 2014; TEIXEIRA et al., 2023). E o teste baseado em HPV possibilita a autocoleta de amostra vaginal, o que tem se mostrado eficaz no aumento da cobertura do rastreio do CCU de mulheres que relutam em se submeter a exame ginecológico, e especialmente daquelas que vivem em áreas de difícil acesso e com baixos recursos (ARBYN et al., 2022; ARROSSI et al., 2015; CASTLE et al., 2019; PERKINS et al., 2023; POLMAN et al., 2019; TORRES et al., 2018).

E essa estratégia baseada na detecção do HPV e na coleta da amostra pela própria mulher, vem sendo realizada em diversos países como Holanda, Argentina e Mexico. E estes estudos tem apontado que essa estratégia pode aumentar em até 4 vezes a cobertura do rastreio do CC e superar as principais barreiras enfrentadas pela citologia cervical, como a necessidade do exame ginecológico e profissional habilitado para coleta de amostra cervical (ARBYN et al., 2022; ARROSSI et al., 2015).

Portanto, este estudo teve o objetivo de analisar as percepções, experiências e aceitabilidade de mulheres que realizaram a autocoleta de amostra vaginal para detecção do HPV em áreas de difícil acesso aos serviços de saúde, como áreas rurais no Amazonas, onde há alta incidência do câncer cervical. Além disso, buscou descrever a cobertura do rastreio oferecido pelo Sistema de saúde pública do Brasil (Sistema Único de Saúde-SUS).

Materiais e Métodos

Desenho do estudo e público alvo

Este é um estudo de abordagem qualitativa baseada em entrevistas semiestruturadas, realizadas para explorar as percepções e experiências sobre a aceitabilidade do rastreio do câncer cervical por meio da autocoleta para detecção do HPV de alto risco. Um total de 34 mulheres entre 25 a 64 anos, foram entrevistadas em seus domicílios localizados na área rural de Manaus, Amazonas-

Brasil (figura 1), após terem recebido orientações e consentirem participar do estudo.

Figura 1. Cenários da vida das participantes moradoras da Comunidade do Pau Rosa, Manaus-AM.



Legenda: A) Vicinal com trechos alagados para o acesso aos domicílios; B e C) Abordagem das participantes do estudo em seus domicílios.

Coleta de dados

As entrevistas foram realizadas em maio e junho de 2022. Todas as participantes do estudo foram entrevistadas por uma enfermeira, logo após a mulher realizar a autocoleta para obtenção de amostra vaginal para o teste do HPV. As entrevistas tiveram duração média de 20 minutos. Em todas as abordagens domiciliares das participantes havia uma agente comunitária de saúde, vinculada ao SUS, daquele território. As participantes do estudo foram selecionadas por amostragem de conveniência, conforme disponibilidade do transporte da Unidade Básica de Saúde durante visitas domiciliares. Todas as entrevistas foram gravadas com a autorização das participantes e depois foram integralmente transcritas. Alcançou-se a saturação dos dados com o tamanho amostral (SAUNDERS et al., 2018). Foi realizada a consulta no Sistema de Informação do Câncer do Colo de Útero SISCAN para a obtenção do histórico de citologia cervical realizada pelas participantes nos últimos 3 anos (2020 a 2022) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a fim de triangular as informações relatadas pelas participantes. Após a obtenção do histórico de exames citológicos realizados no SUS pelas participantes do estudo, procedeu-se o cálculo para a obtenção da cobertura do rastreamento do CCU no SUS, onde foi calculado o número de participantes que realizaram pelo menos uma vez a citologia cervical durante os três anos analisados, dividido pelo número

de mulheres participantes do estudo, multiplicado por 100, conforme nota técnica do Ministério da Saúde (BRASIL, 2022).

Análise de dados

As perguntas semiestruturadas das entrevistas foram classificadas em perguntas introdutórias, para a abertura do diálogo com as participantes e perguntas de interesse, com base nas categorias teóricas pré-estabelecidas. As entrevistas transcritas e revisadas foram transferidas para o programa de análise qualitativa Atlas.ti 23®, onde se procedeu a análise para identificar os temas principais a partir das percepções das participantes sobre a aceitabilidade, experiência e entendimento quanto ao uso da autocoleta para rastreio do câncer cervical: 1) Conhecimento sobre o câncer cervical; 2) Preferência pelo método e aceitabilidade da autocoleta; 3) Experiência e entendimento da autocoleta; e 4) Sugestões de quais profissionais poderiam entregar o dispositivo de autocoleta em caso de implantação da estratégia. Cada tema foi subdividido em subtemas, conforme quadro 1.

Quadro 1. Temas e subtemas explorados nas entrevistas

Temas	Subtemas
Conhecimento sobre o câncer cervical	- Ouviu falar sobre o câncer cervical - Conhece ou conheceu alguém que teve câncer cervical - Conhece a citologia cervical para prevenção do câncer cervical
Preferência pelo método	- Autocoleta - Citologia cervical
Aceitabilidade da autocoleta	- Oportunidade de realizar a autocoleta em casa - Experiência de constrangimento na citologia cervical - Experiência de desconforto ou dor com a citologia cervical
Experiência e entendimento da autocoleta	- Compreendeu as orientações da autocoleta - Capacidade de realizar a autocoleta - Ausência de dor ao realizar a autocoleta - Experiência positiva com a autocoleta - Acredita que outras mulheres conseguiriam realizar a autocoleta
Sugestões de quais profissionais poderiam entregar o dispositivo de autocoleta	- Enfermeira - Agente comunitária de saúde - Médica - Outros profissionais

Declaração de ética

Este estudo teve aprovação do Comitê de Ética da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (parecer 2.802.179/2018). Todas as participantes forneceram consentimento informado por escrito.

Resultados

Características das participantes

Um total de 34 mulheres da área rural da cidade de Manaus (Amazonas, Brasil) foram entrevistadas nas suas residências. Nenhuma mulher se recusou ou desistiu de participar do estudo. A média de idade das entrevistadas foi de 43 anos, a raça auto declarada mais frequente foi a parda (82,35%). A maioria eram casadas ou viviam em união estável (82,35%), o ensino fundamental foi o nível de escolaridade mais frequente (55,88%). A maioria eram agricultoras (52,94%) e 44,12% tinham renda familiar menor que 1 salário mínimo, conforme a tabela 1.

Tabela 1. Características sociodemográficas das participantes entrevistadas

<i>Variáveis</i> (n = 34)	<i>f_i</i>	<i>%</i>
Idade (anos)		
25 - 35	12	35,29
36 - 45	5	14,71
46 - 55	11	32,35
56 ≤ 64	6	17,65
Média ± DP	43,55 ± 11,75	
Raça		
Branca	3	8,82
Parda	28	82,35
Negra	3	8,82
Estado civil		
Solteira/Viúva/Divorciada	6	17,65
Casada/União estável	28	82,35
Escolaridade		
Analfabeto	3	8,82
Fundamental (incompleto/completo)	19	55,88
Médio (incompleto/completo)	12	35,29
Ocupação		
Agricultora	18	52,94
Assalariada	4	11,76
Autônoma	4	11,76
Do lar	8	23,52

Renda familiar*

<1 salário mínimo	15	44,12
1 salário mínimo	14	41,18
2-3 salários mínimos	5	14,71

*salário mínimo= R\$ 1.212,00 equivalente a USD 241,12; DP= Desvio padrão.

Histórico da realização da citologia cervical informada pelas participantes do estudo

De acordo com a informações relatadas pelas participantes do estudo, 29 participantes realizaram pelo menos uma vez a citologia cervical nos últimos três anos, o que alcança uma cobertura do rastreio do câncer cervical por meio da citologia de 85,29%, onde 8,82% das participantes do estudo informaram que realizaram a citologia cervical a cada 6 meses, 58,82% informaram que realizaram a citologia em todos os anos, 8,82% informaram que realizaram a citologia a cada 2 anos e 8,82% informaram que realizaram a citologia a cada 3 anos. As demais participantes (14,71%) informaram que realizaram a citologia com uma frequência maior de 3 anos, conforme a tabela 2.

Tabela 2. Frequência da realização da citologia cervical informada pelas 34 participantes do estudo, moradoras da área rural de Manaus, Amazonas-Brasil

Variáveis (n = 34)	<i>f_i</i>	%
Frequência informada da citologia cervical		
6 em 6 meses	3	8,82
Todo os anos	20	58,83
A cada 2 anos	3	8,82
A cada 3 anos	3	8,82
Mais de 3 anos	5	14,71

Histórico da realização da citologia cervical disponíveis no sistema de informação do câncer cervical do Brasil

Os registros da citologia cervical disponíveis no SISCAN do Ministério da Saúde do Brasil das mulheres estudadas, alcançou uma cobertura de rastreio do câncer cervical de 41,2%. Observou-se que 58,8% das participantes do estudo não fizeram a citologia cervical pelo SUS nos últimos 3 anos (entre 2020 e 2022), 20,6% fizeram a citologia cervical no SUS em 1 ano, 14,7% realizaram nos últimos 2 anos e

5,88% das participantes realizaram nos 3 anos consecutivos do período analisado, conforme tabela 3.

Tabela 3. Histórico da citologia cervical disponível no SISCAN* pelas 34 mulheres moradoras da área rural de Manaus, (Amazonas, Brasil) entre 2020 e 2022.

Variáveis (n = 34)	f_i	%
Nenhum	20	58,83
Fez exame em 1 ano	7	20,58
Fez exame em 2 anos	5	14,71
Fez exame nos 3 anos	2	5,88

* SISCAN: Sistema de informação do câncer cervical no Brasil.

Foram explorados quatro temas a partir das percepções e experiências das participantes entrevistadas sobre o uso da estratégia da autocoleta para o rastreamento do câncer cervical, conforme descrição a seguir.

1-Quanto ao conhecimento sobre o câncer cervical

A grande maioria (31/34) das participantes relatou que ouviu falar do câncer cervical, embora a maioria não compreendesse muito bem sobre os fatores de risco do câncer cervical e da sua relação direta com a infecção pelo HPV.

“Já ouvi falar, [...] eu não sei como ocorre, né. [...]” (E.1)

“Ele faz uma feridinha, né!. E se a pessoa não cuidar, vai crescendo, vai crescendo aí chega ao ponto da pessoa morrer, perder tudo [...] Muito das vezes a pessoa, mulher descobre e tem cura, né! E outras não, quando vai descobrir, quando descobre já é tarde.” (E:11)

“Eu só sei que mata mesmo, só isso.” (E:26)

“(sei) Que umas mulher chega a se curar, outras morrem, né!. [...] quem não faz preventivo, não fazem exame, aí quando vai descobrir já tá muito avançado e não tem cura, né! (E:29)

Entre as entrevistadas, apenas 5 participantes citaram a relação do câncer cervical com o HPV ou “com essas vacinas pros alunos (vacinação contra o HPV)” (E.06) e três citaram “[...] a disponibilidade genética (histórico familiar) [...]” (E:15).

Apenas três participantes não relataram possuir conhecimento sobre o câncer cervical, sendo que destas, duas não possui histórico de citologia cervical realizada no SUS nos últimos três anos (2020 a 2022).

Das 34 entrevistadas, apenas 14 participantes relataram que ouviram falar do câncer cervical em estabelecimentos de saúde, enquanto que as demais relataram que ouviram falar do câncer cervical por meio de canais de comunicação, parentes ou conhecidos.

“Pela a minha mãe que fiquei sabendo (do câncer cervical) [...]” (E:4)

“[...] Eu vejo falar muito assim na televisão, as vezes vizinha [...]” (E:7)

A maioria (25/34) das participantes tiveram alguma parente ou conhecida com histórico de câncer cervical: *“[...] a minha mãe, ela teve um câncer muito grande que o útero dela foi expulso pra fora da vagina, e aí ela foi operada e foi tratada e faleceu aqui também, nesse lugar onde eu moro, minha mãe está com um ano que ela faleceu aqui (Choro) [...]” (E:1)*

“Só minha tia, [...] morreu do colo do útero. Também ela não queria fazer tratamento nenhum, morreu nova minha tia, nova, nova! Mas morreu por capricho, não deixava ninguém fazer exame nela, [...] não fazia exame de jeito nenhum [...]” (E:6)

“[...] Quem cuidou da minha sogra foi eu e ele (esposo), [...] a gente via ela, né! deitada na cama e sentia muita dor, ela sentia muita dor mesmo e toda hora a gente tinha que tá trocando porque o odor era muito forte, [...] ela passou só 9 meses viva [...]” (E:8)

Todas as 34 participantes do estudo relataram que a citologia cervical é um exame realizado para prevenir o câncer cervical, mesmo entre aquelas participantes que não possuem histórico de citologia realizada nos últimos 3 anos: *“[...] faz muitos anos que eu não faço o preventivo [...]” (E:20)*

2- Sobre a preferência e aceitabilidade da autocoleta

A maioria (33/34) das participantes relataram que preferiam a autocoleta em relação a citologia cervical para o rastreio do câncer cervical. Todas as 20 participantes que não possuíam histórico de citologia cervical realizado no SUS nos últimos 3 anos, informaram preferir a autocoleta em comparação a citologia.

“Eu achei melhor, esse daí. [...] eu mesma que fiz, né. [...]. Achei bom! Não tive dificuldade nenhuma não, não doeu, foi bom de fazer o exame.” (E:5)

“[...] A autocoleta é muito mais confortável, muito mais. Não dói, não incomoda nada, nada, nada. E é rápido! [...], foi bem mais fácil.” (E:33)

Uma participante, apesar de relatar que teve uma experiência positiva com a autocoleta, preferiu a citologia cervical, por ter um profissional executando a sua coleta.

“[...] Preventivo, porque pelo menos eles olham a gente lá dentro [...]” (E:6)

Diversas percepções e experiências fizeram as participantes preferirem a autocoleta, sendo que a oportunidade de realizar a autocoleta em casa, foi um dos principais motivos que influenciaram a participação das mulheres.

“Quando eu vou pra UBS eu sei que tenho hora pra chegar lá, mas hora pra sair eu não sei, né! Porque demora muito, demora muito quando eu vou pro médico, demora muito quando eu vou pra enfermeira [...], achei muito bom fazer em casa do que fazer lá”. (E:9)

“É bom, a gente não se desloca pra ir a lugar nenhum pra fazer, né. [...] Ah, porque quem têm muito filho igual eu né, pra sair de casa é [...] um evento, né. [...]” (E:13)

“É porque a gente tem tanto o que fazer, né. Que aí a gente deixa, ah... Não vou hoje, vou amanhã! Não, vou depois! Aí o dia vai passando, e acaba passando um tempo a gente não, não vai na unidade pra fazer. E em casa é muito bom!” (E:16)

Outro principal motivo para a preferência pela autocoleta, foi a lembrança das participantes quanto ao constrangimento ao realizar a citologia cervical, especialmente na presença de profissionais do sexo masculino.

“[...] tem pessoas que tem 20, 30, 50 anos que ainda não fizeram nenhum preventivo por vergonha de abrir as pernas, principalmente pro homem [...]”. (E:2)

Outro motivo considerado pelas participantes ao preferirem a autocoleta, foi a lembrança da experiência de desconforto ou dor com a citologia cervical.

“porque o preventivo ele dá um certo desconforto, [...] segundo a enfermeira, o meu útero é muito distante, [...] eu até perguntava, né. Porque era desconforto assim? muito desconforto! Então, essa autocoleta poxa vida, é ótimo [...]” (E:27)

3 – Quanto a experiência e entendimento da autocoleta

Todas as participantes entrevistadas compreenderam as orientações e descreveram adequadamente as etapas para obtenção da amostra vaginal autocoletada.

“[...] peguei minha perna, botei na beira da cama [...], abri e fui empurrando devagar até aqui [...] no roxo, né. Quando chegou dentro, aí eu peguei e fiquei

virando cinco vez. Aí depois eu tirei, puxei, aí eu destampeei, aí eu tampei. [...] (E:23)

Todas as participantes foram capazes de realizar autocoleta e a maioria (33/34) não relatou dificuldade em realizar o procedimento: *“Não, não senti nenhuma dificuldade [...]. Muito fácil”* (E:27)

Uma única participante de 63 anos, relatou que teve um pouco de dificuldade em virtude da limitação física *“porque além da hérnia de disco eu tô com artrose [...]* (E:19). E informou que essa condição dificultou *“um pouquinho só”* o procedimento de autocoleta. A participante também relatou um histórico de dificuldades na realização da citologia cervical: *“[...] tem que ir com maior cuidado porque [...] se eu for deitar, aí quando é pra mim levantar tem que ter ajuda, por que eu não consigo levantar sozinha, [...] é porque o preventivo a gente fica lá, [...] as duas pernas não podem demorar [...], se eu suspender ela, se ficar naquela posição começa a tremer a perna sabe. Pois é, mas é bem melhor isso aí (autocoleta)”* (E:19).

Nenhuma participante relatou dor ao realizar a autocoleta: *“Não, não senti dor, não senti desconforto, foi perfeito!”* (E:1)

Duas participantes apesar de não sentirem dor, relataram um pouco de desconforto. Uma delas relatou que teve uma sensação de leve alfinetada com as cerdas do dispositivo de autocoleta: *“Não, eu não senti dor. Mas assim, só essas cerdazinhas, [...] como é várias pontinhas, né! e aí na hora de coisar (introduzir), dá um desconfortozinho, [...] de introduzir logo no início, que dá umas alfinetadinhas, né! Mas aí depois que passa alí [...]* (E:13)

A outra participante de 63 anos, relatou que teve uma sensação de leve ardência: *“senti assim um ardorzinho né, mas introduzindo né!, acho que porque esse negocinho aí enrola (cerdas) [...] e tem que ir dando um jeitinho [...] pra poder entrar normal até chegar o final [...]* (E:19).

Esta participante, informou que sente ardência durante a citologia cervical, que já teve sangramento durante a realização desse exame e informou histórico cirúrgico de perineoplastia: *“[...] ano passado que até sangrou (citologia cervical) [...]. Aí também [...] com esse ressecamento eu fiz períneo [...]* (E:19)

A maioria (33/34) das participantes entrevistadas expressaram experiência positiva com a autocoleta: *“Ótimo, maravilhoso, gostei muito, gostaria também que*

outras mulheres tivessem essa oportunidade [...]. Fiquei muito feliz por receber a enfermeira na minha casa, me trazendo essa benção, né!” (E:1)

“[...] eu acho que toda mulher preferia assim, né! É mais prático, não demora, você faz, num demora um pouco você já tá cuidando de fazer suas coisas, então é bem prático” (E:7)

“[...] achei fácil, não é dolorido e nem é constrangedor” (E:10)

“[...] eu acho que a mulher se sente até mais segura” (E:15)

Uma única participante que não possui histórico de citologia cervical realizada nos últimos 3 anos no SUS, informou que se sentiu constrangida e que pensou em não participar do estudo.

“Pra ser sincera, eu achei um pouco constrangedor [...], depois eu tirei isso da minha cabeça, né... que é pra minha saúde, né. Tem que fazer. [...] Que no início assim, eu pensei que você que ia fazer. Por isso que eu tô te falando que eu fiquei com vergonha e me senti constrangida [...], faz mais de três anos que eu não faço o preventivo. Eu não sei nem como é, qual o procedimento mais do preventivo. [...], não sei se é com esse material (autocoleta), se é com outro [...]. Tô desenformada sobre isso aí. [...] Ainda é daquele bico de papagaio? [...] do ferrinho [...]. Aquilo alí é horrível. Ainda é assim, aquele ferrinho?” (E:20)

A maioria das participantes acreditam que outras mulheres conseguiriam realizar a autocoleta. Uma participante relatou que mulheres mais idosas poderiam ter dificuldade em realizar a autocoleta.

“[...] Explicando bonitinho e direitinho, acho que sim. Mas as vezes [...] a mulher não pode acertar, como no caso de gente mais idosa, né? [...] (E:3)

“Eu acho que sim, porque é muito fácil eu não vi dificuldade nenhuma. Eu acho que qualquer mulher consegue fazer” (E:28)

4- Quanto a sugestões de quais profissionais poderiam entregar o dispositivo de autocoleta

Quando as participantes foram solicitadas a informar quais profissionais poderiam entregar e orientar sobre o uso do dispositivo de autocoleta, caso a estratégia de rastreio estivesse disponível nas unidades de saúde do SUS, a enfermeira foi a profissional mais citada (25/34) entre as entrevistadas: “As enfermeiras, assim como você veio” (E. 1)

“Eu acho que uma enfermeira [...], não pode ser qualquer pessoa né, tem que ser uma enfermeira” (E:22)

Em seguida, a agente comunitária de saúde foi a profissional mais citada (24/35): *“Agente de saúde da unidade [...] era ideal pra fazer isso.”* (E:10)

“Aqui no nosso caso, temos as meninas que são agentes de saúde, que visitam a gente, poderia tá fazendo esse trabalho com a gente” (E:28)

Outras participantes citaram a médica (14/35): *“[...] a própria doutora ou então a enfermeira, seriam as pessoas mais especificadas”*(E:4)

Houveram nove entrevistadas que informaram que outros profissionais treinados da unidade de saúde, poderiam entregar e orientar sobre o uso correto do dispositivo de autocoleta: *“Eu acho que todos os profissionais que trabalham na área teriam que ter essa orientação de [...] demonstração pra pessoa [...]”* (E:15)

E algumas participantes destacaram a importância de profissionais do sexo feminino entregarem e orientarem o procedimento de autocoleta: *“Eu acharia que devia ser mulher, pra entregar para as pessoas, [...] eu principalmente morro de vergonha [...] de pegar preservativo nos postos de saúde. Então, eu acharia que uma mulher ela é mais fácil de explicar, de nós se entender, de que o homem [...]”* (E:2)

Discussão

Estes resultados mostram que a autocoleta para detecção do HPV de alto risco é uma estratégia altamente aceitável e viável para mulheres de áreas de difícil acesso. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo qualitativo que analisou as percepções e experiências das mulheres submetidas a autocoleta para detecção de HPV de alto risco, e que triangulou as informações relatadas pelas participantes com os registros dos sistemas de informações nacionais sobre a realização da citologia cervical, que ainda é a única estratégia implementada no programa nacional de rastreio do câncer cervical no Brasil.

Este estudo revela uma população de baixo poder socioeconômico, que pode está associado a maior necessidade de utilização dos serviços públicos de saúde por essas mulheres. No entanto, a procura pelos serviços de saúde dessas mulheres pode ser prejudicado pela dificuldade do acesso aos estabelecimentos de saúde, tendo em vista que a escassez de recursos financeiros limita a superação no deslocamento das distâncias a serem percorridas em estradas de barros, especialmente em época de chuva. A baixa renda detectada neste estudo é corroborada com dados semelhantes aos detectados em outros estudos com

mulheres ribeirinhas do Amazonas ((BATISTA et al., 2023; SILVA, DA; GARNELO; HERKRATH, 2022; TORRES et al., 2018)

Outro ponto que merece ser destacado neste estudo, é que a baixa escolaridade das participantes não foi uma barreira para a aceitabilidade da autocoleta, e principalmente não foi um empecilho para o entendimento das mulheres quanto as orientações sobre o uso do dispositivo de autocoleta para o rastreio do CC. Estudo realizados com a população ribeirinha também encontrou baixo grau de escolaridade das participantes do estudo (BATISTA et al., 2023; TORRES et al., 2018).

Este estudo identificou que a maioria das participantes já tinha ouvido falar sobre o câncer cervical, apesar da maioria não compreender os fatores de risco para o desenvolvimento da doença. Estes dados são corroborados com outros estudos que também detectaram a dificuldade de conhecimento das mulheres sobre o câncer cervical (MEGERSA et al., 2020; POURETTE et al., 2022). Um dado que chama a atenção dos resultados, é o fato de 73,5% (25/34) das participantes do estudo relatarem conhecer alguém que já teve o câncer cervical, no qual foram apresentados relatos ocorridos dentro da própria família, o que retrata as experiências vividas há décadas por mulheres que moram em regiões de alta incidência e mortalidade do câncer cervical (INCA, 2022a).

No Brasil, desde 1975 a citologia cervical é implementada no Programa nacional de rastreio do câncer cervical, com periodicidade de 3 anos para a realização da citologia cervical em mulheres entre 25 e 64 anos (INCA, 2016). Em 2020, a OMS lançou a Iniciativa Global de Eliminação do Câncer Cervical, que entre outras, possui as metas 90%-70%-90% até 2030 em países de renda baixa e média-baixa, onde 90% das meninas devem ser totalmente vacinadas com a vacina contra o HPV até os 15 anos de idade, 70% das mulheres devem ser rastreadas com um teste de alto desempenho aos 35 anos de idade e novamente aos 45 anos de idade e 90% das mulheres identificadas com doença cervical devem receber tratamento (WHO, 2020).

Neste estudo, a cobertura do rastreio do câncer cervical informada pelas participantes do estudo é de 85,29%. No entanto, houve uma diferença expressiva da cobertura do rastreio quando comparada a cobertura constatada no sistema de informação do SUS (SISCAN) que é de 41,2%. A diferença encontrada nos resultados, retrata a dificuldade de pesquisadores e autoridades de saúde em obter

a precisão da taxa de cobertura do programa nacional de rastreio do câncer cervical no Brasil. Estudos brasileiros apontam uma cobertura do rastreio do câncer cervical de diversas regiões do Brasil que é superior a 80%, quando a fonte da informação são inquéritos ou questionários com informações relatadas pelas próprias mulheres (NAVARRO et al., 2015; SILVA, DA; GARNELO; HERKRATH, 2022). Os dados de “cobertura real do câncer do cervical” (41,17%) identificado neste estudo (fonte do SISCAN), está semelhante a outros estudos brasileiros que realizaram o cálculo de cobertura de rastreio com base no sistema de informação do SUS (SISCAN), onde a cobertura do rastreio foi entre 41% e 54% na zona urbana de Manaus e região norte, respectivamente (COSTA et al., 2018; TORRES et al., 2021). Cabe destacar que a cobertura de rastreio de 41,18% encontrada neste estudo, pode ter sido afetada pelo período Pandêmico da COVID-19 ocorrido durante os anos de análise da cobertura, acrescido da falta de informações sobre a citologia cervical realizada na rede privada de saúde.

A aceitabilidade de todas as participantes para a realização da autocoleta, foi um dos pontos fortes observados neste estudo, o que pode estar relacionado com a confiança gerada pelo fato da pesquisadora estar acompanhada de uma agente comunitária de saúde. O que pesa é que as agentes comunitárias de saúde já realizam visitas domiciliares de rotina nos programas disponíveis na atenção básica de saúde. Este fato é sustentado por estudos que apontam as estratégias da autocoleta oferecida por agentes de saúde comunitários, são bem aceitas e aumentam a cobertura do rastreio do câncer cervical (ARROSSI et al. 2015, CASTLE et al. 2019) e são ideais para mulheres nunca ou subrastreadas (PANTANO et al. 2020).

A oportunidade da realização da autocoleta no domicílio das participantes do estudo, foi um dos principais motivos da alta aceitabilidade dessa estratégia para o rastreio do câncer cervical. Essa condição pode ser um dos pontos chave para o sucesso no aumento da cobertura do rastreio do câncer cervical, pois diversos estudos evidenciam que a aceitabilidade da autocoleta é mais eficaz quando ofertada em domicílio (ARROSSI et al., 2015; CASTLE et al., 2019; POSSATI-RESENDE et al., 2020) em comparação a ofertada em serviços de saúde (ARBYN et al., 2018; GIORGI ROSSI et al., 2015).

Outro ponto demonstrado por este estudo, foi a capacidade de todas as participantes compreenderem e realizarem a autocoleta. Isso evidencia que as

orientações oferecidas para as mulheres sobre os procedimentos na realização da autocoleta, podem ser um dos motivos do sucesso da alta aceitabilidade das mulheres e a as boas experiências e entendimento para a realização da coleta. Observa-se em outros estudos, evidências de aceitabilidade das participantes e a viabilidade das amostras com resultados menos exitosos quando as mulheres demonstraram insegurança ao realizar a autocoleta (MEGERSA et al., 2020;POURETTE et al., 2022).

Este estudo, mostrou que mulheres com idade superior a 60 anos e com comorbidades conseguiu realizar a autocoleta sem ajuda. Este resultado é também descrito por outros estudos, que evidenciam que mulheres mais velhas conseguem realizar adequadamente a autocoleta e se sentem mais confiantes quando comparada com mulheres mais novas (BLOMBERG; HÄLLEBERG-NYMAN, 2023;LORENZI et al., 2019).

Outro ponto forte deste estudo, foi o relato da maioria das participantes em aceitar receber dos agentes comunitários de saúde, o dispositivo e as orientações sobre os procedimentos de autocoleta, em caso de implantação da estratégia no programa nacional de rastreio do câncer cervical. Essa evidência encontrada neste e em outros estudos similares (ARROSSI et al., 2015;BATISTA et al., 2023;CASTLE et al., 2019;PANTANO et al., 2020), se utilizadas por autoridades de saúde, poderá alcançar coberturas do rastreio do câncer cervical que possibilite tirar o Brasil e outros países do cenário de alta incidência e mortalidade do câncer cervical (INCA, 2022b). E neste caso, será possível somar alternativas de minimizar um dos maiores desafios em algumas regiões de todo o mundo: os desafios geográficos e culturais.

Todas as participantes deste estudo tinham conhecimento sobre a citologia cervical. E quase todas as mulheres (33/34) relataram preferir a autocoleta quando comparada a citologia cervical. Estes resultados destacam que a experiência positiva vivenciada com a autocoleta (facilidade em realizar a autocoleta e ausência de dor), se contra põem as percepções ou experiências vivenciadas de constrangimento e dor com a realização da citologia cervical. Estes fatos estão de acordo com o previsto pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que indica que a autocoleta é uma ferramenta que deve ser ofertada para mulheres que não aderem ao exame de citologia no rastreio do câncer cervical, além de alcançar mulheres em áreas remotas e de difícil acesso (WHO, 2022). Este resultado é consistente com outros estudos, que também detectaram a preferência das mulheres por amostras

autocoletadas (BATISTA et al., 2023;CASTLE et al., 2019;LORENZI et al., 2019;PANTANO et al., 2020;TORRES et al., 2018).

Conclusão

A autocoleta de amostra vaginal para detecção do HPV de alto risco é uma estratégia de rastreio do câncer cervical altamente aceitável e viável por mulheres de áreas remotas com alta incidência e mortalidade do câncer cervical. As mulheres com baixo grau de instrução são capazes de compreender e realizar adequadamente a autocoleta para rastreio do câncer cervical. E o uso dessa estratégia oferecida para mulheres em seus domicílios por meio de profissionais treinadas e que já realizam a visita domiciliar de rotina, como as agentes comunitárias de saúde, podem ser os pontos chaves do sucesso da cobertura do rastreio do câncer cervical, especialmente em regiões de poucos recursos e com difícil acesso aos serviços de saúde.

Agradecimentos

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas – FAPEAM, pelo apoio financeiro por meio da chamada nº001/2017 do Programa de Pesquisa para o SUS – PPSUS; A todas as mulheres que cederam o seu tempo para realização das entrevistas. Ao apoio logístico de toda a equipe da Secretaria Municipal de Saúde Rural de Manaus, em especial as agentes comunitárias de saúde: Albanisa Frós de Souza, Greicyene Soares, Thalice Pinto Rabelo e Maria de Nazaré Siqueira da Costa, as enfermeiras Idalina Joaquina de Jesus Barbosa e Rita de Cassia Ferreira Serra. Ao apoio logístico do Francisco Valério Siqueira da Costa.

REFERÊNCIAS

AGORASTOS, T. et al. **Implementation of HPV-based Cervical Cancer Screening Combined with Self-sampling Using a Midwifery Network across Rural Greece: The GrecoSelf study.** *Cancer Prevention Research*, [s.l.], v. 12, nº 10, p. 701–710, 2019. ISBN: 0030231025114, ISSN: 19406215, DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0192.

ARBYN, M. et al. **Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer.** *Vaccine*, [s.l.], v. 30, nº SUPPL.5, p. F88–F99, 2012. ISSN: 18732518, DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.095.

_____. **Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses.** *BMJ (Clinical research ed.)*, [s.l.], v. 363, 2018. ISSN: 1756-1833, DOI: 10.1136/BMJ.K4823.

_____. **Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis.** *The Lancet Global Health*, [s.l.], v. 8, nº 2, p. e191–e203, 2020. ISSN: 2214109X, DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.

_____. **Meta-analysis of agreement/concordance statistics in studies comparing self- vs clinician-collected samples for HPV testing in cervical cancer screening.** *International Journal of Cancer*, [s.l.], v. 151, nº 2, p. 308–312, 2022. ISBN: 9789240030824, ISSN: 10970215, DOI: 10.1002/ijc.33967.

ARROSSI, S. et al. **Effect of self-collection of HPV DNA offered by community health workers at home visits on uptake of screening for cervical cancer (the EMA study): A population-based cluster-randomised trial.** *The Lancet Global Health*, [s.l.], v. 3, nº 2, p. e85–e94, 2015. ISSN: 2214109X, DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70354-7.

_____. **Programmatic human papillomavirus testing in cervical cancer prevention in the Jujuy Demonstration Project in Argentina: a population-based, before-and-after retrospective cohort study.** *The Lancet Global Health*, [s.l.], v. 7, n° 6, p. e772–e783, 2019. ISSN: 2214109X, DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30048-8.

BATISTA, S. J. S. et al. **Home Self-collection to test for Human Papillomavirus and Chlamydia trachomatis infection in riverside women in Amazonas.** *Research, Society and Development*, [s.l.], v. 12, n° 3, p. e16412340171–e16412340171, 2023. ISSN: 2525-3409, DOI: 10.33448/RSD-V12I3.40171.

BERNARD, H. U. et al. **Identification and Assessment Of Known And Novel Human Papillomaviruses by Polymerase Chain Reaction Amplification, Restriction Fragment Length Polymorphisms, Nucleotide Sequence, and Phylogenetic Algorithms.** *The Journal of Infectious Diseases*, [s.l.], v. 170, n° 5, p. 1077–1085, 1994. ISSN: 0022-1899, DOI: 10.1093/INFDIS/170.5.1077.

BLOMBERG, K.; HÄLLEBERG-NYMAN, M. **Experiences of human papillomavirus self-sampling by women >60 years old: A qualitative study.** *Health Expectations*, [s.l.], v. 26, n° 2, p. 818–826, 2023. ISSN: 1369-6513, DOI: 10.1111/hex.13707.

BOSGRAAF, R. P. et al. **Reasons for non-attendance to cervical screening and preferences for HPV self-sampling in Dutch women.** *Preventive Medicine*, [s.l.], v. 64, p. 108–113, 2014. ISSN: 10960260, DOI: 10.1016/j.ypmed.2014.04.011.

BRASIL. **Presidência da República. LEI Nº 11.350, DE 5 DE OUTUBRO DE 2006.** 2006. Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Lei/L11350.htm#art21>. Acesso em: 08/jul./23.

BRASIL, M. da S. **NOTA TÉCNICA Nº 16/2022-SAPS/MS.** [s.l.], p. 1–6, 2022.

CASTANHEIRA, C. P. et al. **Microbiome and Cervical Cancer**. *Pathobiology*, [s.l.], v. 88, nº 2, p. 187–197, 2021. ISSN: 14230291, DOI: 10.1159/000511477.

CASTLE, P. E. et al. **Participation in cervical screening by selfcollection, pap, or a choice of either in Brazil**. *Cancer Prevention Research*, [s.l.], v. 12, nº 3, p. 159–169, 2019. ISSN: 19406215, DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-18-0419/36530/AM/PARTICIPATION-IN-CERVICAL-SCREENING-BY-SELF.

CASTRO-MUÑOZ, L. J. et al. **Alteration of the IFN-Pathway by Human Papillomavirus Proteins: Antiviral Immune Response Evasion Mechanism**. *Biomedicines* 2022, Vol. 10, Page 2965, [s.l.], v. 10, nº 11, p. 2965, 2022. ISSN: 2227-9059, DOI: 10.3390/BIOMEDICINES10112965.

COSTA, J. R. et al. **Ações integradas em busca da sustentabilidade no Assentamento Tarumã-Mirim, zona rural de Manaus (AM)**. *Brasil de Agroecologia*, [s.l.], v. 7, nº 1, p. 14–24, 2012.

COSTA, R. F. A. et al. **Historical analysis of the Brazilian cervical cancer screening program from 2006 to 2013: A time for reflection**. *PLoS ONE*, [s.l.], v. 10, nº 9, p. 1–11, 2015. ISSN: 19326203, DOI: 10.1371/journal.pone.0138945.

_____. **Trend analysis of the quality indicators for the Brazilian cervical cancer screening programme by region and state from 2006 to 2013**. *BMC Cancer*, [s.l.], v. 18, nº 1, p. 126, 2018. ISSN: 14712407, DOI: 10.1186/s12885-018-4047-9.

_____. **The Quality of Pap Smears from the Brazilian Cervical Cancer Screening Program According to the Human Development Index**. *Cancer Prevention Research*, [s.l.], v. 13, nº 3, p. 299–308, 2020. ISSN: 1940-6207, DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0306.

CUZICK, J. et al. **Combined use of cytology, p16 immunostaining and genotyping for triage of women positive for high-risk human papillomavirus at primary screening.** *International Journal of Cancer*, [s.l.], v. 147, nº 7, p. 1864–1873, 2020. ISSN: 10970215, DOI: 10.1002/ijc.32973.

DAI, W. et al. **The association of cervicovaginal Langerhans cells with clearance of human papillomavirus.** *Frontiers in Immunology*, [s.l.], v. 13, 2022. ISSN: 16643224, DOI: 10.3389/FIMMU.2022.918190.

DAPONTE, N. et al. **HPV-Based Self-Sampling in Cervical Cancer Screening: An Updated Review of the Current Evidence in the Literature.** *Cancers 2023, Vol. 15, Page 1669*, [s.l.], v. 15, nº 6, p. 1669, 2023. ISSN: 2072-6694, DOI: 10.3390/CANCERS15061669.

DARTIBALE, C. B. et al. **Recent HPV self-sampling use for cervical cancer screening in Latin America and Caribbean: a systematic review.** [s.l.], nº October, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.948471.

DEMARCO, M. et al. **A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs.** *Versão em Português*, [s.l.], 2020. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100293.

DOMGUE, J. F. et al. **Feasibility of a community-based cervical cancer screening with “test and treat” strategy using self-sample for an HPV test: Experience from rural Cameroon, Africa.** *International Journal of Cancer*, [s.l.], v. 147, nº 1, p. 128–138, 2020. ISSN: 1097-0215, DOI: 10.1002/IJC.32746.

DOORBAR, J. et al. **Human papillomavirus molecular biology and disease association.** *Reviews in Medical Virology*, [s.l.], v. 25, n° S1, p. 2–23, 2015. ISSN: 1052-9276, DOI: 10.1002/rmv.1822.

EGAWA, N. **Papillomaviruses and cancer: commonalities and differences in HPV carcinogenesis at different sites of the body.** *International Journal of Clinical Oncology*, [s.l.], n° 3, p. 1–9, 2023. ISSN: 14377772, DOI: 10.1007/S10147-023-02340-Y/FIGURES/3.

FONTHAM, E. T. H. et al. **Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society.** *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, [s.l.], v. 70, n° 5, p. 321–346, 2020. ISSN: 0007-9235, DOI: 10.3322/caac.21628.

GARNELO, L. et al. **Barriers to access and organization of primary health care services for rural riverside populations in the Amazon.** *International Journal for Equity in Health*, [s.l.], v. 19, n° 1, p. 1–14, 2020. ISSN: 14759276, DOI: 10.1186/s12939-020-01171-x.

GIORGI ROSSI, P. et al. **Self-sampling to increase participation in cervical cancer screening: an RCT comparing home mailing, distribution in pharmacies, and recall letter.** *British Journal of Cancer* 2015 112:4, [s.l.], v. 112, n° 4, p. 667–675, 2015. ISSN: 1532-1827, DOI: 10.1038/bjc.2015.11.

GODOY, L. R. et al. **Implementation of HPV Tests in Latin America: What We Learned; What Should We Have Learned, and What Can We Do Better?** *Cancers*, [s.l.], v. 14, n° 11, 2022. ISSN: 20726694, DOI: 10.3390/cancers14112612.

GRAVITT, P. E. et al. **Improved amplification of genital human papillomaviruses.** *Journal of Clinical Microbiology*, [s.l.], v. 38, n° 1, p. 357–361, 2000. ISSN: 00951137, DOI: 10.1128/jcm.38.1.357-361.2000.

HAUSEN, H. ZUR. **Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application.** *Nature Reviews Cancer*, [s.l.], v. 2, n° 5, p. 342–350, 2002. ISSN: 1474175X, DOI: 10.1038/nrc798.

HURTADO-SALGADO, E. et al. **Comparative performance of the human papillomavirus test and cytology for primary screening for high-grade cervical intraepithelial neoplasia at the population level.** *International Journal of Cancer*, [s.l.], v. 150, n° 9, p. 1422–1430, 2022. ISSN: 10970215, DOI: 10.1002/ijc.33905.

IARC, I. A. for R. on C. **Cancer Today: Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, cervix uteri, females, all ages.** 2023a. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/>>. Acesso em: 05/jul./23.

_____. **Cancer Today: Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, cervix uteri, females, all ages.** 2023b. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/>>. Acesso em: 05/jul./23.

INTURRISI, F. et al. **Clinical performance of high-risk HPV testing on self-samples versus clinician samples in routine primary HPV screening in the Netherlands: An observational study.** *The Lancet Regional Health - Europe*, [s.l.], v. 11, 2021. ISSN: 26667762, DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100235.

ISIDEAN, S. D. et al. **Human papillomavirus testing versus cytology in primary cervical cancer screening: End-of-study and extended follow-up results from the Canadian cervical cancer screening trial.** *International Journal of Cancer*, [s.l.], v. 139, n° 11, p. 2456–2466, 2016. ISSN: 10970215, DOI: 10.1002/ijc.30385.

JAWOREK, H. et al. **A Head-to-Head Analytical Comparison of Cobas 4800 HPV, PapilloCheck HPV Screening, and LMNX Genotyping Kit HPV GP for Detection of Human Papillomavirus DNA in Cervical and Cervicovaginal Swabs.** *Journal of Molecular Diagnostics*, [s.l.], v. 20, n° 6, p. 849–858, 2018. ISSN: 19437811, DOI: 10.1016/j.jmoldx.2018.07.004.

JENSEN, K. E. et al. **Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: A 13-year follow-up.** *British Journal of Cancer*, [s.l.], v. 108, n° 1, p. 234–239, 2013. ISSN: 00070920, DOI: 10.1038/bjc.2012.513.

KOLPLAST. **Kit de coleta para laboratório - Coari - Kolplast Group - para DNA / para células cervicais / para amostras biológicas.** 2023. Disponível em: <<https://www.medicalexpo.com/pt/prod/kolplast-group/product-70828-970893.html>>. Acesso em: 08/jul./23.

LEI, J. et al. **Impact of HPV vaccination on cervical screening performance: a population-based cohort study.** *British Journal of Cancer*, [s.l.], v. 123, n° 1, p. 155–160, 2020. ISSN: 15321827, DOI: 10.1038/s41416-020-0850-6.

LEVI, J. E. et al. **High-Risk HPV Testing in Primary Screening for Cervical Cancer in the Public Health System, São Paulo, Brazil.** *Cancer Prevention Research*, [s.l.], v. 12, n° 8, p. 539–546, 2019. ISSN: 1940-6207, DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0076.

LOOPIK, D. L. et al. **ScienceDirect Oral contraceptive and intrauterine device use and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade III or worse: a population-based study.** *European Journal of Cancer*, [s.l.], v. 124, p. 102–109, 2020. ISSN: 0959-8049, DOI: 10.1016/j.ejca.2019.10.009.

LORENZI et al. **Self-collection for high-risk HPV detection in Brazilian women using the careHPV™ test.** *Gynecologic Oncology*, [s.l.], v. 131, n° 1, p. 131–134, 2013. ISSN: 00908258, DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.07.092.

_____. **Age-related acceptability of vaginal self-sampling in cervical cancer screening at two university hospitals: a pilot cross-sectional study.** *BMC Public Health*, [s.l.], v. 19, n° 1, p. 963, 2019. ISSN: 1471-2458, DOI: 10.1186/s12889-019-7292-1.

_____. **A positive HPV test with positive p16/Ki-67 double staining in self-sampled vaginal material is an accurate tool to detect women at risk for cervical cancer.** *Cancer Cytopathology*, [s.l.], v. 130, n° 1, p. 41–54, 2022. ISSN: 1934-662X, DOI: 10.1002/cncy.22498.

LUCKETT, R. et al. **COVID-19 as a catalyst for reimaging cervical cancer prevention.** *eLife*, [s.l.], v. 12, p. 1–12, 2023. ISSN: 2050084X, DOI: 10.7554/eLife.86266.

MARCHADIER, A. et al. **Overview of organisational methods of primary cervical lesion screening programmes that use human papillomavirus testing.** *Journal of Medical Screening*, [s.l.], p. 096914132311589, 2023. ISSN: 0969-1413, DOI: 10.1177/09691413231158932.

MEGERSA, B. S. et al. **Community cervical cancer screening: Barriers to successful home-based HPV self-sampling in Dabat district, North Gondar, Ethiopia. A qualitative study.** *PLOS ONE*, [s.l.], v. 15, n° 12, p. e0243036, 2020. ISBN: 1111111111, ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0243036.

NAVARRO, C. et al. **Cervical cancer screening coverage in a high-incidence region.** *Revista de Saude Publica*, [s.l.], v. 49, n° 1, 2015. ISSN: 00348910, DOI: 10.1590/S0034-8910.2015049005554.

NELSON, C. W.; MIRABELLO, L. **Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity.** *Tumour Virus Research*, [s.l.], v. 15, n° November 2022, p. 200258, 2023. ISSN: 26666790, DOI: 10.1016/j.tvr.2023.200258.

PANTANO, N. de P. et al. **Evaluation of human papillomavirus self-collection offered by community health workers at home visits among under-screened women in Brazil.** *Journal of Medical Screening*, [s.l.], 2020. ISSN: 14755793, DOI: 10.1177/0969141320941056/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_0969141320941056-FIG1.JPEG.

PEREHUDOFF, K. et al. **Universal cervical cancer control through a right to health lens: Refocusing national policy and programmes on underserved women.** *BMC International Health and Human Rights*, [s.l.], v. 20, n° 1, p. 1–9, 2020. ISSN: 1472698X, DOI: 10.1186/s12914-020-00237-9.

PERKINS, R. B. et al. **Use of risk-based cervical screening programs in resource-limited settings.** *Cancer Epidemiology*, [s.l.], v. 84, n° April, p. 102369, 2023. ISSN: 1877783X, DOI: 10.1016/j.canep.2023.102369.

PETROSKY, E. et al. **Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices.** *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, [s.l.], v. 64, n° 11, p. 300–4, 2015. ISSN: 1545-861X.

POLMAN, N. J. et al. **Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical**

intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse : a randomised , paired screen-positive , non-inferiority trial. [s.l.], p. 5–7, 2019. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30763-0.

POSSATI-RESENDE, J. C. et al. **Implementation of a Cervical Cancer Screening Strategy Using HPV Self-Sampling for Women Living in Rural Areas.** *Acta Cytologica*, [s.l.], v. 64, n° 1–2, p. 7–15, 2020. ISSN: 19382650, DOI: 10.1159/000493333.

POURETTE, D. et al. **Assessing the Acceptability of Home-Based HPV Self-Sampling: A Qualitative Study on Cervical Cancer Screening Conducted in Reunion Island Prior to the RESISTE Trial.** *Cancers 2022, Vol. 14, Page 1380*, [s.l.], v. 14, n° 6, p. 1380, 2022. ISSN: 2072-6694, DOI: 10.3390/CANCERS14061380.

RODRIGUES, L. L. S. et al. **Cervico-vaginal self-collection in HIV-infected and uninfected women from Tapajós region, Amazon, Brazil: High acceptability, hrHPV diversity and risk factors.** *Gynecologic Oncology*, [s.l.], v. 151, n° 1, p. 102–110, 2018. ISSN: 0090-8258, DOI: 10.1016/J.YGYNO.2018.08.004.

RONCO, G. et al. **Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: Follow-up of four European randomised controlled trials.** *The Lancet*, [s.l.], v. 383, n° 9916, p. 524–532, 2014. ISSN: 1474547X, DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62218-7.

SAUNDERS, B. et al. **Saturation in qualitative research: exploring its conceptualization and operationalization.** *Quality and Quantity*, [s.l.], v. 52, n° 4, p. 1893–1907, 2018. ISSN: 15737845, DOI: 10.1007/s11135-017-0574-8.

SCHIFFMAN, M. et al. **Carcinogenic human papillomavirus infection.** *Nature Reviews Disease Primers*, [s.l.], v. 2, nº 1, p. 16086, 2016. ISSN: 2056-676X, DOI: 10.1038/nrdp.2016.86.

_____. **The combined finding of HPV 16, 18, or 45 and cytologic Atypical Glandular Cells (AGC) indicates a greatly elevated risk of in situ and invasive cervical adenocarcinoma.** *Gynecologic Oncology*, [s.l.], v. 174, p. 253–261, 2023. ISSN: 10956859, DOI: 10.1016/j.ygyno.2023.05.011.

SCHIFFMAN, M.; WENTZENSEN, N. **The Orderly Incorporation of Continuing Technologic Advances Into Cervical Cancer Screening.** *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, [s.l.], v. 113, nº 3, p. 231–233, 2021. ISSN: 0027-8874, DOI: 10.1093/JNCI/DJAA106.

SERRANO, B. et al. **Worldwide use of HPV self-sampling for cervical cancer screening.** *Preventive Medicine*, [s.l.], v. 154, p. 106900, 2022. ISSN: 00917435, DOI: 10.1016/j.ypmed.2021.106900.

SHIRAZ, A. et al. **The early detection of cervical cancer. The current and changing landscape of cervical disease detection.** *Cytopathology*, [s.l.], v. 31, nº 4, p. 258–270, 2020. ISSN: 1365-2303, DOI: 10.1111/CYT.12835.

SILVA, D. C. B. DA; GARNELO, L.; HERKRATH, F. J. **Barriers to Access the Pap Smear Test for Cervical Cancer Screening in Rural Riverside Populations Covered by a Fluvial Primary Healthcare Team in the Amazon.** *International Journal of Environmental Research and Public Health*, [s.l.], v. 19, nº 7, 2022. ISSN: 16604601, DOI: 10.3390/ijerph19074193.

SILVEIRA, M. F. DA et al. **Detection of HPV DNA in vaginal samples self-collected by women living with HIV treated through the Brazilian public health**

system: Prevalence and analysis of risk factors. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s.l.], v. 56, p. e0277-2023, 2023. ISSN: 0037-8682, DOI: 10.1590/0037-8682-0277-2023.

SIMMS, K. T. et al. **Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study.** *The Lancet Oncology*, [s.l.], v. 20, n° 3, p. 394–407, 2019. ISSN: 14745488, DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30836-2.

SINGH, D. et al. **Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative.** *The Lancet Global Health*, [s.l.], v. 11, n° 2, p. e197–e206, 2023. ISSN: 2214109X, DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00501-0.

SUNG, H. et al. **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.** *CA Cancer J Clin*, [s.l.], v. 71, n° 3, p. 209–249, 2021. DOI: 10.3322/caac.21660.

TEIXEIRA, J. C. et al. **Organization of cervical cancer screening with DNA–HPV testing impact on early–stage cancer detection: a population–based demonstration study in a Brazilian city.** *The Lancet Regional Health - Americas*, [s.l.], p. 100084, 2021. ISSN: 2667-193X, DOI: 10.1016/J.LANA.2021.100084.

_____. **Cervical Cancer Screening with DNA-HPV Testing and Precancerous Lesions Detection: A Brazilian Population-based Demonstration Study.** *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, [s.l.], v. 45, n° 1, p. 21–30, 2023. ISSN: 01007203, DOI: 10.1055/s-0043-1763493.

TORRES, K. L. et al. **Self-sampling coupled to the detection of HPV 16 and 18 E6 protein: A promising option for detection of cervical malignancies in remote**

areas. *PLoS ONE*, [s.l.], v. 13, n° 7, p. 1–13, 2018. ISBN: 1111111111, ISSN: 19326203, DOI: 10.1371/journal.pone.0201262.

_____. **Moving towards a strategy to accelerate cervical cancer elimination in a high-burden city—Lessons learned from the Amazon city of Manaus, Brazil.** *PLOS ONE*, [s.l.], v. 16, n° 10, p. e0258539, 2021. ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0258539.

TOTA, J. E. et al. **Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: Acting on evidence to change the current paradigm.** *Preventive Medicine*, [s.l.], v. 98, p. 5–14, 2017. ISBN: 0091-7435, ISSN: 10960260, DOI: 10.1016/j.ypmed.2016.11.029.

VALE, D. B. et al. **Is the HPV-test more cost-effective than cytology in cervical cancer screening? An economic analysis from a middle-income country.** *PLOS ONE*, [s.l.], v. 16, n° 5, p. e0251688, 2021. ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0251688.

VEO, C. A. R. et al. **Clinical characteristics of women diagnosed with carcinoma who tested positive for cervical and anal high-risk human papillomavirus DNA and E6 RNA.** *Tumor Biology* 2015 36:7, [s.l.], v. 36, n° 7, p. 5399–5405, 2015. ISSN: 1423-0380, DOI: 10.1007/S13277-015-3205-9.

VILLIERS, E. M. DE. **Cross-roads in the classification of papillomaviruses.** *Virology*, [s.l.], v. 445, n° 1–2, p. 2–10, 2013. ISSN: 00426822, DOI: 10.1016/j.virol.2013.04.023.

WENTZENSEN, N.; SCHIFFMAN, M. **Accelerating cervical cancer control and prevention.** *The Lancet Public Health*, [s.l.], v. 3, n° 1, p. e6–e7, 2018. ISSN: 2468-2667, DOI: 10.1016/S2468-2667(17)30242-6.

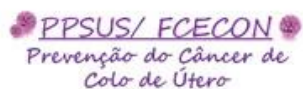
WHO, W. H. O. **WHO Guideline on self-care interventions for health and well-being**. 2022. Disponível em: <<https://app.magicapp.org/#/guideline/5512>>. Acesso em: 06/jul./23.

YU, L.; MAJERCIAK, V.; ZHENG, Z. M. **HPV16 and HPV18 Genome Structure, Expression, and Post-Transcriptional Regulation**. *International Journal of Molecular Sciences*, [s.l.], v. 23, nº 9, 2022. ISSN: 14220067, DOI: 10.3390/ijms23094943.

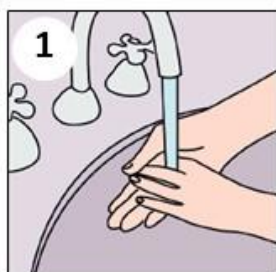
YUAN, Y. et al. **HPV post-infection microenvironment and cervical cancer**. *Cancer Letters*, [s.l.], v. 497, p. 243–254, 2021. ISSN: 0304-3835, DOI: 10.1016/J.CANLET.2020.10.034.

ZHOU, C.; TUONG, Z. K.; FRAZER, I. H. **Papillomavirus Immune Evasion Strategies Target the Infected Cell and the Local Immune System**. *Frontiers in Oncology*, [s.l.], v. 9, p. 465494, 2019. ISSN: 2234943X, DOI: 10.3389/FONC.2019.00682/BIBTEX.

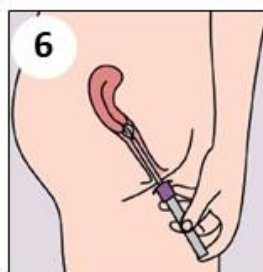
APÊNDICE I – INSTRUÇÕES PARA AUTOCOLETA DA AMOSTRA



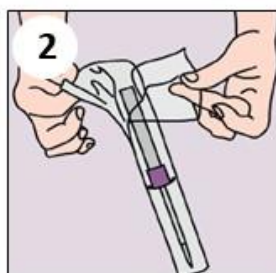
Instruções para auto coleta com o dispositivo Coari®



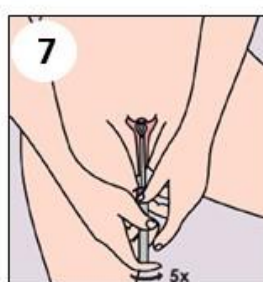
Passo 1
Higienize as mãos



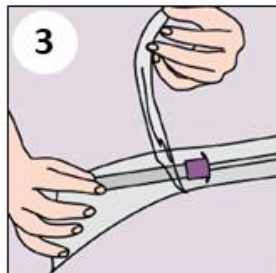
Passo 6
Insira as cerdas coletoras na vagina, não ultrapassando a aba limitadora de profundidade.



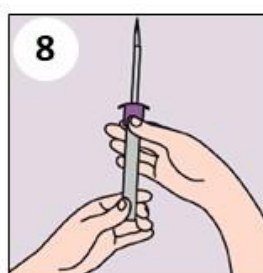
Passo 2
Abra a embalagem, conforme a ilustração



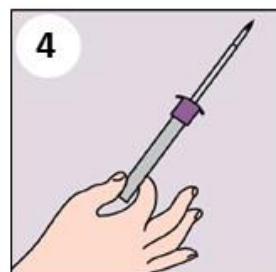
Passo 7
Gire o dispositivo por 5 voltas completas para coletar o máximo possível de material.



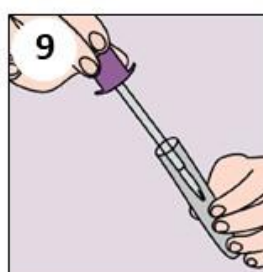
Passo 3
Retire o dispositivo da embalagem, conforme a ilustração.



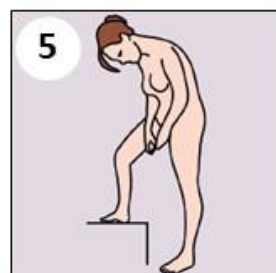
Passo 8
Retire o dispositivo tomando cuidado para não tocar nas cerdas. Desrosqueie a tampa até liberá-la do tubo



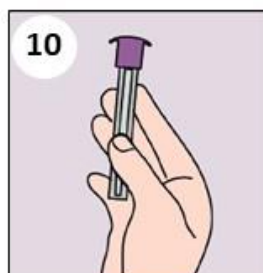
Passo 4
Segure o tubo, sem tocar nas cerdas coletoras.



Passo 9
Introduza cuidadosamente as cerdas no tubo e rosqueie até o fechamento firme e completo do conjunto tubo-haste.



Passo 5
Adote posição confortável para coleta, conforme a ilustração.



Passo 10
Entregue o dispositivo Coari® conforme as orientações recebidas.

APÊNDICE II - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Nós, Kátia Luz Torres Silva, Valquíria do Carmo Alves Martins e Mônica Bandeira de Melo, pesquisadores da Fundação Centro de Controle em Oncologia – FCECON, convidamos a senhora para participar do estudo intitulado “INOVAÇÃO EM TECNOLOGIAS PARA PREVENÇÃO DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO” que trará análise de melhorias no sistema de prevenção do câncer de colo de útero envolvendo amostras autocoletadas para investigar lesões do colo do útero e da presença de HPV em mulheres que participam do rastreamento do câncer de colo de útero. O estudo pretende desenvolver e validar alternativas e ferramentas inovadoras para prevenção do câncer de colo de útero que permitam a expansão da cobertura (alcance diagnóstico) e detecção da presença de indicadores de lesões que aparecem antes do câncer cervical.

Caso a senhora participe da pesquisa será necessário responder a umas perguntas que serão conduzidas por um membro da equipe deste estudo. A senhora será orientada a realizar a autocoleta do material do colo de útero e o material será encaminhado para realização de testes laboratoriais cujos resultados serão utilizados unicamente para os objetivos da pesquisa. Serão realizadas análises de detecção do vírus HPV. Caso a senhora tenha algum exame alterado e que mereça acompanhamento ou tratamento, será garantida toda assistência de tratamento e seguimento a senhora.

A escolha de participar deste estudo depende de sua vontade. Se a senhora não quiser participar deste estudo, não haverá nenhum problema no seu atendimento. Caso a senhora decidir depois sair do estudo, poderá deixar o estudo a qualquer momento, bastando informar a equipe do estudo.

A pesquisa oferece riscos mínimos e são relativos ao acesso de dados pessoais informados pela senhora no momento da consulta de triagem. Para minimizar este risco, todos os registros realizados pela pesquisa utilizarão as iniciais de seu nome e o número de registro (prontuário). Além disso, a autocoleta será realizada após a devida orientação a paciente (em local reservado) não oferecendo riscos específicos.

Os benefícios gerados nessa pesquisa consistem no aumento do conhecimento a respeito de alternativas de como detectar as lesões precursoras do câncer ou o próprio câncer de colo de útero mais precocemente aumentando a chance de prevenção desta doença.

A sua identidade será excluída de todos e quaisquer produtos da pesquisa para fins de publicação científica. E, os pesquisadores garantem o sigilo dos dados.

A senhora não terá despesas pessoais em qualquer fase do estudo e também não haverá pagamento relacionado a sua participação. Os pesquisadores serão responsáveis pelas despesas que forem, de alguma forma, atribuídas à negligência ou má-conduta de pessoas relacionadas ao desenvolvimento especificamente deste estudo.

Os pesquisadores Kátia Luz Torres Silva e Valquíria Alves Martins (número disponível para contato: 92-36554703) responsáveis pelo projeto estarão disponíveis nesse número de telefone ou no terceiro andar da Fundação Centro de Controle de oncologia – FCECON – Rua Francisco Orellana 215, Planalto- em Manaus, na Diretoria de Ensino e pesquisa, para esclarecimento de qualquer

dúvida que a senhora possa ter ou para dar qualquer informação que queira referente à sua participação no estudo, antes, durante ou depois do encerramento do projeto. O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é formado por profissionais de diferentes áreas, que revisam os estudos que envolvem seres humanos, para garantir os direitos e a segurança de todos os participantes das pesquisas. A senhora também pode ligar para o CEP que aprovou a realização deste estudo nesta instituição através do telefone 92- 36554774.

Eu, _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e o objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi tratou de riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento. Assino o presente documento em duas vias de igual teor e forma, ficando uma em minha posse. Sendo assim, eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Manaus, _____ de _____ de _____.

Nome e Assinatura do sujeito da pesquisa

Nome e Assinatura do pesquisador responsável



Impressão digital caso não saiba assinar

APÊNDICE III - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DA PACIENTE INOVAÇÃO EM TECNOLOGIAS PARA PREVENÇÃO DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

Identificação no Projeto _____

Dados do estudo

1. Data da abordagem para o estudo: ____/____/____
2. Responsável pela coleta de dados: _____

Dados Relacionados à Biologia do Indivíduo

3. Iniciais da paciente: _____
4. Endereço para contato: _____
5. Telefone: _____
6. Celular: _____
7. Data de Nascimento: ____/____/____
8. Município de Nascimento: _____
9. Estado: _____
10. Raça: () Branca () Parda () Negra () Indígena () Oriental
11. Estado civil: () Solteira () Casada () Viúva () União estável () Divorciada

Dados Sócio-demográficos

12. Escolaridade: () Analfabeto () Fundamental incompleto () Fundamental completo () Médio incompleto () Médio completo () Superior incompleto () Superior completo
13. Ocupação: _____
14. Renda familiar: () 1 salário mínimo () 2 – 3 salários mínimos () ≥ 4 salários mínimos

Dados comportamentais

15. Com qual idade iniciou a atividade sexual: _____
16. Faz uso de camisinha na relação sexual: () Nunca () as vezes () Sempre
17. Usa ou usou algum método anticoncepcional (exceto camisinha)? () Sim () Não
() Pílula (anticoncepcional oral) () Anticoncepcional injetável
() Dispositivo intra-uterino (DIU) () Tabela () Coito interrompido
() Outro Especificar: _____ Quanto tempo? _____
18. Número de parceiros sexuais em um ano: _____
19. Quantos parceiros sexuais já teve ao longo de sua vida: _____
20. Número de filhos (paridade): _____
21. Idade do primeiro parto: _____
22. Qual tipo de parto: () Normal () Cesariana
23. Teve algum aborto: () Sim () Não
24. Quantos: _____

Dados epidemiológicos

25. Já é menopausada? () Sim () Não
26. Há quanto tempo? _____
27. Qual foi a data da sua última menstruação? ____/____/____
28. Já apresentou doenças sexualmente transmissíveis: () Sim () Não () Não sabe
29. Se sim, qual(is): _____

30. Já apresentou: Corrimento vaginal? () Sim () Não () Não sabe

Verruga? () Sim () Não () Não sabe

Ferida? () Sim () Não () Não sabe

31. Realiza exame preventivo de câncer de colo de útero com que frequência?

() Nunca realizou () 6 em 6 meses () 1 x ao ano () a cada 2 anos () mais de 3 anos () Não sabe

32. Quais os motivos pelos quais não realizou o exame? () Inibição () Medo () Falta de tempo () Dificuldade de acesso () Outros Especificar: _____

33. Já apresentou algum tipo de alteração nos preventivos anteriores?

() Sim () Não Qual? _____

34. Tem algum familiar que já apresentou câncer de colo de útero?

() Sim () Não Quem? _____

35. Teve algum familiar que já apresentou outro tipo de câncer?

() Sim () Não Qual tipo? _____

36. A senhora fuma ou já fumou? () Sim () Não

37. Por quanto tempo? _____

38. Conhecimentos à cerca do HPV:

() Nunca ouviu falar sobre HPV

() Informação sobre HPV em mídia eletrônica ou impressa

() Informação sobre HPV em instituição de ensino

() Informação sobre HPV em instituição de saúde

() Conhecimento de vacinas, tratamento sobre o HPV

() Conhecimento da associação do HPV com câncer de colo de útero

39. Quais as medidas que você conhece e que adota para prevenção do câncer de colo de útero? _____

Dados Clínicos e Tratamento (se for o caso)

40. Estadiamento FIGO: _____

41. Tipo Histológico (laudo anato-patológico): _____

APÊNDICE IV – ROTEIRO DA ENTREVISTA

Me diga como foi a autocoleta que a senhora fez?

Me conte se a senhora teve algum tipo de dificuldade em realizar a autocoleta?

A senhora sentiu alguma dor ou desconforto? Me conte como foi a sensação desse procedimento que a senhora realizou sozinha?

A senhora achou melhor fazer a autocoleta ou fazer o preventivo normal? E qual motivo lhe faz pensar assim?

O que a senhora achou de fazer esse exame em casa?

A senhora tem alguma desconfiança ou medo sobre esse exame de autocoleta, me explique sobre isso.

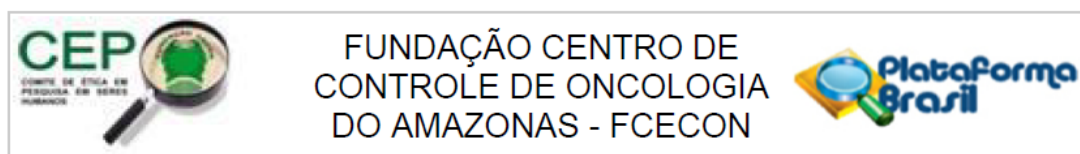
Se esse exame de autocoleta estivesse disponível no posto de saúde, como a senhora imagina que ele funcionaria melhor?

A senhora acha que as mulheres acertariam fazer o exame de autocoleta para detecção do HPV de alto risco?

Se não fosse esse estudo, como a senhora acha que esse exame poderia chegar as mulheres do Pau Rosa?

Se a autocoleta tivesse disponível no posto de saúde, qual ou quais profissionais a senhora acha que poderiam entregar o dispositivo de autocoleta e fazer a orientação de uso?

ANEXO I - APROVAÇÃO DO CÔMITE DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INOVAÇÃO EM TECNOLOGIAS PARA PREVENÇÃO DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

Pesquisador: Kátia Luz Torres Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 71305517.2.0000.0004

Instituição Proponente: Diretoria de Ensino e Pesquisa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.802.179

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal descritivo analítico que visa desenvolver e validar alternativas e ferramentas inovadoras para prevenção do câncer de colo de útero que permitam a expansão da cobertura (alcance diagnóstico) e detecção da presença de marcadores preditivos de lesões precursoras do câncer cervical.

Objetivo da Pesquisa:

Desenvolver e validar alternativas e ferramentas inovadoras para prevenção do câncer de colo de útero que permitam a expansão da cobertura (alcance diagnóstico) e detecção da presença de marcadores preditivos de lesões precursoras do câncer cervical.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa oferece riscos mínimos e são relativos ao acesso de dados pessoais da paciente e a coleta do material cérvico-vaginal. Para minimizar estes riscos, todos os registros realizados pela pesquisa utilizarão

Endereço: Rua Francisco Orellana, 215 - Planalto - 3º andar

Bairro: S/N

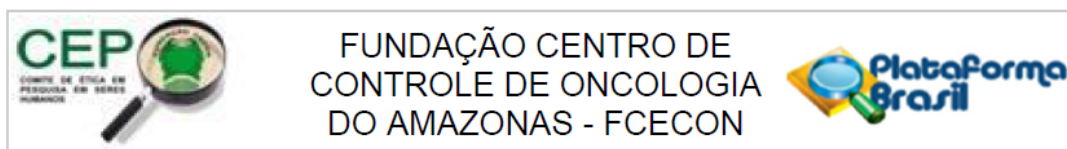
CEP: 69.040-010

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3655-4774

E-mail: comite.etica.pesquisa@fcecon.am.gov.br



Continuação do Parecer: 2.802.179

as iniciais de seu nome e o número de registro (prontuário). Além disso, a autocoleta será realizada em ambiente ambulatorial (em local reservado) não oferecendo riscos específicos. Os benefícios gerados nessa pesquisa consistem no aumento do conhecimento a respeito de alternativas de como detectar as lesões precursoras do câncer ou o próprio câncer de colo de útero mais precocemente aumentando a chance de prevenção desta doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo é relevante e exequível para inovação no algoritmo do rastreio de lesões precursoras do câncer de colo de útero.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação foram anexados ao projeto.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as recomendações pendentes foram atendidas e anexadas ao projeto.

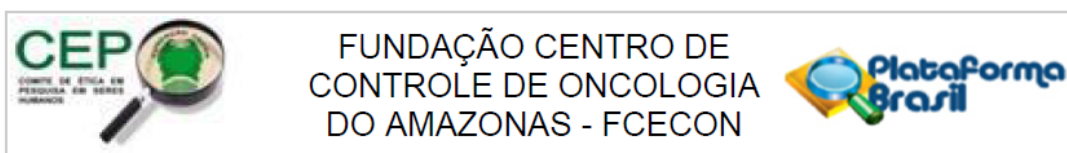
Considerações Finais a critério do CEP:

Após conclusão do estudo apresentar resultados a esse CEP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_962618.pdf	10/07/2018 11:09:45		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Katia_Torres_tecnologias.pdf	10/07/2018 11:08:07	Kátia Luz Torres Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PPSUS_2017_AJUSTADO.pdf	09/07/2018 10:47:49	Kátia Luz Torres Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	06/07/2018 17:36:45	Kátia Luz Torres Silva	Aceito

Endereço: Rua Francisco Orellana, 215 - Planalto - 3º andar
Bairro: S/N **CEP:** 69.040-010
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3655-4774 **E-mail:** comite.etica.pesquisa@fcecon.am.gov.br



Continuação do Parecer: 2.802.179

Declaração de Pesquisadores	Anuencias.pdf	15/07/2017 11:19:58	Kátia Luz Torres Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_institucional.pdf	15/07/2017 11:19:29	Kátia Luz Torres Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 06 de Agosto de 2018

Assinado por:

Julia Monica Marcelino Benevides
(Coordenador)