



UFAM



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

ALYSSON BASTOS SENA

**ANÁLISE DO DESEMPENHO DE TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS
PARA RASTREIO DE LESÕES PRECURSORAS E DE CÂNCER
INVASIVO DE COLO DE ÚTERO**

**MANAUS
AGOSTO/2019**



UFAM



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS – UFAM
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – ICB
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA BÁSICA E APLICADA –
PPGIBA**

ALYSSON BASTOS SENA

**ANÁLISE DO DESEMPENHO DE TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS PARA
RASTREIO DE LESÕES PRECURSORAS E DE CÂNCER INVASIVO DE COLO
DE ÚTERO**

Dissertação 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 Mestre em Imunologia Básica e Aplicada.

Orientador (a): Dr^a Kátia Luz Torres Silva

Co-orientador (a): Dr. José Eduardo Levi

**MANAUS
AGOSTO/2019**

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

S474a Sena, Alysson Bastos
Análise do desempenho de tecnologias alternativas para rastreamento de lesões precursoras e de câncer invasivo de colo de útero / Alysson Bastos Sena . 2019
115 f.: il. color; 31 cm.

Orientadora: Kátia Luz Torres Silva
Coorientador: José Eduardo Levi
Dissertação (Mestrado em Imunologia Básica e Aplicada) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Hpv. 2. Rastreamento. 3. Autocoleta. 4. Tecnologias alternativas. I. Silva, Kátia Luz Torres. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título



Ata de Defesa de Dissertação do
aluno **ALYSSON BASTOS SENA**,
em 30 de agosto de 2019.

Aos trinta dias do mês de agosto de dois mil e dezenove, às nove horas, no Auditório da Fundação CECON, o aluno deste Programa **ALYSSON BASTOS SENA** apresentou à banca examinadora a sua dissertação de Mestrado intitulada "Validação de tecnologias alternativas para o rastreo de lesões precursoras e câncer invasivo de colo de útero". A banca examinadora, composta pelos seguintes membros: Professora Doutora Kátia Luz Torres Silva (Presidente), Professora Doutora Cristina Maria Borborema dos Santos (Membro), Professor Doutor Rajendranath Ramasawmy, após a apresentação e a arguição, decidiu: pela (X) aprovação ou pela () reprovação de sua dissertação.

Profa. Dra. **Kátia Luz Torres Silva** (Presidente)

Profa. Dra. **Cristina Maria Borborema dos Santos** (Membro)

Prof. Dr. **Rajendranath Ramasawmy** (Membro)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às mulheres que mesmo sem condições de saúde entenderam a necessidade de auxiliar outras mulheres no futuro do diagnóstico do câncer de colo de útero participando desta pesquisa com amor, paciência e compreensão.

AGRADECIMENTOS

À **DEUS** minha fortaleza em todos os momentos de minha vida e que me deu tudo que tenho.

À minha amada **família**, minha base de tudo que preservo com muito amor. Sempre me apoiaram em todo meu caminho, decisões e em todos os momentos de minha vida.

À minha adorável esposa **Doriane Maria Lima Sena** fiel companheira de belas jornadas, com muito amor e respeito durante estes 23 anos. Sempre me apoiou em meus objetivos. Grato pela paciência que teve e tem comigo todos estes anos. Meus filhos **Laila Sofia Lima Sena** e **Vinícius Lima Sena** pela gentileza de serem bons filhos e fazerem parte de nossa família com toda simplicidade e beleza. Não poderia ter esposa e filhos melhores na minha vida.

Aos meus pais **Carlos Humberto dos Santos Sena** e **Luiza Bastos Sena** pais que sempre incentivaram meus estudos incondicionalmente e nunca desistiram de mim, sempre apostaram, com todo seu amor, na minha prosperidade.

Ao meu avô **Guilherme Torres Bastos** (in Memoriam), a todas as conversas de madrugada sempre quando eu estava estudando, mas que me valeram grande parte da minha experiência e segurança na certeza que o caminho, a verdade e a vida é Jesus e que nada vale o homem se não tiver palavra.

À minha irmã **Carliza Bastos Sena** que em muitas madrugadas tirou minha dúvida e corrigiu meu trabalho mesmo tendo outras coisas para fazer e ao meu irmão **Carlysson Bastos Sena** por auxiliar-me sempre que eu necessito com boa vontade.

À minha nobre e paciente orientadora **Dra. Kátia Luz Torres Silva** pela oportunidade de aceitar que eu fizesse parte desta honrosa equipe de pesquisa da Fcecon direcionada por ela e quem, sempre com sua gentileza, amizade e sabedoria, me tratou como um amigo e, na hora certa, deixou que eu caminhasse com as minhas próprias pernas para evoluir a cada dia neste mestrado. Uma pessoa especial que depositou confiança na relação aluno-professora.

Ao meu coorientador **Dr. José Eduardo Levi** pelas orientações acerca de como melhorarmos a detecção do HPV em nosso trabalho e, gentilmente, nos atendeu sempre quando solicitado tanto quanto a metodologia quanto às análises realizadas pelo nosso grupo de pesquisa que continuarão no futuro.

À minha querida e amiga **Dra. Valquíria do Carmo Alves Martins** pelo conhecimento e dedicação a todos os trabalhos de pesquisa da Fcecon. É o braço direito da diretoria de ensino e pesquisa da Fcecon. A Dra. Valquíria é atenciosa e dedicada aos auxílios que dá. Grato por todos os dias de auxílio, principalmente nas análises, dedicadas ao nosso trabalho.

Às minhas amigas profissionais e pesquisadoras **Heidy Halanna de Melo Farah** e **Nayara Sousa Castro** por todo esse tempo de convívio e auxílio nas análises dedicando parte do tempo de suas vidas à pesquisa e, principalmente, a este trabalho. Gratidão pela dedicação e gentileza com este estudo.

Aos queridos **alunos de PAIC Maria Luiza Marialva Rodrigues, Antônio Vinícius Soares de Souza** e aos colaboradores, e também alunos, **Alice Flávia Garcia Queiroz; Ana Maria Oliveira Seixas Ferreira e Flávia Níniver Lima de Oliveira;** que todos os dias estavam conosco em suas escalas de trabalho para receber bem e entrevistar as mulheres sempre com o cuidado e compreensão da situação de cada uma delas. E os dias de alegria, aprendizado, confraternização e comprometimento. Uma equipe dedicada em seu objetivo. Sou muito grato pelo esforço de cada um de vocês.

Aos colaboradores e também amigos que sempre que podiam auxiliavam nas coletas e outros assuntos. São também muito importantes para realização deste trabalho **Nicácio, Melissa, Suzana, Mariana, Vanessa, Rayanne.**

À **Fundação Cecon** localizada em Manaus- Amazonas, diretoria e funcionários em especial **dona Maria** da limpeza do Laboratório, as técnicas e amigas **Celinha, Dona Graça, Lane, Neide, Marli, Tânia** e também a enfermeira **Mônica Maquiné** pela alegria e presteza. Ao grupo de pesquisa do HPV, diretoria de ensino e pesquisa e seus funcionários, médicos ginecologistas e oncologistas que colaboraram com o estudo, principalmente **Dra. Mônica Bandeira** e **Dr. Luiz Carlos Jr** todos muito gentis e solícitos em todas as oportunidades que tivemos convivência.

À **Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado** localizado em Manaus- Amazonas, diretoria, funcionários e os laboratórios

de Microbiologia sob responsabilidade da **Dra. Michele Bastos** e Virologia sob responsabilidade da **Dra. Márcia Castilho** meus sinceros agradecimentos pela gentileza e disponibilidade. Uma verdadeira parceria que foi fundamental para realização das análises deste trabalho.

À **Fundação Alfredo da Matta** localizado em Manaus- Amazonas, diretoria, funcionários e o laboratório de Biologia Molecular pelos profissionais que auxiliaram cedendo dias de suas rotinas para as análises deste trabalho, **Dr. André Leturiondo, Dra. Cynthia Ferreira, Dra. Camila Gurgel.**

Ao **Instituto de Medicina Tropical da USP** pela parceria nas análises moleculares e doações para melhoria de nossa pesquisa.

Ao **laboratório CDL Santos e Vidal** localizado em Manaus- Amazonas por ceder gentilmente e também emprestar material para as análises quando necessitávamos com gentileza e presteza. Grato especialmente a **Dra. Ana Lúcia Santos** e **Selma Vidal** pela amizade e confiança.

Aos amigos do **Laboratório de Citologia Sebastião Ferreira Marinho (SEMSA)** localizado em Manaus- Amazonas, principalmente os amigos e amigas companheiros do turno da tarde **Dr. Babbyngttonn Khell, Dr. Bruno Xavier, Dr. Carlos André, Dra. Nadja Garcia, Dra. Nely Corrêa, Dra. Isabela Garcia, Dra. Gleyce Jobim, Dra. Patrícia Bezerra, Dra. Karla Guimarães, Dra. Carla Silvana** pelo apoio incondicional nestes anos de dedicação ao Mestrado. E Principalmente à diretora **Dra. Claudionora Nogueira de Araújo Evangelista** por compreender a necessidade de minha pesquisa e me auxiliar em todos os momentos em que eu necessitei. Gratidão por tudo.

Ao **PPGIBA – Programa de pós-graduação em Imunologia Básica e Aplicada (UFAM)**, funcionários **Ana Paula** e **Edson**, Coordenadores, professores e amigos pós-graduandos pela excelente convivência estes dois anos.

Às empresas **Kolplast** e **Ziel Bioscienses** pela confiança em disponibilizar parceria pelo bem do futuro do rastreamento de mulheres que necessitam um diagnóstico mais preciso e resolutivo.

Agradeço, por fim, a todas as pessoas que direta e indiretamente contribuíram para prosperidade deste trabalho tão importante para o diagnóstico das pacientes de câncer de colo de útero.

Gratidão é o segredo! Tanto pelas coisas boas que aconteceram, quanto pelas coisas que no final viraram lições.

Frases da Vida

RESUMO

A infecção pelo Papillomavírus humano (HPV) é comum entre as mulheres sexualmente ativas e a persistência viral pode provocar lesões intraepiteliais que podem progredir para o câncer de colo de útero (CCU). Em mulheres do Estado do Amazonas o CCU ocupa o primeiro lugar entre os tipos de câncer resultando em 288 óbitos no ano de 2018 por esta neoplasia. A autocoleta de material cervical seguida de testes de detecção do HPV pode ser uma alternativa para as mulheres em situação de isolamento, que tenham baixo ou nenhum acesso aos serviços de saúde na tentativa de aumentar a cobertura e a eficiência do rastreio. Este estudo analisou tecnologias alternativas com uso de dispositivos de autocoleta Coari® (Kolplast) e SelfCervix® (Ziel Biosciences) seguido de análises moleculares por dois ensaios PCR convencional PGMY9/11 genérico e PCR em tempo Real para HPV16 e HPV 18. Foram estudadas 218 mulheres que apresentavam neoplasia intraepitelial cervical grau 2 ou mais avançado (NIC2; NIC3 ou CCU) com resultado confirmado por exame histopatológico, que se apresentam para iniciar o tratamento na Fundação CECON. Os dois dispositivos tiveram um nível de aceitação superior aos de outros países considerando pacientes em condições de enfermidade. Foi recomendado a utilização em rastreio cervical por 98,2% das pacientes que utilizaram. Em todas as lesões inclusive CCU predominou a faixa de 35>45 anos e 62,4% foram positivas para HPV de acordo com a metodologia disponível. Todos os dispositivos foram viáveis e validados pois conseguiram independente da forma de coleta e fatores sociodemográficos a presença de DNA humano o demonstra a capacidade do dispositivo em captar células cérvico vaginais.

Palavras-chave: HPV; Rastreio do câncer de colo de útero, autocoleta, tecnologias alternativas.

ABSTRACT

Human Papillomavirus (HPV) infection is common among sexually active women, and viral persistence can lead to intraepithelial lesions that may progress to cervical cancer (CC). In women in the State of Amazonas, CC ranks first among cancers resulting in 288 deaths in 2018 from this cancer. Self-sampling of cervical material followed by HPV detection tests may be an alternative for women in isolation who have little or no access to health services in an attempt to increase coverage and the screening efficiency. This study analyzed alternative technologies using Coari® (Kolplast) and SelfCervix® (Ziel Biosciences) self-sampling devices followed by molecular analyzes by two generic PGM9 /11 standard PCR assays and Real Time PCR for HPV16 and HPV 18. A total of 218 women with grade 2 or more advanced cervical intraepithelial neoplasia (NIC2; NIC3 or CC) were studied, with results confirmed by histopathological examination, who present themselves to start treatment at the CECON Foundation. Both devices had a higher acceptance level than those countries considering patients in sick conditions. It was recommended to use cervical screening by 98.2%. of the patients they used. In all lesions including CCU the predominance was 35 > 45 years and 62.4% were positive for HPV according to the available methodology. All devices were viable and validated because they were independent of the collection method and sociodemographic factors. The presence of human DNA demonstrates the ability of the device to capture vaginal cervical cells.

Keywords: HPV; Cervical cancer, Screening, Self- sampling, Alternative technologies.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Anatomia do colo de útero normal (Câncer, 2018).	14
Figura 2. Colo do útero em estágios do câncer invasivo (Ramalho, 2016)	15
Figura 3. Progressão oncogênica da infecção cervical. Diagrama de etapas na progressão da infecção por HPV para câncer cervical. Fonte: Adaptado de (Mcbride, 2017).	23
Figura 4. Relação entre incidência da infecção cervical pelo HPV, pré-câncer e câncer com a idade. Fonte: Adaptado de (Schiffman and Castle, 2005).	23
Figura 5. Número estimado de casos incidentes de 2018 a 2040, colo do útero, mulheres, todas as idades. Fonte adaptado de (Who, 2018).	24
Figura 6. Distribuição mundial da incidência (taxa padronizada por idade) do câncer cervical. Fonte: Adaptado de (Who, 2018)	26
Figura 7. A organização genômica do vírus do Papiloma Humano. Fonte: Adaptado de (Rosales and Rosales, 2017).	29
Figura 8. O genoma do Papillomavírus Humano e o ciclo de vida do vírus. Fonte: Adaptado de (Okuyama <i>et al.</i> , 2016)	31
Figura 9. Respostas imunológicas ao HPV, células dendríticas (DC), linfócitos citotóxicos (CTL), célula apresentadora de antígenos (APC), monócito(M) e linfócito(B). Fonte: Adaptado de (Sasagawa <i>et al.</i> , 2012).	32
Figura 10. Resumo do cálculo das amostras. Fonte: (Criada pelo autor).	44
Figura 11. Exemplo de autocoletor SelfCervix®. Fonte: Ziel Biosciences.	47
Figura 12. Exemplo de dispositivo de autocoleta Coari®. Fonte: Kolplast CI LTDA	48
Figura 13. Exemplo Curva em equipamento NANODROP® 2000. Fonte: Arquivo do autor	52
Figura 14. Exemplo de protocolo real time para HPV16 em amostras de participantes com lesões precursoras e câncer de colo de útero atendidas na FCECON. Fonte: Arquivo do autor	57
Figura 15. Exemplo de protocolo real time para HPV18 em amostras de participantes com lesões precursoras e câncer de colo de útero atendidas na FCECON. Fonte: Arquivo do autor	58
Figura 16. Fluxo de atividades na Fundação CECON e Fundações parceiras (externo). Fonte: (Criada pelo autor).	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Descrição do estadiamento FIGO 2018. Fonte: Adaptado de (Bhatla <i>et al.</i> , 2019)	20
Tabela 2. Variáveis estabelecidas no estudo. Fonte: Próprio autor.....	46
Tabela 3. Iniciadores utilizados na amplificação do gene da beta globina humana das amostras das participantes com lesões precursoras ou Câncer de colo de útero. Fonte: Adaptado de (Bell <i>et al.</i> , 1993).....	53
Tabela 4. Iniciadores utilizados na amplificação do gene L1 das amostras das participantes com lesões precursoras ou Cancer de colo de útero (Manos <i>et al.</i> , 1989).	53
Tabela 5. Descrição da amostra de mulheres atendidas na Fcecon com laudo histopatológico compatível com lesão NIC2+ entre setembro de 2018 a julho de 2019	61
Tabela 6. Características sociodemográficas e econômicas das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019.	63
Tabela 7. Características Clínicas e Comportamentais das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019	65
Tabela 8. Frequência da duração entre Data da Biópsia e emissão do laudo das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019	66
Tabela 9. Distribuição da Frequência do intervalo de tempo entre emissão de laudo e Atendimento das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019.	66
Tabela 10. Frequência do uso dos dispositivos pelas mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019	67
Tabela 11. Satisfação com uso dos dispositivos das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019	68
Tabela 12. Frequência por tipo histológico do câncer de colo de útero das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019	69
Tabela 13. Frequência por estadiamento do câncer de colo de útero das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019	69

Tabela 14. Frequência por tipo de tratamento das lesões precursoras e de câncer de colo de útero das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019.....	70
Tabela 15. Frequência de material humano encontrado nos dispositivos CK Coari® (Kolplast) e SC SelfCervix® (Ziel Biosciences) das mulheres com lesões precursoras e de câncer de colo de útero das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019.	71
Tabela 16. Frequência de HPV para metodologia PCR PGM9/11 e PCR tempo Real HPV16 e HPV18 das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019.	71
Tabela 17. Frequência de HPV para metodologia PCR PGM 9/11 e PCR tempo Real HPV16 e HPV18 em relação aos dispositivos Coari® (Kolplast) e SelfCervix® (Ziel Biosciences) das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019.	72
Tabela 18. Frequência de HPV para metodologia PCR PGM 9/11 e PCR tempo Real HPV16 e HPV18 em relação às lesões precursoras e câncer de colo de útero das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019.	72
Tabela 19. Distribuição das lesões precursoras e câncer de colo de útero entre idade das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019.	73

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

APC – Célula Apresentadora de Antígeno

B – Linfócito B

CCU – Câncer de colo de útero

CTL – Linfócito citotóxico

DNA - Ácido desoxirribonucleico

DNase – Enzima catalisadora de DNA

E – Regiões precoces do HPV

E1 – Proteína precoce E1 do HPV

E2 – Proteína precoce E2 do HPV

E4 – Proteína precoce E4 do HPV

E5 – Proteína precoce E5 do HPV

E6 – Proteína precoce E6 do HPV

E7 – Proteína precoce E7 do HPV

FCECON – Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas

FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

FVS-AM – Fundação de Vigilância em Saúde do Estado do Amazonas

FMT – HVD – Fundação de Medicina Tropical – Dr. Heitor Vieira Dourado

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

HLA – Antígeno Leucocitário Humano

HPV – Papillomavírus Humano

HR-HPV – HPV de alto risco

HSIL – Lesão intraepitelial de alto grau

IARC – Agência Internacional de Controle do Câncer

ICB- Instituto de Ciências Biológicas

IFN γ – Interferon Gama

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

IL-2 – Interleucina 2

IMTSP – USP – Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo

INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

ISTs – Infecções sexualmente transmissíveis

kD – kilo Dalton

L – Regiões tardias do gene do HPV

LAST – Lower Anogenital Squamous Terminology

LCR – Região controladora longa

LSIL – Lesão intraepitelial de baixo grau

mL - Mililitro

NICs – Neoplasias intraepiteliais cervicais

NIC1 – Neoplasia intraepitelial cervical grau I

NIC2 – Neoplasia intraepitelial cervical grau II

NIC3 – Neoplasia intraepitelial cervical grau III

NIC2+ - NIC 2 ou mais avançada

nM – nanômetro

ORF – Janelas de leitura aberta

OMS – Organização Mundial de Saúde

p – Nível de significância

PAIC – Programa de Apoio à iniciação científica

Pb – Pares de base

PCR – Reação em cadeia da polimerase

PPGIBA – Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada

qPCR – Reação em cadeia da polimerase em tempo real

RNA – Ácido Ribonucleico

RNAse – Enzima catalisadora de RNA

SAME – Serviço de arquivo médico e estatístico

TCD4+ - Linfócito T CD4

TCD8+ - Linfócito T CD4

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TH2 – Resposta imunológica do tipo TH2

TNF α – Fator de Necrose Tumoral alfa

TNM – Classificação de tumores malignos

T Naive – Linfócitos T virgem

UFAM – Universidade Federal do Amazonas

uL – Microlitro

UICC – Union International Cancer

USP – Universidade de São Paulo

VLP – Partículas semelhantes às partículas virais

WHO – World Health and Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1	Câncer de Colo de Útero.....	13
2.2	Tipos Histológicos do Câncer de Colo de Útero.....	16
2.3	Estadiamento do Câncer de Colo de Útero.....	17
2.4	História Natural do Câncer de Colo de Útero.....	21
2.5	Epidemiologia do Câncer de Colo de Útero.....	24
2.6	Epidemiologia da infecção pelo HPV no trato genital feminino.....	27
2.7	Biologia do HPV.....	28
2.8	Resposta imune contra a infecção pelo HPV no trato genital feminino.....	31
2.9	Prevenção e Rastreio contra o Câncer de Colo de Útero.....	34
2.10	Autocoleta como alternativa no rastreio do câncer cervical	37
2.11	Diagnóstico da infecção por HPV	38
3	OBJETIVOS.....	41
3.1	Objetivo geral	41
3.2	Objetivos específicos	41
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	42
4.1	Tipo de estudo	42
4.2	Local de estudo.....	42
4.3	População de estudo	42
4.4	Critério de Inclusão e Exclusão.....	42
4.5	Cálculo da amostra	43
4.6	Estratégia de abordagem das participantes para obtenção do perfil sociodemográfico, clínico e de risco para infecção por HPV	44
5.6.1	Coleta com dispositivo SelfCervix® (Ziel Biosciences).....	47
5.6.2	Coleta com dispositivo Coari® (Kolplast)	48
4.7	Estratégia de autocoleta do material cervical, transporte e conservação da amostra biológica.....	49
4.8	Extração do DNA do material genético e avaliação da pureza.....	51
4.9	Amplificação do Gene da Beta Globina humana e Material genético do HPV	52
4.10	Detecção do DNA do HPV 16 por PCR em tempo real (qPCR)	56
4.11	Detecção do DNA do HPV 18 por PCR em tempo real (qPCR)	57
4.12	Fluxo de atividades realizados tanto na Fundação Cecon quanto com as Fundações (FMT-HVD e FUAM) parceiras.....	59
4.13	Aspectos éticos, riscos e benefícios.	59
4.14	Análise dos dados	60
5	RESULTADOS.....	61

5.1	Perfil Sociodemográfico e econômico.....	61
5.2	Características Clínicas e Comportamentais.....	64
5.3	Aceitação do uso dos dispositivos de Autocoleta	66
5.4	Tipos histológicos, estadiamento e tratamento empregado	68
5.5	Quanto ao desempenho dos dispositivos frente a amostragem de materiais para detecção.....	70
5.6	Frequência da Infecção e genótipos do HPV (genótipos 16 e 18).....	71
5.7	Frequência da Infecção por HPV detectada em relação aos dois dispositivos CK Coari® (Kolplast) e SC SelfCervix® (Ziel Biosciences).....	72
5.8	Frequência da Infecção por HPV detectada em relação aos dispositivos	72
5.9	Relação das faixas etárias com a distribuição das lesões precursoras e de câncer de colo de útero	73
6	DISCUSSÃO	74
6.1	Limitações e dificuldades do estudo.....	87
7	CONCLUSÃO	88
8	EQUIPE DO PROJETO	90
9	REFERÊNCIAS.....	91
	APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	106
	APÊNDICE 2 - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DO PACIENTE	108
	APÊNDICE 3 - ORIENTAÇÕES PARA USAR OS DISPOSITIVOS DE AUTOCOLETA	110
	APÊNDICE 4– APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	112
	ANEXO 1 – DECLARAÇÃO DE PARCERIA ZIEL BIOSCIENCES	114
	ANEXO 2 – DECLARAÇÃO DE PARCERIA KOLPLAST.....	115

1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero (CCU) continua sendo o quarto tipo de câncer mais comum no mundo em mulheres, com 569.847 casos novos e 311.365 mortes que ocorrem anualmente. Cerca de 85% destes casos ocorrem nos países em desenvolvimento que não possuem programas organizados ou possuem formas de rastreamento inadequados e ineficazes (Ferlay *et al.*, 2015; Who, 2018).

No Brasil, o CCU é o quarto tipo de câncer mais comum na população feminina com o risco estimado de 12,2 casos a cada 100 mil mulheres e para o biênio 2018-2019 foi estimado uma incidência de 16.370 casos novos para cada ano. Na região Norte este tipo de câncer é o primeiro mais incidente com o risco estimado de 25,62 a cada 100 mil mulheres e houve uma previsão de 2.300 casos novos para o ano de 2018. No Amazonas o número cresce em relação ao nacional sendo 40,97 a cada 100 mil mulheres e espera-se 840 casos novos. Já em Manaus, o dado é alarmante, estimado 58,37 a cada 100 mil mulheres e espera-se 640 casos novos (Inca, 2017b).

O programa Nacional de Rastreio recomendado para o Brasil prevê uma cobertura mínima de 80% das mulheres em idade de risco (25 a 64 anos) para o câncer de colo de útero. Significando que os Estados e municípios partícipes do programa precisam alcançar, no mínimo, este percentual de mulheres nesta faixa etária (Inca, 2016; Brasil, 2017). No entanto, a cobertura do programa no Amazonas fica abaixo de 50% desse percentual. O alcance dessas mulheres em idade de risco, portanto, tem sido um dos maiores desafios para os programas públicos de saúde da mulher (Inca, 2017a).

Além disso, o sistema de rastreio utilizado no Brasil é baseado no teste citológico Papanicolaou e este, apesar de historicamente ter contribuído muito com a

queda da incidência e mortalidade por CCU em muitos países e no Brasil , apresenta limitações de sensibilidade, reprodutibilidade e baixa qualidade na execução (Sankaranarayanan *et al.*, 2001; Iarc, 2005; Kitchener *et al.*, 2006; Tjalma, 2017; Ogilvie *et al.*, 2018; Viana *et al.*, 2019).

Portanto, apesar do teste citológico apresentar o menor custo para o rastreamento da população geral, a seleção de subgrupos como, por exemplo, populações isoladas ou com acesso precário aos serviços de saúde que são sub-rastreadas ou nunca rastreadas podem ser determinantes para a utilização de métodos diagnósticos mais modernos como uma estratégia que garanta um perfil aceitável de custo-efetividade em países de renda intermediária como o Brasil (Vanni *et al.*, 2011; Da Fonseca *et al.*, 2013; Polman, Snijders, *et al.*, 2019).

Esforços consideráveis têm sido feitos para reduzir as disparidades no rastreamento cervical em relação às mulheres com acesso infrequente a cuidados médicos ginecológicos ou em caso de recusa na execução do exame. Neste contexto, a autocoleta é considerada uma alternativa valiosa para permitir análises de detecção da infecção pelo Papillomavirus Humano (HPV) com uma sensibilidade e especificidade semelhante ao de amostras cervicais coletadas pelo médico ou profissional de saúde habilitado (Chou *et al.*, 2016; Tamalet *et al.*, 2016; Morgan *et al.*, 2019).

Novas alternativas de rastreamento utilizando material cervical autocoletado tem sido testadas em vários países e no Brasil, demonstrando ser uma solução viável e possível na garantia da cobertura do rastreamento e acesso às mulheres (Darlin *et al.*, 2013; Lorenzi *et al.*, 2013; Zhao *et al.*, 2013; Modibbo *et al.*, 2017; Torres *et al.*, 2018; Polman, De Haan, *et al.*, 2019).

Além disso, há estudos que demonstram a aceitação das mulheres de diferentes culturas pela autocoleta, inclusive preferência por tipos de dispositivos mais

confortáveis, evitando o constrangimento e a exposição aos profissionais de saúde, aumentando, assim, a adesão aos programas de rastreio cervical (Ilangovan *et al.*, 2016; Anderson *et al.*, 2017; Torres *et al.*, 2018; Adcock *et al.*, 2019; Bishop *et al.*, 2019).

A análise do uso de dispositivos de autocoleta, aliada a testes moleculares que permitam identificar o HPV tem um papel importante neste contexto. Esta combinação tem sido uma alternativa que permite aumentar o alcance das mulheres ao exame cervical em regiões de difícil acesso, evitando o deslocamento para unidades de saúde, como também, colaborando com o enfrentamento de condicionamentos sociais, religiosos e culturais. Fatores, estes, que impedem muitas vezes o sucesso das estratégias de rastreio (Lorenzi *et al.*, 2013; Pimple *et al.*, 2016; Almeida-Lugo *et al.*, 2019).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Câncer de Colo de Útero

É um tipo de neoplasia maligna que se forma nos tecidos do colo do útero (órgão que liga o útero a vagina). O colo (figura 1), anatomicamente, é a porção inferior do útero onde se encontra um orifício do órgão. Localizado no fundo da vagina é o elo que separa os órgãos internos e externos da genitália feminina estando mais exposto ao risco de doenças e alterações relacionadas ao ato sexual (Iarc, 2019).

Com formato cilíndrico, o colo do útero apresenta uma área de tecido metaplásico entre o epitélio escamoso da vagina e o tecido glandular do canal endocervical chamada zona de transformação. É nessa área que se localizam mais de 90% dos cânceres de colo de útero (Ms/Inca, 2002; Bhatla *et al.*, 2018).

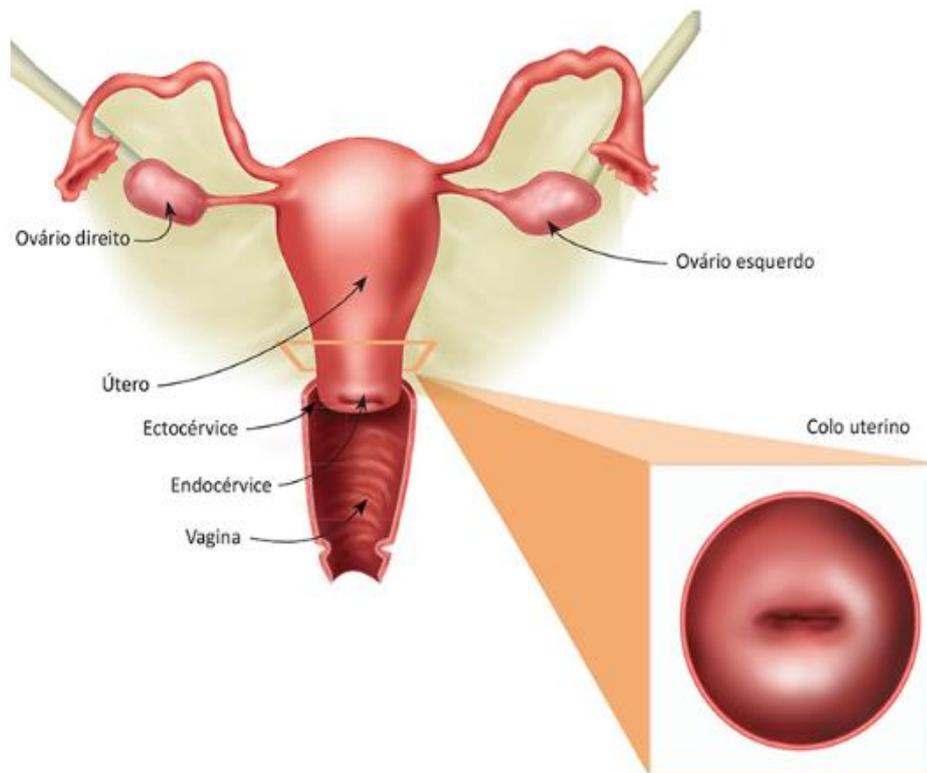


Figura 1. Anatomia do colo de útero normal (Câncer, 2018).

O fator que causa infecção levando ao CCU é o Papillomavirus humano (HPV), considerado o agente etiológico da doença, sendo a persistência atribuída, na maioria dos casos, por genótipos oncogênicos, especialmente o tipo HPV-16 e HPV-18, responsáveis por cerca de 70% dos cânceres de colo de útero (Castro *et al.*, 2011; Ortiz *et al.*, 2014; Rawat *et al.*, 2019).

Outros fatores também contribuem para o risco da doença e desenvolvimento, sobretudo, a precocidade da atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais, multiparidade, uso de contraceptivos hormonais, higiene precária, tabagismo, entre outros (Gadducci *et al.*, 2011; Behnamfar and Azadehrah, 2015).

Lesões precursoras (neoplasias intraepiteliais cervicais grau 1, 2 e 3), na maioria das vezes sem sintomas, conhecidas como NICs, são lesões que antecedem a neoplasia maligna e, principalmente NIC 2 e NIC 3 ao serem diagnosticadas no início, podem evitar o desenvolvimento das lesões que acontece com crescimento

progressivo em torno de 10 a 30 anos até chegar na forma invasiva (CCU) (Horvath *et al.*, 2010; Souza *et al.*, 2015; Schiffman *et al.*, 2016).

No processo de invasão (figura 2) este tipo câncer afeta os tecidos mais profundos do colo do útero (estroma) e pode invadir estruturas e órgãos contíguos ou a distância (metástase), principalmente os pulmões, fígado, bexiga, vagina e reto. Nesta fase pode evoluir para quadro de sangramento vaginal, contínuo ou intermitente, após relação sexual. Pode também apresentar secreção vaginal anormal e dor abdominal associada com queixas urinárias ou intestinais (Wipperman *et al.*, 2018; Hockel and Behn, 2019).

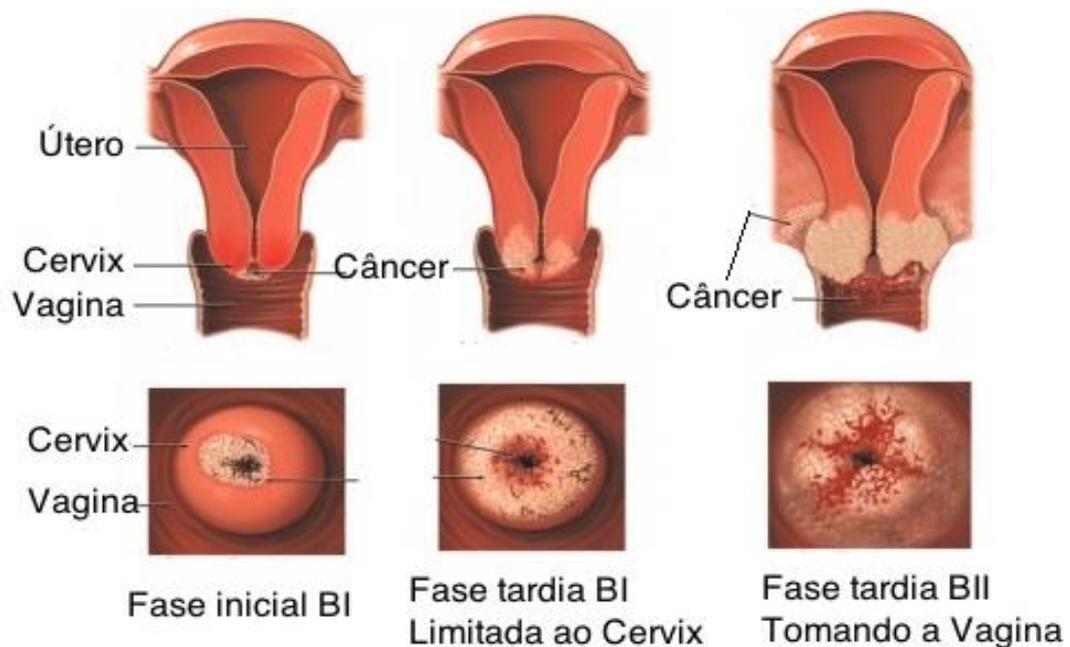


Figura 2. Colo do útero em estágios do câncer invasivo (Ramalho, 2016) .

2.2 Tipos Histológicos do Câncer de Colo de Útero

Para que haja uma variedade de tipos histológicos, diferentes comportamentos clínicos e tratamentos faz-se necessária biópsia do local acometido para a confirmação do tipo histológico e consequente planejamento adequado do tratamento (Bhatla *et al.*, 2018).

A classificação reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) descreve três categorias gerais de câncer de colo de útero: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e outros carcinomas epiteliais mais raros. Estes últimos incluem os carcinomas adenoescamosos, os carcinomas adenoides basais e adenoides císticos, o carcinoma indiferenciado e os tumores neuroendócrinos (Cohen *et al.*, 2019).

A frequência relativa destes diferentes tipos de tumores varia entre os países; em geral, o carcinoma de células escamosas é o subtipo histológico mais comum, representando 76-89% dos carcinomas invasivos. O adenocarcinoma e o carcinoma adenoescamoso compreendem de 10 a 24% dos cânceres de colo de útero, e todas as outras categorias são relativamente raras, somando menos de 5% (Inca, 2017b; Pirog *et al.*, 2019).

Na histologia interessa a avaliação do tamanho, tipo de tumor, grau de diferenciação e presença ou ausência de invasão do espaço linfovascular. O carcinoma epidermoide, escamoso ou espinocelular é o mais comum e é originado na Ectocérvice e, microscopicamente, a maioria apresenta-se com redes infiltrativas de células neoplásicas com estroma interposto, com grande variação no padrão de crescimento, tipo de células e graus de diferenciação (Small *et al.*, 2017).

Essas células malignas escamosas são subdivididas em dois tipos, queratinizadas e não-queratinizadas. Estes tumores classificam-se como carcinomas bem diferenciados, moderadamente diferenciados ou mal diferenciados.

Aproximadamente 50% a 60% são neoplasias moderadamente diferenciadas e o restante são distribuídas por igual entre as categorias bem e mal diferenciadas (Gospodarowicz *et al.*, 2015).

Carcinomas neuroendócrinos e de pequenas células podem se originar na cérvix uterina, mas são raros. O rabdomyossarcoma primário do colo uterino também é raro com prevalência em mulheres jovens e adolescentes. Linfoma primário do colo uterino e sarcomas são outras possibilidades pouco frequentes (Iarc, 2019).

O adenocarcinoma faz parte de um grupo heterogêneo de subtipos histológicos, com variantes endocervicais (glandulares), intestinais, célula em formato de anel de sinete, além de apresentar tipos mais raros, incluindo, o de células claras, mesotéricas, serosas, endometrioides e de tipo gástrico. Existem outros carcinomas invasores que se apresentam como tumores mistos, contendo células malignas com diferenciação escamosa e glandular, denominado adenoescamoso (Jain *et al.*, 2019).

2.3 Estadiamento do Câncer de Colo de Útero

A extensão anatômica do câncer de colo de útero (estadiamento) é determinante para o prognóstico da doença, pois apresenta situação pior do que aquelas cuja doença é muito mais localizada. A topografia e histopatologia junto com estadiamento são importantes para diagnóstico e o esquema de tratamento de cada paciente (Gospodarowicz *et al.*, 2015).

O estadiamento é uma linguagem comum, para que médicos possam se comunicar traçando estratégias efetivas para o tratamento individualizado e respeitando as características de cada tumor das mulheres. Neste contexto, estadiar uma neoplasia maligna significa avaliar o prognóstico e o seu grau de disseminação, observando as taxas de sobrevivência, geralmente diferentes, quando a neoplasia está restrita ao órgão de origem ou quando se estende a outros (Gospodarowicz *et al.*, 2015; Bhatla *et al.*, 2018).

O tratamento do câncer de colo de útero é ditado pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), descrito na tabela 1, que é um sistema de estadiamento clínico em colaboração com a Organização Mundial de Saúde (OMS) e *Union International Cancer* (UICC), denominado sistema TNM de classificação dos tumores malignos. O estadiamento do CCU é o mais antigo descrito na literatura e passa por constantes revisões e a mais recente foi em 2018 (Matsuo *et al.*, 2019).

Até agora, o estadiamento FIGO foi baseado principalmente em exame clínico, com a adição de certos procedimentos permitidos para alterar o estadiamento. Em 2018, isso foi revisado pelo Comitê de Oncologia Ginecológica da FIGO para permitir exames de imagem e outros exames, quando disponíveis, para atribuir o estágio (Bhatla *et al.*, 2018).

O sistema de estadiamento FIGO revisado para o câncer de colo de útero foi útil para distinguir grupos de sobrevivência. No estágio IB, os estágios IB1 e IB2 apresentam características, desfechos distintos e a estratificação de risco, com base nesta nova classificação, a qual é crucial em algoritmos de tratamento. Na fase III da doença, o estágio IIIC1 reflete uma heterogeneidade do grupo de tumores com uma ampla gama de estatísticas de sobrevivência sobre fatores tumorais locais (Matsuo *et al.*, 2019).

A classificação é uma base importante da nossa compreensão da doença e é essencial para determinar a gravidade. Na prática clínica, os atributos derivados desses dois sistemas TNM e FIGO são combinados e frequentemente suplementados por informações do paciente chegando a uma “classificação prognóstica” que define grupos de pacientes com desfechos diferentes, ou podem ser incluídos em nomogramas (gráficos de planos) usados para prever o desfecho para pacientes individuais (Small *et al.*, 2017; Lee and Atri, 2019).

O estágio deve ser sempre determinado como diagnóstico. Ambas as informações clínicas e patológicas do estágio são úteis. Mesmo que a imagenologia moderna e outras ferramentas de diagnóstico melhorem a precisão do estadiamento clínico, compreende-se que a extensão da doença microscópica será sempre diferente da extensão da doença macroscópica determinada clinicamente (Small *et al.*, 2017; Berek *et al.*, 2019).

As classificações prognósticas no manejo do paciente são sempre úteis, porém seu desenvolvimento pode considerar também as classificações distintas do perfil do tumor (TNM) e do estágio do tumor (FIGO), pois ambas são necessárias de forma independente em contextos distintos tanto clínicos quanto de pesquisa (Matsuo *et al.*, 2019).

Tabela 1. Descrição do estadiamento FIGO 2018. Fonte: Adaptado de (Bhatla *et al.*, 2019)

ESTAGIO	DESCRIÇÃO
I	O carcinoma é estritamente confinado ao colo uterino (a extensão ao corpo uterino deve ser desconsiderada)
IA	Carcinoma invasivo que pode ser diagnosticado apenas por microscopia, com profundidade máxima de invasão < 5 mm ^A
IA1	Invasão estromal medida <3 mm em profundidade
IA2	Invasão estromal medida ≥ 3 mm e <5 mm em profundidade
IB	Carcinoma invasivo com invasão mais profunda ≥ 5 mm (maior que o estágio IA), lesão limitada ao colo uterino ^B
IB1	Carcinoma invasivo ≥ 5 mm de profundidade de invasão estromal e <2 cm na maior dimensão
IB2	Carcinoma invasivo ≥2 cm e <4 cm em maior dimensão
IB3	Carcinoma invasivo ≥4 cm em maior dimensão
II	O carcinoma invade além do útero, mas não se estendeu para o terço inferior da vagina ou para a parede pélvica
IIA	Envolvimento limitado aos dois terços superiores da vagina sem envolvimento parametrial
IIA1	Carcinoma Invasivo <4 cm em maior dimensão
IIA2	Carcinoma invasivo ≥4 cm em maior dimensão
IIB	Com envolvimento parametrial, mas não até a parede pélvica
III	O carcinoma envolve o terço inferior da vagina e / ou se estende até a parede pélvica e / ou causa hidronefrose ou rins não funcionantes e / ou envolve linfonodos pélvicos e / ou para-aórticos
IIIA	O carcinoma envolve o terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica
IIIB	Extensão para a parede pélvica e / ou hidronefrose ou rim não funcionante (a menos que seja conhecido por outra causa)
IIIC	Envolvimento dos gânglios linfáticos pélvicos e / ou para-aórticos, independentemente do tamanho e extensão do tumor (com as notações r e p) ^C
IIIC1	Apenas metástase linfonodal pélvica
IIIC2	Metástase nos linfonodos para-aórticos
IV	O carcinoma estendeu-se para além da pélvis verdadeira ou envolveu (comprovado a biópsia) a mucosa da bexiga ou do reto. (Um edema bolhoso, como tal, não permite que um caso seja atribuído ao Estágio IV)
IVA	Espalhe para os órgãos pélvicos adjacentes
IVB	Espalhe para órgãos distantes

Em caso de dúvida, o escalonamento inferior deve ser atribuído:

A – Imaginologia e patologia devem ser utilizadas, quando disponíveis, para complementar os achados clínicos em relação ao tamanho e extensão do tumor, em todas as fases.

B – O envolvimento dos espaços vasculares/linfáticos não altera o estadiamento. A extensão lateral da lesão não é mais considerada.

C – Adicionando a notação de r – (imagens) e p – (Patologia) para indicar as descobertas que são usadas para alocar o caso para o estágio IIIC1p. Exemplo: Se a imagem indicar metástase nos linfonodos pélvicos, a alocação de estágio seria Estágio 3C1r e, se confirmada por achados patológicos, seria Estágio 3C1p. O tipo de modalidade de imagem ou técnica de patologia usada deve ser sempre documentada.

2.4 História Natural do Câncer de Colo de Útero

Os tipos de HPVs de alto risco que infectam mucosas iniciam o ciclo infeccioso no momento em que penetram as camadas estratificadas mais profundas do tecido epitelial na cérvix uterina (membrana basal) por meio de microtraumas que ocorrem no intercursos sexual, ou entrada na zona de transformação do colo uterino (Figura 3) (Finnen *et al.*, 2003; Buck *et al.*, 2005; Hoste and Vossaert, 2013; Christensen, 2016).

A infecção pelo HPV pode ocorrer em três formas distintas: clínica, subclínica e latente (Figura 4). Na fase clínica à medida que a doença progride pode surgir sangramento vaginal anormal (principalmente em mulheres na menopausa), corrimento vaginal escurecido com cheiro desagradável e dor abdominal que pode estar associada a queixas urinárias e intestinais nos casos mais avançados. (Ezechi *et al.*, 2014; Suligo *et al.*, 2017).

Na forma latente não existem evidências clínicas, citológicas, colposcópicas ou histológicas desta infecção. É a forma evidenciada apenas através de técnicas de biologia molecular, pois não há formação de lesões e somente o DNA do vírus pode ser detectado. A infecção pelo HPV depois de instalada pode permanecer, regredir ou progredir e transformar-se, dando origem às neoplasias intraepiteliais cervicais (NICs) e/ou carcinomas formas subclínicas (Ferraz and Santos, 2012; Gheit, 2019).

A persistência da infecção por Papillomavírus Humano oncogênico de alto risco (HR-HPV) é a principal causa das NICs do câncer de colo de útero (Doorbar *et al.*, 2012; Zhao *et al.*, 2012; Rositch *et al.*, 2013; So *et al.*, 2019). As lesões precursoras ocorrem quando, o HPV oncogênico, se replica em células imaturas fazendo com que não ocorra a maturação e diferenciação. Com isso induzirá a replicação contínua de células imaturas, acumulando anormalidades genéticas que podem levar à formação de um clone de células neoplásicas (Baseman and Koutsky, 2005; Serravalle *et al.*, 2015).

A forma subclínica é muitas vezes evidenciada por alterações na citologia, colposcopia ou no resultado histopatológico que são chamadas de Lesões Intraepiteliais de Baixo Grau (LSIL) onde a Neoplasia Intraepitelial grau I (NIC 1) pertence a esta classificação refletindo a presença do vírus evidenciadas nos efeitos citopáticos do HPV. E também nas chamadas Lesões Intraepiteliais de Alto Grau (HSIL) onde as neoplasias Intraepiteliais graus 2 ou 3 (NIC 2 ou NIC 3), que são as verdadeiras lesões precursoras do câncer de colo de útero, consideradas de maior gravidade, podem regredir ou progredir para o CCU (Doorbar, 2006; Doorbar *et al.*, 2012; Inca, 2019).

As classificações LSIL e HSIL são utilizadas na nomenclatura e nas diretrizes para o rastreio citológico Brasileira e na Histologia, atualmente, fazem parte de uma nova classificação LAST (*Lower Anogenital Squamous Terminology*), Contudo, no Brasil ainda utiliza-se a Nomenclatura de Richard de 1973 (NICs) para laudos histológicos (Bornstein *et al.*, 2016; Inca, 2016; Schiffman *et al.*, 2016; Doorbar, 2018; IARC, 2019).

A neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 ou NIC 2 que faz parte das lesões precursoras apresenta comportamento heterogêneo, ora tem boa evolução com regressão espontânea, ora má evolução com progressão. Por este motivo, atualmente, sugere-se estudo imunohistoquímico de coloração dupla p16/Ki-67 nas NIC 2; esta análise caracteriza o comportamento biológico das mesmas, podendo ser classificada assim com baixo grau quando a p16/ki-67 é negativa, ou alto grau quando positiva (Rajaram *et al.*, 2019).

Aproximadamente 90% das infecções por HPV em mulheres com menos de 30 anos regredem espontaneamente e a persistência é mais frequente em idade superior a 30 anos, como ilustrado na figura 4, evoluindo para o câncer de colo de útero. A persistência e a progressão clonal das infecções por HPV variam de acordo com o

genótipo do vírus, e a idade, conforme mencionado, também representa um fator de risco importante (Nascimento, 2010; Gravitt, 2011; Doorbar, 2018).

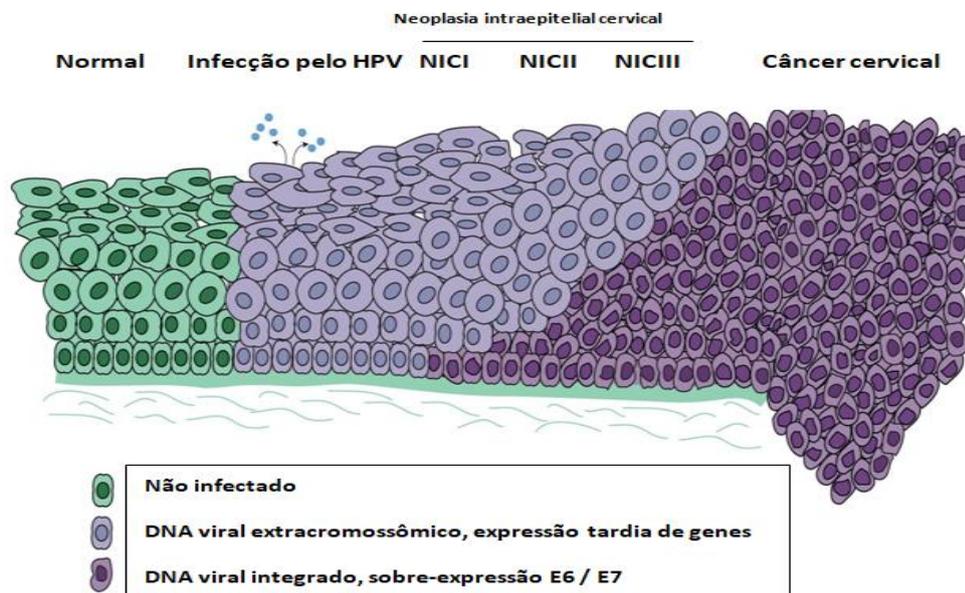


Figura 3. Progressão oncogênica da infecção cervical. Diagrama de etapas na progressão da infecção por HPV para câncer cervical. Fonte: Adaptado de (Mcbride, 2017).

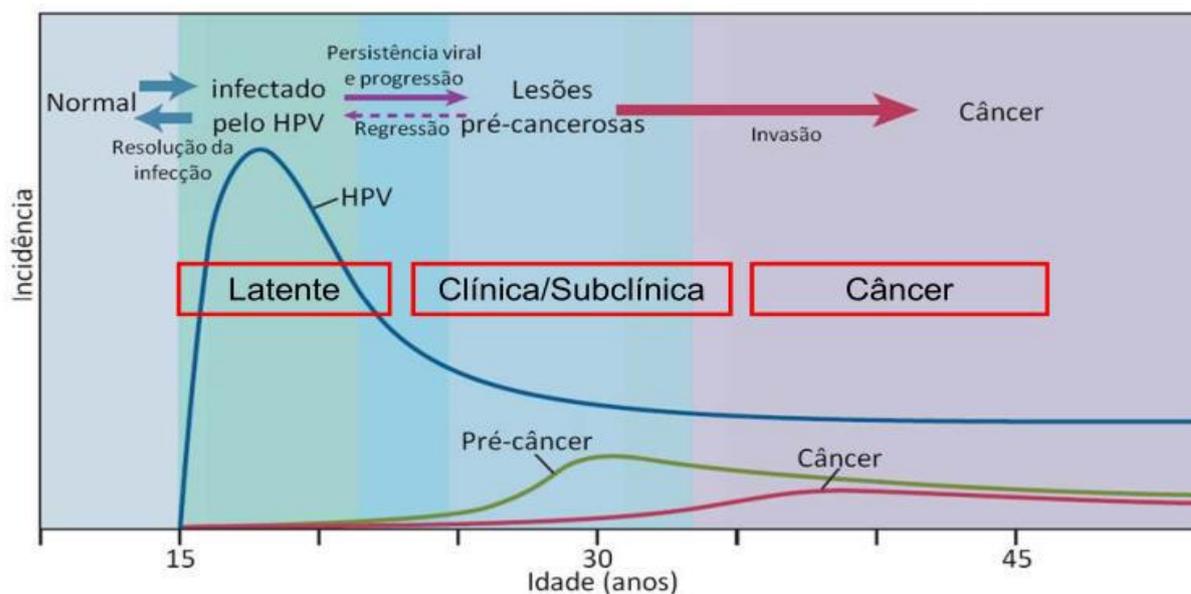


Figura 4. Relação entre incidência da infecção cervical pelo HPV, pré-câncer e câncer com a idade. Fonte: Adaptado de (Schiffman and Castle, 2005).

2.5 Epidemiologia do Câncer de Colo de Útero

Com cerca de 569.847 casos novos, o câncer de colo de útero tem sido considerado, em todo o mundo, o quarto tipo de neoplasia mais comum em mulheres com idade sexual ativa. Esses dados ocasionaram 311.365 mortes anualmente devido à ausência ou ineficácia do rastreamento, falta de acesso aos serviços e o não consentimento na realização do rastreamento. O que representa, em percentuais, 85% dos países em desenvolvimento, como no caso do Brasil e de muitos países com baixa adesão das mulheres aos serviços de saúde (Inca, 2018; Ferlay *et al.*, 2019).

Segundo a Agência Internacional para Pesquisa de Câncer (IARC), aproximadamente 776.857 casos novos de câncer de colo de útero são estimados até 2040 em todo mundo (Figura 5). Esses dados para os países em desenvolvimento, são maiores em comparação com países desenvolvidos e que possuem tecnologias alternativas tanto em programas de rastreamento como na detecção do HPV (Bray *et al.*, 2012; Husain and Ramakrishnan, 2015; Who, 2018; Ferlay *et al.*, 2019).

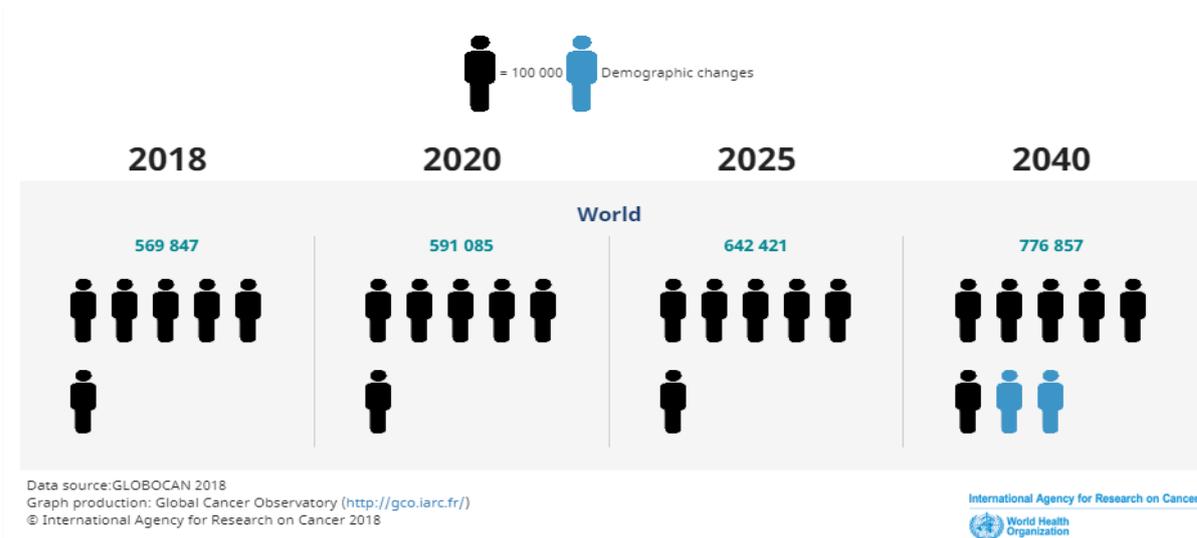


Figura 5. Número estimado de casos incidentes de 2018 a 2040, colo do útero, mulheres, todas as idades. Fonte adaptado de (Who, 2018).

Segundo dados da OMS o grande percentual de óbitos é registrado em países de baixa e média renda. E a incidência do câncer de colo de útero aumenta em países em desenvolvimento (Figura 6), especialmente nos de baixa renda. Como, por exemplo, as encontradas na América Latina e Caribe com destaque para Jamaica com 28,4, Belize 28 e Nicarágua 21,2 a cada 100.000 mulheres. Já a Ásia destaca-se a Mongólia com 23,5/100.000 e Indonésia com 23,4/100.000 mulheres e os maiores índices são de alguns países da África Subsaariana como Suazilândia que possui a maior incidência do mundo com 75,3/100.000. A maioria das mortes relacionadas ao CCU ocorre devido a um terço desta população africana apresentar coinfeção pelo HIV e conseqüentemente não apresentar programas de rastreio e prevenção de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) (Vaccarella *et al.*, 2017; Ginindza and Sartorius, 2018; Who, 2018).

Importante também destacar a Bolívia país integrante da América do Sul e que, entre os países sul americanos, possui a maior taxa de incidência de câncer de colo de útero com 38,5/100.000 e, apesar desta incidência, vem diminuindo os índices ao longo dos anos devido a implantação de programas de rastreio com detecção molecular, organização e capacitação dos profissionais de saúde para novas tecnologias (Allende *et al.*, 2019). Em contrapartida países da Ásia possuem a menor incidência do mundo como Iraque e Iêmen ambos com 1,9/100.000, índices estes, provavelmente atribuídos ao bom rastreamento e capacitação de profissionais na utilização de novas tecnologias (Ali, 2017; Al-Mikhlafy *et al.*, 2018).

Países emergentes como, por exemplo, o Egito possui uma das menores taxas de incidência com 2,3/100.000 mulheres devido a implantação de programas de rastreio organizados por autocoleta e testes moleculares e métodos de cobertura eficazes. Conseqüentemente, países desenvolvidos como França, Estados Unidos, Canadá e principalmente a Suíça ao longo dos anos modificaram a triagem citológica

em seus países organizando sistematicamente os programas de prevenção e rastreamento com índices bem inferiores como, por exemplo, 3,8/100.000 mulheres na Suíça que já apresenta programas de prevenção, inclusive, inserindo a vacina nonavalente e alternativas tecnológicas de autocoleta e diagnósticos moleculares (Tamalet *et al.*, 2016; Egli-Gany *et al.*, 2019; Ferlay *et al.*, 2019).

Estimativa das taxas de incidência padronizadas por idade (Mundial) em 2018, colo do útero, todas as idades

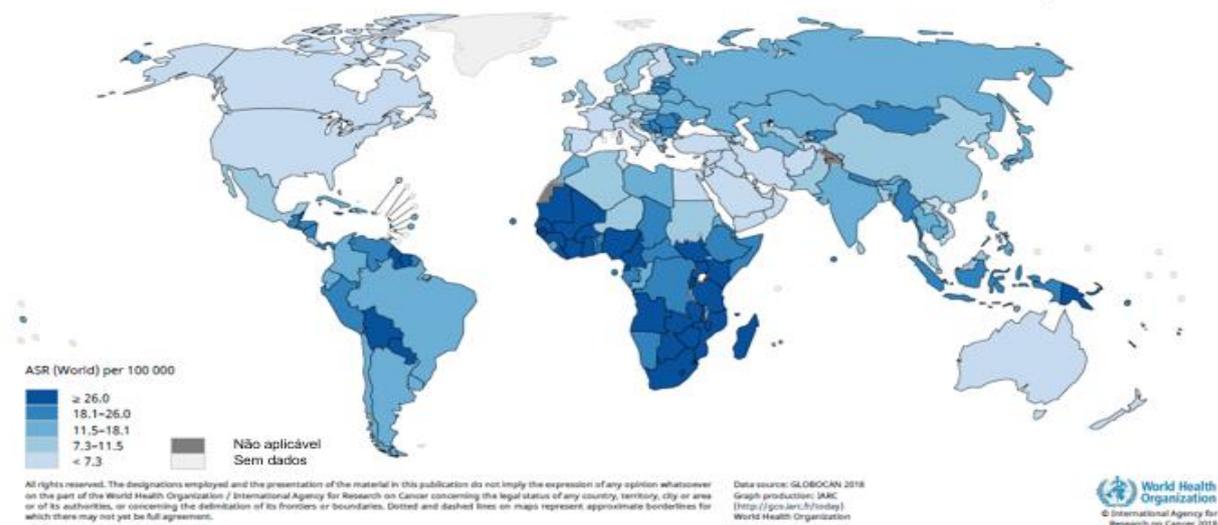


Figura 6. Distribuição mundial da incidência (taxa padronizada por idade) do câncer cervical. Fonte: Adaptado de (Who, 2018)

No Brasil o CCU é o quarto tipo de câncer que mais atinge as brasileiras, além de ser a quarta maior causa de morte de mulheres por câncer no país. No ano de 2018 ocorreram 16.370 casos novos, com uma incidência 12,2 casos/100 mil mulheres. No entanto, a realidade da Região Norte do Brasil não reflete a realidade nacional, de tal modo que o câncer de colo de útero é o primeiro mais incidente com 25,62 casos/100 mil mulheres (Inca, 2017a; Who, 2018).

Observa-se um panorama mais alarmante para o estado do Amazonas e sua capital (Manaus). A incidência projetada para o ano de 2018 para Manaus foi de 58,37/100.000 (taxa bruta) e a taxa ajustada por idade foi de 61,02/100.000 em 2018 (Inca, 2018). Este se aproxima aos verificados na África subsaariana com ausência de programas estabelecidos de rastreamento e com cerca de 1/3 da população com

frequente coinfeção pelo HIV como Suazilândia (75,3/100.000), Malawi (72,9/100.000), Zâmbia (66,4/100.000) e Tanzânia (59,1/100.000) (Who, 2018; Ferlay *et al.*, 2019). A mortalidade por CCU no Amazonas por câncer de colo de útero de janeiro a junho de 2019 foi de 290 mortes (Fvs-Am, 2019) .

Se a prevenção, triagem e tratamento do câncer de colo do útero no Brasil e também na Região Norte principalmente no Amazonas não forem urgentemente ampliados, especialistas estimam que até 2040 pode haver um aumento de 50% nas mortes em relação aos níveis de 2018 em todo o Mundo. (Ferlay *et al.*, 2019).

2.6 Epidemiologia da infecção pelo HPV no trato genital feminino

O Papillomavírus Humano (HPV) é uma das causas mais comuns de infecção sexualmente transmissíveis no mundo. Em uma população mundial de aproximadamente 3,9 bilhões de mulheres, estima-se que o número de portadoras do HPV a nível mundial chega a 291 milhões e cerca de 105 milhões de mulheres no mundo inteiro terão infecção pelo HPV 16 ou 18, de alto risco (HR-HPV), pelo menos uma vez na vida (Ferlay *et al.*, 2015; Who, 2015; Doorbar, 2018).

A prevalência de HPV no Brasil varia de 13,7% a 54,3% de acordo com a população estudada e a área geográfica envolvida, pois todos os tipos de HPV possuem tropismo por células do epitélio escamoso estratificado, mas há variações de afinidade com diferentes sítios anatômicos (De Jesus *et al.*, 2018). No entanto, estudos epidemiológicos têm sido realizados nas capitais e metrópoles demonstrando que a infecção por HPV no colo do útero está associada a múltiplos parceiros sexuais, microbiota vaginal anormal, tabagismo aspectos sociodemográficos, comportamentais, iniciação sexual precoce, contraceptivos, reprodutivos e/ou clínicos (Ethier *et al.*, 2003; Gadducci *et al.*, 2011; Pinto *et al.*, 2011; Chakraborty *et al.*, 2018).

No Brasil, estima-se que 9 a 10 milhões de pessoas sejam portadoras do vírus e que se registrem 700 mil casos novos a cada ano (Who, 2015; Brasil, 2017; Inca, 2018). Na região Norte um estudo com 144 mulheres sexualmente ativas na cidade de Manaus no Amazonas detectou 61 com alterações citológicas benignas e 83 mulheres com lesões pré-malignas e malignas evidenciando genótipos de HPV de alto risco como os HPVs 16, 33, 58, 66, 68 e, confirmando a literatura atual, a prevalência do genótipo 16 e, ainda, a presença de um genótipo HPV 13 considerado raro (Castro *et al.*, 2011).

Em outro estudo realizado em Manaus em 643 mulheres que buscavam os serviços de rastreio das 4 zonas da cidade de Manaus, a prevalência da infecção pelo HPV foi de 16%. E, neste estudo, os genótipos encontrados foram 35, 39 e 68 com prevalência de 19% e os genótipos 56, 59 e 66 com 18,2% seguidos dos genótipos 16 e 52, ambos com prevalência de 13,2%. Ainda foram encontrados 33 e 58 (10,9%), 31 (9,5%), 18 e 45 ambos (5,8%) e 51 (4,4%) e suas respectivas frequências destes genótipos (Sales, 2015).

Já um estudo realizado na população do município de Coari, no Amazonas, em 412 mulheres sexualmente ativas e com dispositivo de autocoleta em comunidades ribeirinhas isoladas, o HPV foi detectado em 18% das amostras e os genótipos mais prevalentes foram: O HPV 51(1,94%), HPV 16 (1,7%), HPV 53 (1,2%) e HPV 18 (1%) (Torres *et al.*, 2018).

2.7 Biologia do HPV

O Papillomavírus Humano pertence à família *Papillomaviridae*. É um vírus que possui um ácido desoxirribonucléico (DNA) não envelopado, com aproximadamente 55nm de diâmetro. Mais de 200 tipos de HPV já foram identificados e cerca de 40 destes infectam o trato genital feminino. E são classificados em alto ou baixo risco

oncogênico e a transformação neoplásica ocorre de acordo com a origem das células infectadas. São considerados de baixo risco oncogênico os vírus dos tipos 6, 11, 40, 42, 43, 54, 61, 70, 72, 81. Já aqueles atualmente considerados de alto risco oncogênico, devido sua associação às NICs 2 e 3 e ao CCU, são representados principalmente pelos tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82 (Doorbar, 2018).

O genoma do HPV consiste em uma molécula dupla de DNA circular, contido por um capsídeo icosaédrico de 9 kD, com aproximadamente 8.000 pares de base (Pb), dividido em duas regiões principais (Figura 7). A primeira região é denominada “*Open Reading Frame*” (ORFs) que são unidades de tradução que se dividem em outras duas regiões conhecidas como “*Early*” (E) regiões precoces e “*Late*” (L) regiões tardias (Doorbar *et al.*, 2015; Ghittoni *et al.*, 2015).

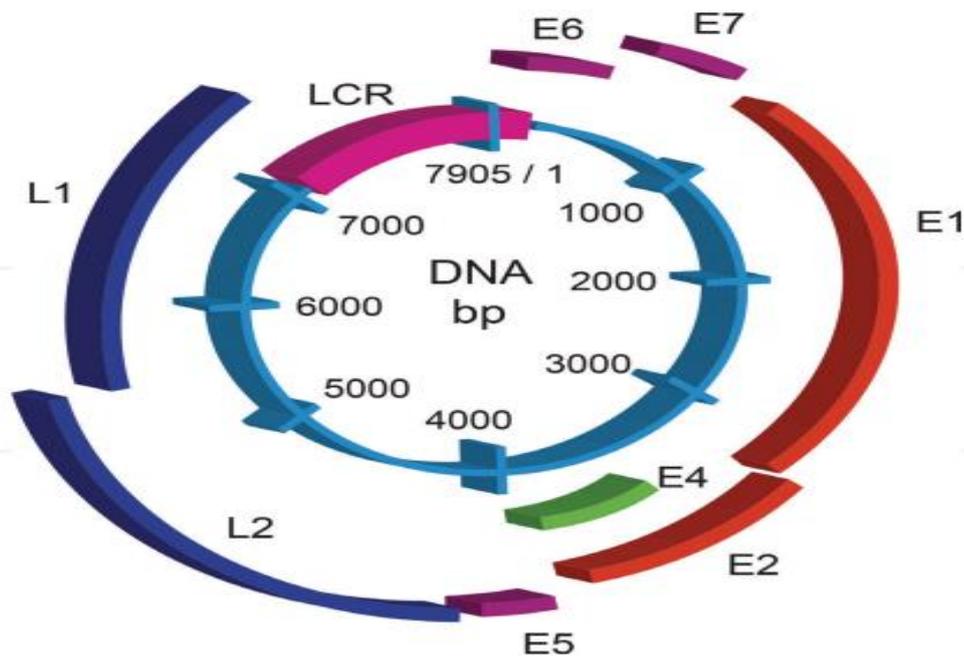


Figura 7. A organização genômica do vírus do Papiloma Humano. Fonte: Adaptado de (Rosales and Rosales, 2017).

A região precoce (E) codifica as proteínas E1 e E2 que estão envolvidas na replicação e transcrição do vírus, a E4 participa da reorganização do citoesqueleto e as proteínas E5, E6 e E7 são responsáveis pela transformação celular e imortalização

da célula hospedeira. A região E2 atua, também, como um importante regulador da expressão de E6 e E7 (Doorbar *et al.*, 2015; Okuyama *et al.*, 2016).

A segunda região denominada “*Long Control Region*” (LCR) que é a região controladora longa onde se encontram a origem da replicação e os elementos regulatórios tanto da transcrição como da replicação (Hebner and Laimins, 2006; Ortiz *et al.*, 2014; Doorbar *et al.*, 2015).

Os genes L1 e L2 que se expressam tardiamente codificam as proteínas do capsídio viral, produzidas no final da infecção. São subdivididas com base em seu padrão de expressão espacial-temporal durante o ciclo de vida do vírus (Liu *et al.*, 1997; Finnen *et al.*, 2003; Rubio *et al.*, 2011; Barra *et al.*, 2019).

A expressão de L1 e L2 não é detectada em células epiteliais basais infectadas, mas ambas são detectadas nos núcleos das células terminalmente diferenciadas na camada superior do epitélio escamoso, aparecendo primeiro mais tarde (ou seja, mais alto no epitélio) do que a expressão E4 (Figura 8) (Okuyama *et al.*, 2016; McBride, 2017).

Os genes HPV E6 e E7 são altamente conservados em quase todos os tipos de HPV até agora identificados, e no caso de tipos de HPV associados ao câncer, eles codificam as proteínas de mesmo nome que interagem com as proteínas supressoras p53 (proteína p53) e pRb (proteína do retinoblastoma) respectivamente. Até agora, a maioria dos estudos biológicos tem sido focada em E6 e E7 de HPV16 e HPV18, uma vez que são os tipos mais frequentes detectados em câncer de colo uterino em todo o mundo (Ghittoni *et al.*, 2015).

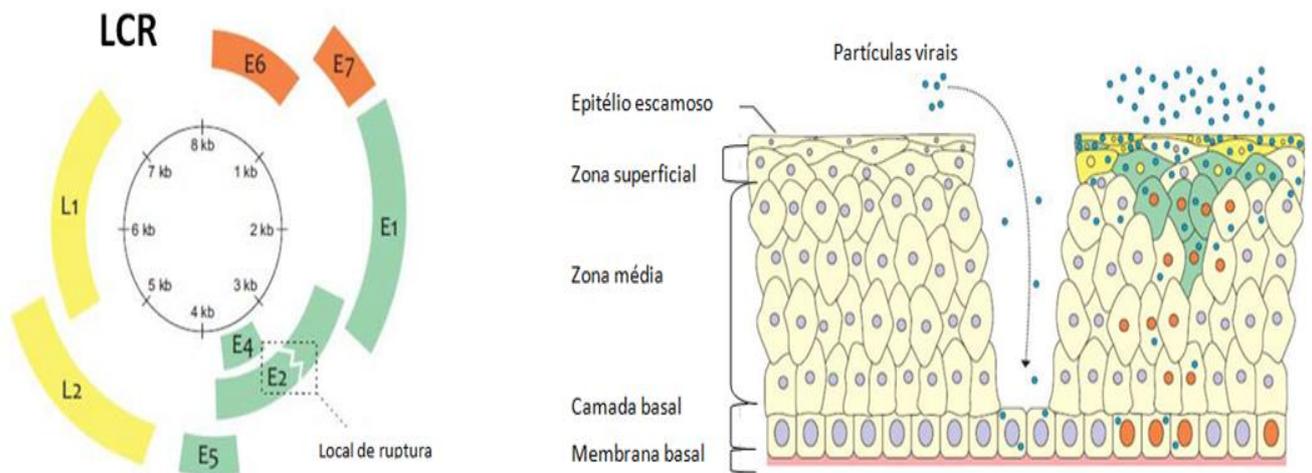


Figura 8. O genoma do Papillomavírus Humano e o ciclo de vida do vírus. Fonte: Adaptado de (Okuyama *et al.*, 2016)

2.8 Resposta imune contra a infecção pelo HPV no trato genital feminino

Os HPVs têm tropismo por epitélios mucosos ou cutâneos. Existe uma estreita ligação regulatória entre o ciclo de vida viral e a diferenciação epitelial. Os queratinócitos indiferenciados, que estão localizados nas camadas basais do epitélio estratificado escamoso da mucosa cervical, são o alvo inicial do vírus causando infecção (Egawa *et al.*, 2015; Steinbach and Riemer, 2018).

Contudo, sabe-se que a mucosa do colo uterino, que é o local da infecção pelo HPV, como outros tecidos da mucosa, tem um alto limiar de tolerância imunológica. Portanto, durante a fase aguda da infecção, um ambiente imunologicamente controlado leva à eliminação do vírus. Porém, quando isso não ocorre, o microambiente imunológico torna-se mais tolerante, permitindo que a infecção torne-se persistente e eventualmente induzindo ao câncer de colo de útero (Gutierrez-Xicotencatl *et al.*, 2016).

Quando ocorre a infecção, tanto a resposta imune inata quanto resposta imune adaptativa desenvolve-se um mecanismo inflamatório para combater o patógeno, que, neste caso, é o Papillomavírus Humano (HPV) (Christensen, 2016). A partir de uma

resposta inflamatória induzida por esta infecção a resposta imune inata é ativada. O HPV é fagocitado pela célula dendrítica, que se transforma em uma célula apresentadora de antígeno (APC). Esta célula, Figura 9, apresenta o antígeno no linfonodo regional e ativa resposta imune adaptativa (Meyer *et al.*, 2014; Graham, 2017a; Nunes *et al.*, 2018).

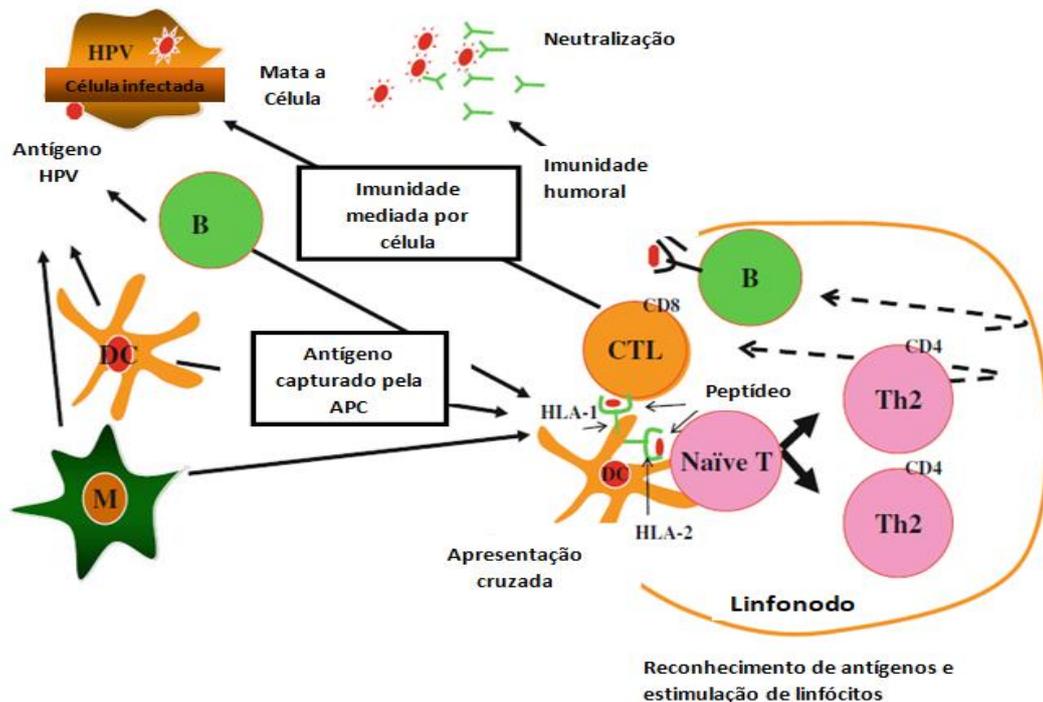


Figura 9. Respostas imunológicas ao HPV, células dendríticas (DC), linfócitos citotóxicos (CTL), célula apresentadora de antígenos (APC), monócito(M) e linfócito(B). Fonte: Adaptado de (Sasagawa *et al.*, 2012).

A presença das moléculas virais é detectada e reconhecida pelas células da resposta imune inata por meio dos receptores de reconhecimento de padrão do tipo Toll expressos nos queratinócitos. As estruturas virais reconhecidas são o genoma do HPV (DNA de cadeia dupla) ou as proteínas do capsídeo como a L1 e L2, altamente imunogênicos, sintetizados apenas em camadas superficiais do epitélio (Stanley, 2010; Rosales and Rosales, 2017).

A resposta imune adaptativa ocorre tanto pela resposta humoral quanto celular, que geram respostas efetoras específicas e células de memória contra o antígeno viral. A resposta humoral deve-se, em grande parte, aos anticorpos produzidos

localmente presentes na mucosa cervical, representados, principalmente, por IgA e IgG e por uma pequena fração advindos de outros fluidos corporais, que são transportados a partir do sangue para os tecidos uterinos com o objetivo de fornecer a imunidade humoral no canal vaginal neutralizando o vírus (Meyer *et al.*, 2014; Graham, 2017b).

Já a resposta mediada por células ocorre após o complexo: células apresentadoras de antígeno, peptídeo e antígenos leucocitários humanos (APC-peptídeo- HLA), apresentarem o vírus aos linfócitos ligando-se através dos receptores antígenos-específicos que podem ser em células virgens tanto T auxiliares (CD4+) como em T citotóxicas (CD8+), aumentando, assim, proliferação de células T, produção de IL-2 e ativação desses linfócitos (Deligeoroglou, 2013; Lu *et al.*, 2019).

A grande maioria (90%) das infecções por HPV são eliminadas pelo sistema imune das pacientes em seguimento de três anos, enquanto que dos 10% que se tornam crônicas apenas 1% resultam em câncer de colo de útero (Ghittoni *et al.*, 2015; Steinbach and Riemer, 2018).

A supressão da imunidade do hospedeiro, a persistência da infecção e a integração do vírus ao DNA do hospedeiro contribuem para formação da lesão escamosa intraepitelial de baixo grau (LSIL) que, caso não haja regressão, poderá evoluir até lesão escamosa intraepitelial de alto grau (HSIL) e, devido à persistência, ao câncer de colo de útero (Graham, 2017b; Nunes *et al.*, 2018).

O Papillomavírus Humano exibe uma variedade de estratégias de escape da vigilância do sistema imune, gerando um microambiente antiinflamatório, que, em alguns casos, pode não eliminar o patógeno e, conseqüentemente, desenvolver uma infecção persistente. Essa alteração pode, eventualmente, em lesões cervicais de baixo grau que é predominantemente pró-inflamatória modificar a uma forma que

favoreça o desenvolvimento de lesões de alto grau até o CCU. (Sasagawa *et al.*, 2012; Amador-Molina *et al.*, 2013; Lu *et al.*, 2019).

2.9 Prevenção e Rastreamento contra o Câncer de Colo de Útero

A prevenção da infecção pelo Papillomavírus Humano (HPV) oncogênico e o rastreamento na tentativa de evitar o desenvolvimento potencial do câncer de colo de útero (CCU) requer uma abordagem abrangente. Atualmente, o meio mais eficaz para conseguir efetividade é através da vacinação e da triagem cervical contínua o que já acontece em países emergentes e desenvolvidos. Para que isso ocorra deve haver um esforço coordenado entre clínicos, provedores, agências governamentais e pacientes para implantação bem sucedida do programa (Herzog *et al.*, 2010; Mariani and Venuti, 2010).

A introdução de vacinas profiláticas no mundo contra alguns dos tipos de HPV mais oncogênicos (HPV 16 e 18) foi considerada um avanço na prevenção do câncer de colo de útero. Foram desenvolvidas duas vacinas compostas por proteínas L1 de HPV reunidas em partículas semelhantes a vírus (VLPs): uma contendo VLPs de HPV tipos 6, 11, 16 e 18 (Merck & Co. Inc. ®) denominada quadrivalente, enquanto a outra vacina composta por VLPs de HPV 16 e 18 somente (GlaxoSmithKline®) denominada Bivalente (Castro *et al.*, 2011; Villa, 2011; Wendland *et al.*, 2018). Outra conhecida como nonavalente (Merck & Co. Inc. ®) que combate os genótipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68 tendo grandes chances de eliminar quase que totalmente a infecção pelo HPV. E tem tido muito sucesso em países desenvolvidos, como por exemplo, Suíça, Estados Unidos e Alemanha (Head *et al.*, 2018; Patel *et al.*, 2018; Takla *et al.*, 2018).

No Brasil no ano de 2014 foi iniciada a vacinação em meninas de 9 a 14 anos e em 2017 em meninos de 11 a 14 anos, faixa etária recomendada pela OMS, utilizando a vacina quadrivalente. O Ministério da Saúde em 2017, também, expandiu

a vacinação para jovens de 16-25 anos sexualmente ativos de ambos os sexos. Estas vacinas, além de imunizar contra os genótipos mais prevalentes 16 e 18 que causam o câncer de colo de útero, também imunizam a forma não oncogênica responsável pelas lesões verrucosas causadas pelos genótipos 6 e 11 mais prevalentes (Inca, 2018).

Apesar de todo esforço, segundo o Ministério da Saúde, houve uma cobertura vacinal em torno de 50% o que reflete uma maior incidência de câncer de colo de útero, principalmente, devido à dificuldade de atender regiões de difícil acesso, questões sociais e até religiosas com relação aos serviços e programas de saúde no Brasil (Lobao *et al.*, 2018; Wendland *et al.*, 2018).

O rastreamento do câncer colo uterino no Brasil possui um programa já em execução, porém com baixa cobertura. A técnica de Papanicolaou que utiliza a análise microscópica de esfregaços cervicais convencionais é o único método de rastreamento utilizado em todo Brasil como programa de rastreio para o câncer de colo de útero. Existem em países desenvolvidos, fazendo parte do programa de rastreio daqueles países, técnicas de suspensões de células em meio líquido (citologia em meio líquido) que é uma diversificação do método citológico convencional com vantagens e desvantagens no rastreamento (Longatto *et al.*, 2006; Ebisch *et al.*, 2016).

A citologia em meio líquido possui taxas de detecção de anormalidades semelhantes a citologia convencional. É um método que apresenta vantagens, pois pode ser utilizado em diversas plataformas de novas tecnologias de detecção do HPV evitando uma nova coleta. Além disso, reduz as taxas de coletas insatisfatórias. Contudo é tão sensível quanto a citologia convencional e com custo muito maior. Em contrapartida, a citologia convencional quando os países possuem poucos recursos

ainda é uma alternativa considerando o custo-benefício (Pankaj *et al.*, 2018; Singh *et al.*, 2018).

Atualmente exames cervicais e testes de Papanicolaou continuam sendo método de rastreio de escolha para a maioria das mulheres e programas governamentais em diversos países e no Brasil. Os achados morfológicos de uma análise citológica determinam o nível de risco para o desenvolvimento de malignidade cervical. Contudo, a citologia cervical sofre de taxas relativamente altas de falsos-negativos (baixa sensibilidade), bem como altas taxas de falso-positivos (baixa especificidade) (Youssef *et al.*, 2016; Koliopoulos *et al.*, 2017; Pradhan *et al.*, 2018).

Nos últimos anos, novas tecnologias e técnicas laboratoriais altamente sensíveis e reprodutíveis para detectar os HPVs oncogênicos têm sido desenvolvidas. Existem diversos trabalhos demonstrando estas técnicas já utilizadas em diversos países e consideradas eficazes tanto no rastreamento quanto na triagem primária. O que ainda se espera são dados convincentes para que as autoridades compreendam o sentido da custo-efetividade na utilização e implementação dessas tecnologias em programas de saúde pública (Longatto *et al.*, 2006; Mariano *et al.*, 2016; Campos *et al.*, 2017).

Diversos países como Estados Unidos, Alemanha, Argentina e Suíça utilizam no rastreio novas tecnologias, incluindo autocoleta seguido de testes moleculares com pesquisa do HPV e genotipagem como rastreamento e método de triagem com sucesso. Estas tecnologias podem ser aplicadas em amostras cervicovaginais autocoletadas, aumentando a participação das mulheres na triagem do câncer de colo de útero. Evidências, desta nova prática de rastreio associada aos testes moleculares, é realidade em países desenvolvidos e são indicadores positivos para a aplicação de autocoleta em grandes comunidades de países em desenvolvimento como o Brasil e também no Estado do Amazonas (Holanda *et al.*, 2006; Ferreccio *et al.*, 2008; Arney

and Bennett, 2010; Lazcano-Ponce *et al.*, 2011; Torres *et al.*, 2018; Almeida-Lugo *et al.*, 2019).

2.10 Autocoleta como alternativa no rastreamento do câncer cervical

Além do teste de Papanicolaou, a detecção precoce dos HPV de alto risco (HR-HPV) é importante para identificar mulheres com potencial risco de desenvolver lesões cervicais. Dentre os métodos de coleta de material cervical surgiu a autocoleta, que tem sido uma alternativa que permite aumentar a cobertura do exame em regiões de difícil acesso, pois não demanda o deslocamento das pacientes e nem o enfrentamento de barreiras sociais, religiosas e culturais que impedem a obtenção de amostra cervical (Lorenzi *et al.*, 2013; Allen-Leigh *et al.*, 2017; Fall *et al.*, 2019).

A autocoleta consiste na introdução de um dispositivo estéril no canal vaginal, feita pela própria mulher, com o objetivo de obter amostras de células da vagina e do colo do útero para avaliar a presença de HPV e de outros patógenos sexualmente transmissíveis. Existem hoje vários formatos e modelos de dispositivos para este uso tais como: escovas, swabs, tampões, lavados entre outros (De Alba *et al.*, 2008; Zhao *et al.*, 2012; Darlin *et al.*, 2013; Karjalainen *et al.*, 2016; Jalili *et al.*, 2019).

Estes dispositivos de autocoleta associados a detecção do HPV de alto risco têm sido utilizados com sucesso em países como Estados Unidos, Canadá, México, Argentina, Holanda, Suíça e Austrália. Num estudo realizado na Holanda com 16.410 mulheres verificou-se que mais de 70% demonstraram ter mais confiança em usar o dispositivo de autocoleta ao invés da coleta feita pelo clínico. (Arrossi *et al.*, 2016; Bishop *et al.*, 2019; Polman, De Haan, *et al.*, 2019).

Outro estudo na Austrália, assim como vários outros, demonstraram que com o uso de tecnologias alternativas de rastreamento seguido de testes de detecção do DNA do HR-HPV são mais eficazes na detecção de lesões de alto grau com HPV de alto risco e vem diminuindo, ultimamente, tanto a evasão dos programas de rastreamento, como

também, acentuadamente, a incidência nestes países. Aliado com a prevenção vacinal eficaz, a Austrália, tem previsão de, nos próximos anos, erradicação total do HPV (Sultana *et al.*, 2016; Viviano *et al.*, 2017; Gupta, Palmer, *et al.*, 2018).

Em outros países que não dispõem de programas de rastreio abrangentes, como, por exemplo, Tanzânia, Uganda e Quênia da África subsaariana, abordagens oportunistas usando a autocoleta do HPV também levaram ao aumento das taxas de triagem entre populações de difícil acesso (Tsu *et al.*, 2018; Fitzpatrick *et al.*, 2019).

Nos países em desenvolvimento ou emergentes como o Chile, Bolívia e o Brasil, a autocoleta juntamente com testes de pesquisa do DNA de HPV tem a potencial vantagem de ser uma estratégia alternativa ou complementar à triagem cervical tradicional dirigida pelo clínico, porque não requer a complexa infraestrutura necessária para exames clínicos (Chen *et al.*, 2016).

Independentemente do teste de HPV utilizado, geralmente, amostras autocoletadas têm quantidade semelhantes de DNA do HPV das coletadas por um profissional de saúde (Lorenzi *et al.*, 2013). Sendo provado que as amostras cervicais obtidas por autocoleta são tão confiáveis quanto às amostras colhidas pelo médico. Estudos têm demonstrado que a autocoleta é altamente aceitável pelas mulheres (Brink *et al.*, 2006; Adler *et al.*, 2012; Anderson *et al.*, 2017; Torres *et al.*, 2018; Castle *et al.*, 2019).

A tecnologia alternativa da autocoleta aliada à testes moleculares tem sensibilidade para a detecção de lesões de baixo grau (LSIL) e alto grau (HSIL) e até mesmo câncer de colo de útero sendo superior ao exame de Papanicolaou (Belinson *et al.*, 2012; Wong *et al.*, 2018; Brewer *et al.*, 2019).

2.11 Diagnóstico da infecção por HPV

Atualmente a manipulação do DNA em laboratório tornou-se uma técnica recorrente devido o avanço das técnicas de biologia molecular. Existem diversos

métodos moleculares diagnósticos que possuem a capacidade de determinar tipos de HPV que estão associados com o câncer de colo de útero, ou seja, os HPVs de alto risco. Mesmo apresentando diversas fases da infecção com lesões clínicas, em diferentes estágios, é possível também detectar sequências genômicas do HPV devido o aperfeiçoamento e evolução de técnicas de sequenciamento em larga escala.

Com o grande número de marcadores moleculares e diferentes princípios, metodologias e aplicações faz-se necessário um cuidado na escolha desses métodos. Deve-se levar em consideração, a aplicação, bem como, os recursos (técnicos, financeiros e de equipamentos) disponíveis. As principais categorias de marcadores de DNA são os baseados em hibridização, os baseados em PCR (Reação em cadeia da Polimerase) e por fim, marcadores baseados em sequenciamento (Molijn *et al.*, 2005; Sitarz and Szostek, 2019).

As técnicas de hibridização e PCR contribuíram para os avanços nos marcadores genéticos de DNA. O sistema de marcador genético baseado em hibridização é baseado na propriedade de pareamento de bases complementares permitindo o desenvolvimento de métodos que utilizam pequenos fragmentos de DNA como sondas para revelar polimorfismos apenas nas sequências homólogas à esta sonda (Molijn *et al.*, 2005; Scagnolari *et al.*, 2017) .

Este método classifica o HPV em alto e baixo potencial e contém sondas gênicas de 70% dos tipos de HPV de baixo risco e 99% dos oncogênicos. A captura híbrida 2 não requer amplificação do alvo, distingue os HPVs por grupo, não discrimina infecção por múltiplos tipos ou novos tipos de HPV, pode ter hibridização cruzada com tipos de HPVs que não fazem parte dos mais conhecidos de alto risco ou subtipos e mede de forma semiquantitativa a carga viral. Os métodos mais modernos de hibridização são as técnicas como Hibridização in situ e Captura Híbrida de CH2

(Digene®) para detecção de DNA/HPV de alto risco e é a mais utilizada em diagnósticos de infecção pelo Papillomavírus Humano (Gupta, Kumar, *et al.*, 2018; Zhao *et al.*, 2019).

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) apresenta alta sensibilidade e permite amplificação de sequências de DNA específicas e a detecção de menos de 10 cópias de DNA de HPV em uma mistura, podendo produzir um bilhão de cópias a partir de uma única fita dupla de DNA após 30 ciclos de amplificação. A reação é baseada na amplificação da sequência alvo utilizando iniciadores específicos permitindo amplificar sequências de DNA de diferentes tipos porque o alvo é uma região conservada do genoma do HPV (Molijn *et al.*, 2005; Micalessi *et al.*, 2013).

A PCR genérica utilizando primers PGMY é um tipo de reação de PCR que utiliza iniciadores consenso que podem amplificar um grande espectro de tipos de HPVs. Têm como alvo regiões do genoma viral conservados em diferentes tipos de genótipos, como é o caso da região L1, considerada a região do genoma do HPV mais conservada. A sensibilidade e a especificidade da PCR podem variar dependendo dos iniciadores utilizados (amplificação primer-dependente) de certos tipos de HPV, peso molecular do produto da PCR, condições da amplificação no alvo e outros produtos que podem diminuir a sensibilidade (Mirzaie-Kashani *et al.*, 2014; Scheel *et al.*, 2015).

A PCR em tempo Real é uma técnica em que a detecção se baseia na constância do sinal fluorescente de uma ou mais reações de PCR ao longo dos ciclos de amplificação, e as metodologias mais utilizadas são a SYBR® Green I e TaqMan®

Existem, ainda, técnicas de genotipagem diversas e vários métodos comerciais de genotipagem dentre eles INNO-LiPA HPV Genotypingv2, Linear Array HPV, Papillocheck entre outros. Cada teste possui uma sensibilidade e especificidade determinando tanto o tipo viral infeccioso como também os diferentes genótipos (Gupta and Mania-Pramanik, 2019; Rajaram *et al.*, 2019).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar o desempenho de tecnologias alternativas para o rastreamento de lesões precursoras e de câncer invasivo de colo de útero.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever o perfil sociodemográfico, econômico e de risco para infecção por HPV das mulheres portadoras de lesões precursoras ou de câncer de colo de útero que se apresentam para tratamento na Fundação CECON;
- Descrever o nível de aceitação do uso dos dois dispositivos de autocoleta brasileiros utilizados pelas mulheres envolvidas no estudo;
- Descrever o perfil clínico das mulheres portadoras de lesões precursoras ou de câncer de colo de útero que se apresentaram para tratamento na Fundação CECON;
- Analisar o desempenho de dois dispositivos de autocoleta produzidos no Brasil na amostragem de material para análises moleculares de detecção do DNA do HPV;
- Descrever a frequência de infecção por HPV detectada a partir de amostras autocoletadas utilizando os dois dispositivos testados;
- Descrever a frequência dos genótipos de HPV encontrados nas lesões precursoras ou nos casos de câncer de colo de útero das mulheres envolvidas no estudo.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal descritivo que visa analisar o desempenho do uso de material autocoletado para pesquisa de DNA do HPV em mulheres que apresentam lesões precursoras ou de câncer de colo de útero, utilizando dispositivos de autocoleta produzidos por empresas brasileiras.

4.2 Local de estudo

Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON), hospital especialista no diagnóstico e tratamento de câncer no estado do Amazonas.

Apesar da Fundação CECON ser referência para tratamento de câncer, inclusive o câncer de colo de útero, no Estado do Amazonas, muitas mulheres portadoras de lesões precursoras desse tipo de doença, são encaminhadas para esta instituição pública em função da disponibilização de profissionais especializados, sendo, assim, um complemento das deficiências de oferta dos serviços da atenção secundária na rede de saúde do Amazonas.

4.3 População de estudo

A população estudada envolveu mulheres com diagnóstico histopatológico compatível com NIC2+ (isto é, lesões NIC 2 ou mais avançadas, incluindo, NIC 3 e câncer de colo de útero) que se apresentaram para tratamento na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON), durante o período do estudo.

4.4 Critério de Inclusão e Exclusão

Foram incluídas no estudo:

- Mulheres com idade superior a 18 anos que se apresentaram ao ambulatório da FCECON com laudo histopatológico de lesões compatíveis de Neoplasia intraepitelial cervical grau 2, 3 ou câncer de colo de útero.
- Mulheres virgens de tratamento;
- Mulheres com condição clínica de coleta de material cervical.

Foram excluídas do estudo:

- Mulheres que apresentavam sangramento intermitente (pela menstruação ou pela lesão).
- Mulheres grávidas.

4.5 Cálculo da amostra

Considerando-se que são atendidas para tratamento em média 400 casos novos por ano de mulheres com lesões precursoras avançadas de colo de útero ou Câncer de colo de útero (NIC 2+) na Fundação CECON (Fcecon, 2017); Considerou-se a meta de testar tecnologias alternativas propostas para rastreamento de lesões precursoras ou de câncer de colo de útero em pelo menos 70% das mulheres abordadas na FCECON em 12 (doze) meses;

Considerou-se que 28% das mulheres apresentavam como primeira queixa clínica ao diagnóstico o sangramento intermitente e esperou-se essa perda no volume amostral devido ao critério de exclusão delineado (Dahiya *et al.*, 2017).

Esperou-se inserir 204 mulheres distribuídas da seguinte forma: 68 mulheres portadoras de NIC 2, 68 mulheres portadoras de NIC 3 e 68 portadoras de câncer de colo de útero. Em cada um destes grupos metade das mulheres (34), utilizou o dispositivo de autocoleta Coari® (Kolplast)– **Grupo A** e a outra metade (34) utilizou o dispositivo SelfCervix® (Ziel Biosciences) – **Grupo B**. Desta forma a amostra total analisada seria composta de 102 mulheres que foram testadas com dispositivo de

autocoleta Coari® (Kolplast) e outras 102 mulheres com o dispositivo de autocoleta SelfCervix® (Ziel Biosciences).

☰ **Resumo do Cálculo Amostral:**

70% (meta) de 400 casos = 280

280 – 28% (perda por apresentar em sangramento) = 201 mulheres (aproximado para 204). Na Figura 10 está representada a alocação de mulheres nos grupos.



Figura 10. Resumo do cálculo das amostras. Fonte: (Criada pelo autor).

4.6 Estratégia de abordagem das participantes para obtenção do perfil sociodemográfico, clínico e de risco para infecção por HPV

Primeiramente foi estudado o fluxo hospitalar que vai desde a chegada da participante no setor de triagem e os demais setores por onde a mulher transitaria na instituição. Após esta análise foi possível indicar os ambientes que mais ofereciam privacidade para a abordagem adequada.

O momento da abordagem também foi planejado segundo as consultas indicadas no sistema hospitalar IDOCTOR que também indica os médicos especialistas e o consultório em que a participante foi agendada para consulta de primeira vez.

As equipes de abordagem foram distribuídas em escalas nos dias das consultas médicas e também conforme a consulta de triagem (onde as participantes recebiam o

número do prontuário), locais estes escolhidos pela equipe por conta de proximidade de consultórios vazios e que a participante teria privacidade.

Além disso, uma equipe de estudantes de iniciação científica e colaboradores foi treinada com critérios para a abordagem inicial. Os mesmos seguiam um roteiro padronizado de abordagem e fala que basicamente explicava o objetivo do estudo na prevenção do câncer de colo de útero e necessidade de auxiliar as futuras mulheres a prevenirem-se contra o câncer.

Que na pesquisa os dados seriam sigilosos e que a mulher estaria recebendo um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (**Apêndice 1**) o qual a participante ficaria com uma cópia. E um questionário padrão (**Apêndice 2**) de perguntas pessoais estruturadas e não estruturadas sobre o perfil sociodemográfico, econômico, clínico e o de risco para infecção por HPV e que auxiliaria na pesquisa.

Também foi analisado semanalmente, pela equipe, como estavam as abordagens com pontos negativos e positivos e relato de situações que poderiam ser melhoradas para facilitar as próximas abordagens, inclusive, exemplificando de cada situação atípica de abordagem e receptividade da participante com o entrevistador.

Os TCLEs que estiveram com dados completos foram identificados com adesivo verde, os com dados que, por acaso, identificados no decorrer da entrevista apresentassem critérios de exclusão foram identificados com adesivo vermelho e os que com dados incompletos foram identificados com adesivo amarelo, portanto uma forma de controle de qualidade foi criada.

Tabela 2. Variáveis estabelecidas no estudo. Fonte: Próprio autor

Número	Variável
1	Idade
2	Procedência
3	Raça
4	Estado civil
5	Escolaridade
6	Ocupação
7	Renda familiar
8	Idade do início da vida sexual
9	Uso de preservativos
10	Uso de métodos contraceptivos
11	Número de parceiros sexuais
12	Número de filhos
13	Idade do primeiro parto
14	Tipo de parto
15	Número de abortos
16	História de menopausa
17	História de IST
18	Participação em rastreio do câncer cervical
19	História de alteração citológica
20	História de câncer na família
21	Queixas clínicas de lesão cervical
22	História de tabagismo
23	História de uso de medicações sistêmicas
24	Conhecimento acerca do HPV
25	Conhecimento sobre prevenção do câncer cervical (CC)
26	Estadiamento FIGO (para os casos de CC)
27	Tipo histológico (para os casos de CC)
28	Tipo de tratamento indicado
29	Aceitação e indicação dos dispositivos de autocoleta

5.6.1 Coleta com dispositivo SelfCervix® (Ziel Biosciences)

O dispositivo de autocoleta SelfCervix® (Ziel Biosciences) (Figura 11) possui um êmbolo e uma esponja na porção distal. Ao receber o autocoletor, a mulher foi orientada a higienizar as mãos, abrir a embalagem e retirar o dispositivo e, em pé, com uma das pernas elevadas e apoiadas, geralmente, em uma cadeira ou escada de maca, afastar os lábios vaginais com uma mão, e introduzir o dispositivo na vagina com a outra, até encontrar resistência. Além disso, foi orientado que pressionassem o êmbolo cinco vezes.

Assim, foram obtidas células do colo uterino e vaginal. Após a execução dos passos anteriores a participante retirou o dispositivo, recolocou no saco plástico e entregou ao pessoal da equipe. No apêndice 3 é apresentado o folheto explicativo de como deve ser realizada a coleta pela paciente.



Figura 11. Exemplo de autocoletor SelfCervix®. Fonte: Ziel Biosciences.

5.6.2 Coleta com dispositivo Coari® (Kolplast)

O dispositivo Coari® (Kolplast) é constituído por duas partes: haste coletora e tubo falcon (Figura 12). A haste coletora mede 2 cm de comprimento total, sendo 9,5cm deles destinados a introdução na vagina da paciente e 8 mm de diâmetro. O mesmo exibe em uma das extremidades o conjunto de cerdas coletoras macias.

Na outra extremidade a haste coletora apresenta um elemento de dupla rosca que permite: a) acoplamento da haste no tubo e b) definir o ponto de “stop” (ponto de parada do dispositivo) quando da introdução do dispositivo na vagina da paciente. Em pé com uma das pernas elevadas e apoiadas, geralmente, em uma cadeira ou escada de maca, a participante teria que afastar os lábios vaginais com uma mão, e introduzir o dispositivo na vagina com a outra, até encontrar resistência.

No momento da coleta a mulher foi orientada a realizar movimentos rotatórios da haste por cinco vezes a fim de permitir maior contato com a região cérvico vaginal. No apêndice 3 é apresentado o folheto explicativo de como deve ser realizada a coleta pela paciente.



Figura 12. Exemplo de dispositivo de autocoleta Coari®. Fonte: Kolplast CI LTDA

4.7 Estratégia de autocoleta do material cervical, transporte e conservação da amostra biológica

Para que fossem feitas as abordagens nos consultórios e fossem obtidos acessos aos dados da participante, foi formalizada uma anuência da gerência da gerência de ambulatório da Fundação CECON para realização do estudo. Assim como uma anuência da gerência do laboratório de Biologia Molecular.

As mulheres foram abordadas no ambulatório da FCECON no dia da primeira consulta com o médico especialista (ginecologista ou oncologista clínico) e no questionário de perguntas foram registrados os dados de contato (telefone, endereço) das pacientes para garantir o acesso às mesmas no caso de futuro contato para disponibilidade dos resultados obtidos nas análises realizadas no estudo (resultados moleculares).

Para a realização da autocoleta os grupos de participantes foram alocados aleatoriamente para que fatores intencionais ou não intencionais influenciem na randomização.

A aleatoriedade quanto à entrega do dispositivo foi realizada pela ordem de abordagem e que preenchiam os critérios de inclusão (para cada um dos tipos de dispositivos). Utilizou-se uma lista da ordem aleatória onde foi descrito por códigos em letras (SC - SelfCervix® (Ziel Biosciences) e CK - Coari® (Kolplast) e com numeração sequencial não repetindo de forma alguma a mesma numeração começando com 001 seguindo uma sequência numérica até o objetivo n amostral esperado.

No ato da abordagem foram repassadas orientações acerca da técnica de autocoleta, utilizando para isso material didático adequado. Antes da coleta foi demonstrado à participante, pelo pesquisador, como coletar. Demonstrou-se executando todos os passos de como coletar e obedecendo as respectivas bulas dos dispositivos (Apêndice 3). Cento e dez participantes receberam o dispositivo Coari®

(Kolplast) e cento e oito receberam o dispositivo de autocoleta SelfCervix® (Ziel Biosciences).

As participantes foram orientadas a dirigirem-se a um local privativo (consultório com banheiro e Biombo para realizar a autocoleta e entregar aos membros da equipe de pesquisadores o material coletado em dispositivo de transporte adequado fornecido pelo fabricante. Após a realização da autocoleta, a mulher retornava com o material coletado dentro da própria embalagem e entregava ao pessoal da equipe para identificá-lo e transportá-lo, devidamente armazenada em caixa térmica, para o laboratório da Fcecon, localizado do 2º andar do Hospital.

Após as amostras terem sido transportadas para o laboratório, os coletores foram retirados dos sacos e o material celular foi transferido, das cerdas do dispositivo Coari® (Kolplast) ou da esponja no caso do SelfCervix® (Ziel Biosciences), para frascos devidamente identificados contendo líquido preservador de células Cellpreserv® (Kolplast).

Todos os dispositivos com as amostras cervicais foram identificadas com etiqueta com as iniciais do nome e a numeração designada para cada dispositivo de autocoleta, seguindo critério de sinalização adotado, onde adesivos verdes identificavam os dispositivos que foram utilizados pelas participantes que estavam no critério de inclusão e vermelho para pacientes que entraram no critério de exclusão. Nesse processo não foi utilizado o adesivo amarelo de sinalização.

A transferência do material cervical dos dispositivos para o meio líquido preservador de células Cellpreserv® (Kolplast), foi realizada de forma padronizada utilizando-se movimentos giratórios na parede do frasco contendo líquido preservador de células por cerca de 1 minuto. Os frascos com o meio líquido foram armazenados em temperatura de 6 a 10°C por 7 dias e posteriormente foram realizadas duas alíquotas de 500 uL em cada um dos microtubos plásticos estéreis e livres de

DNAases e RNAases. Os tubos foram conservados a temperatura de -20°C até o momento da extração do DNA.

4.8 Extração do DNA do material genético e avaliação da pureza

Para extração do DNA foi usado o kit Promega® (**ReliaPrep™ gDNA Tissue MiniPrep System**) e o protocolo foi realizado a partir de material cérvico vaginal autocoletado preservado em meio líquido da marca CellPreserv® (Kolplast) armazenado na geladeira por até 6 semanas conforme bula do produto. O protocolo de extração foi executado conforme a descrição da bula do kit. A extração de DNA foi realizada no laboratório de Biologia Molecular da Fundação Cecon (Fcecon). O DNA extraído foi armazenado à - 20° C por aproximadamente 1 semana.

Após descongelamento das amostras de DNA, as mesmas foram agitadas por 10 segundos em vortex (Vortex® XH – Global Trade) em temperatura ambiente. Foi realizado a formação de Pellets em todos os tubos com amostras que foram ressuspensas por PBS (phosphate-buffered saline) (400 µL). E após passar por vortex adicionou-se 20 µL de Proteinase K.

Após breve agitação foi adicionado 400 µL de Cell Lysis Buffer nos tubos que passaram por vortex (Vortex® XH – Global Trade) por 10 segundos. Foi incubado em Bloco térmico por 30 min à 56° C. Após esta etapa adiciona nos tubos 500 µL de BBA (Binding Buffer) e o material foi levado ao vórtex por 10 segundos.

Em seguida foi adicionado 750 µL dos tubos em colunas (ReliaPrep Binding Column) e centrifugado e foi repetido mais uma vez o mesmo processo devido maior quantidade nos tubos. Após este processo adicionou-se 500 µL de Column Wash Solution (CWD) na coluna em um novo tubo coletor. Centrifugou-se novamente e foi colocada a coluna num tubo limpo e adicionou 60 µL de Nuclease Free Water. Foi colocado 30 µL primeiro e depois mais 30 µL. As duas etapas foram centrifugadas. Na

etapa final descartou-se a coluna e armazenou-se o eluído (DNA extraído) 60 µL num tubo de 1,5mL identificado para cada amostra.

O DNA extraído foi quantificado para avaliação da pureza do DNA. A quantificação foi realizada na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) no Laboratório de Virologia. Utilizou-se o equipamento NanoDrop® 2000 da Thermo Scientific LMN uniscience (Applied Biosystems®, Inc., EUA) (Figura 13) para a quantificação do DNA extraído e foi utilizado 1 µL da amostra cuja absorbância é de 260 nm, e sua pureza é medida pela relação 260/280 nm

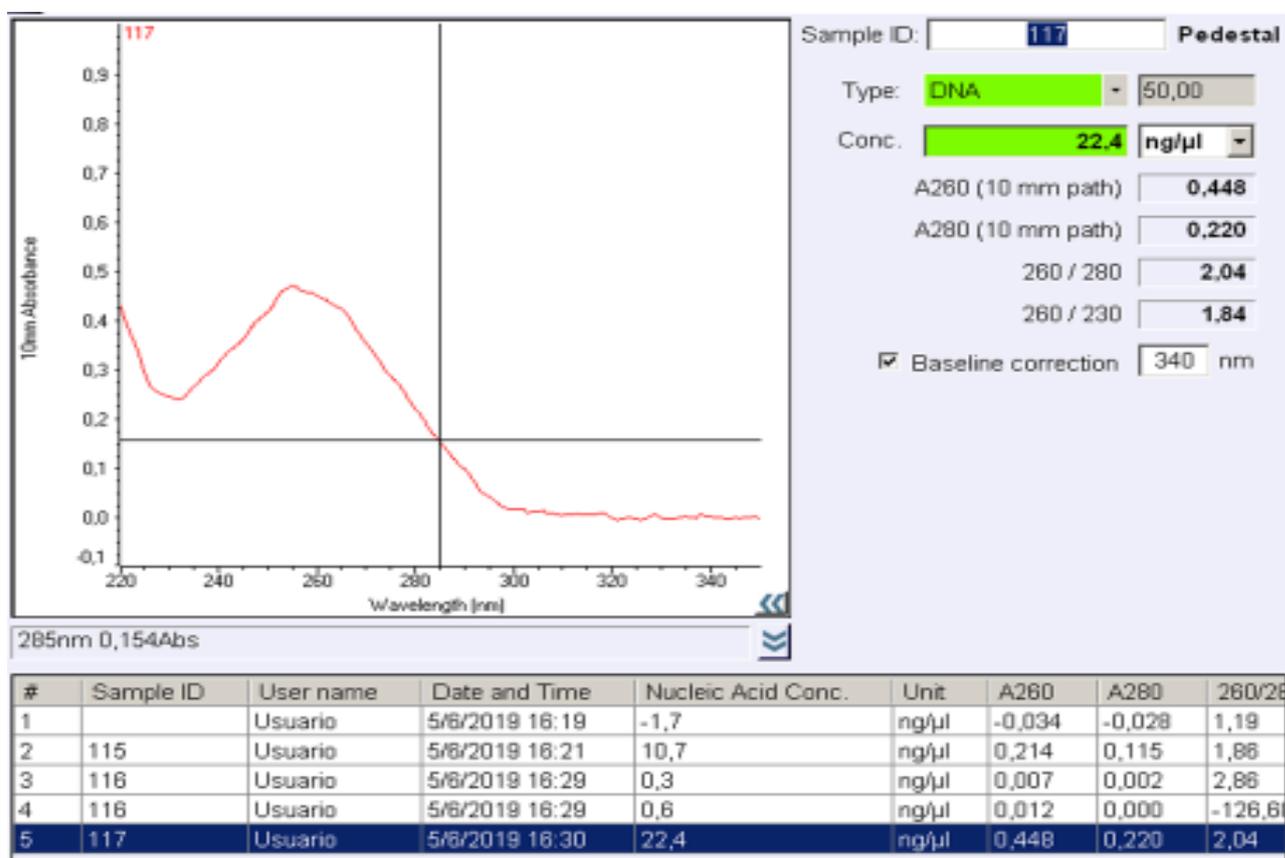


Figura 13. Exemplo Curva em equipamento NANODROP® 2000. Fonte: Arquivo do autor

4.9 Amplificação do Gene da Beta Globina humana e Material genético do HPV

Na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) no Laboratório de Microbiologia foi realizada a análise qualitativa das amostras de

participantes sabidamente com lesão precursoras e câncer de colo de útero. Com o DNA extraído foi realizada uma reação em cadeia da polimerase (PCR) para o gene da β -globina humana. Os iniciadores utilizados foram (primers) GH20/PC04 (Tabela 3) seguindo o protocolo descrito por Bell *et al.*, 1993. O fragmento da PCR de aproximadamente 268 pares de base (pb) foi analisado em gel de agarose 1,5 %-100V.

Tabela 3. Iniciadores utilizados na amplificação do gene da beta globina humana das amostras das participantes com lesões precursoras ou Câncer de colo de útero. Fonte: Adaptado de (Bell *et al.*, 1993)

Gene	Primer	Sequencia (5` - 3`)	Número de pares de base
β- Globina	GH20	5' - GAAGAGCCAAGGACAGGTAC - 3'	268
	PCO4	5' - CAACTTCATCCACGTTCCACC - 3'	

Para a detecção da presença do HPV realizou-se uma estratégia de amplificar a região do genoma que codifica a proteína estrutural L1 do vírus (L1 *gene*). A técnica realizada foi PCR consenso genérico utilizando os (*primers*) PGMY11/PGMY09 (Gravitt *et al.*, 2000) (Tabela 4).

Tabela 4. Iniciadores utilizados na amplificação do gene L1 das amostras das participantes com lesões precursoras ou Cancer de colo de útero (Manos *et al.*, 1989).

Gene	Primer	Sequencia (5` - 3`)	Número de pares de base
L1	PGMY11	5'- GCM CAG GGW CAT AAY AAT GG - 3'	450
	PGMY09	5'- CGT CCM ARR GGA WAC TGA TC - 3'	

No laboratório de Microbiologia localizado na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) foi realizado a reação para análise da qualidade de viabilidade de amplificação do material extraído. As reações foram feitas em um único protocolo de reação em cadeia da polimerase (PCR) tanto para o gene da β -globina humana quanto para o Gene L1 do HPV (Figura 14). Ambas reações foram realizadas em um termociclador Applied Biosystems Veriti Thermal Cycler® (Thermo Fisher Scientific).

O volume da reação inicial de 20 μ L foi obtido em microtubo livre de DNase e RNase de 0,2 ml. Adicionou-se 0,2 μ L de Taq DNA polimerase Platinum®(5U/ μ L) (Invitrogen Life Technologies®, Brasil); 2,5 μ l de tampão de PCR 10X- sem MgCl₂ (10 mM de Tris-HCl pH 8 e 50 mM de KCl – Invitrogen Life Technologies®, Carlsbad, CA, EUA), 0,8 μ L de MgCl₂ (50mM) (Invitrogen Life Technologies®, Carlsbad, CA, EUA), 0,5 μ L de dNTP (10mM) (desorribonucleotídeo 5'-trifosfatado – dATP, dCTP, dGTP e dTTP – GE Healthcare®, Piscataway, NJ, EUA). Para o gene da beta globina humana 0,5 μ L de cada oligonucleotídeos (10 μ M) (GH20/PCO4 – Invitrogen Life Technologies®, Brasil) e para o gene L1 adicionou-se 0,5 de cada primer (10 μ M) (PGMY 09/11 – Invitrogen Life Technologies®, Brasil) e adicionou-se 14 μ L de água ultrapura para complementar o volume (20 μ L).

Após a mistura dos reagentes adicionou-se 5 μ L de DNA de cada amostra, totalizando volume final de 25 μ L. Os ciclos de temperatura consistiram em desnaturação inicial a 95°C/5 minutos, seguida de 40 ciclos de desnaturação a 95°C/1 minuto, anelamento a 55°C/1 minuto e extensão a 72°C/1 minuto, seguidos de extensão final a 72°C/10 minutos. Em seguida a 4° C no módulo de conservação foi estocado para a realização da eletroforese.

Para confirmação da amplificação do DNA e a consequente visualização do sucesso da reação foi realizada eletroforese migrando em gel de agarose (LW Biotec®) a 1,5% em tampão TBE (Tris borato e EDTA – DNA Express Biotecnologia®). O gel foi corado com Brometo de etídio (1,0 µg/mL) por vinte minutos. As análises foram realizadas na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) no Laboratório de Virologia.

A partir da entrada da amostra no gel até o final da reação durou cerca de 45 minutos e a voltagem era de 100 volts. Utilizou-se marcador de peso molecular de 100pb (Invitrogen Life Technologies®, São Paulo, Brasil). Os produtos onde as bandas coradas correspondentes a 450pb (para HPV) e 268pb (para β-globina humana) foram visualizadas sob luz ultravioleta (UV) e fotografadas no equipamento Transiluminador UV para gel -LTB (Loccus®).

Para amostras que não foram identificadas o DNA humano por β-globina humana foi realizada a qPCR para confirmação de DNA humano (β-actina) para avaliação da qualidade da amostra extraída. A reação de qPCR foi preparada com reagentes da AppliedBiosystems (água, Mastermix, primers forward e reverse e sonda TaqMan®) para um volume total de 5µL.

Reagentes	Para 1 Reação
H ₂ O, nuclease-free	1,15µL
Master mix II, com UNG (2x	2,5 µL
Primer F (10 µM)	0,30 µL
Primer R (10 µM)	0,30 µL
Sonda (10 µM)	0,1 µL
DNA (~50 ng)	2,0 µL

A reação foi realizada no equipamento StepOnePlus, da AppliedBiosystems, nas seguintes condições de termociclagem: 50°C por 2 min, 95°C por 10 min, 40 ciclos de 95°C por 15 s, 60°C por 1 min.

4.10 Detecção do DNA do HPV 16 por PCR em tempo real (qPCR)

Todas as 218 amostras de mulheres com lesões precursoras e câncer de colo de útero foram testadas para pesquisa da presença do HPV 16 pela técnica de PCR em tempo Real. As análises foram realizadas no Laboratório de Biologia Molecular da Fundação Alfredo da Matta (FUAM). Para a detecção do DNA do HPV 16 foi utilizado o protocolo segundo (Veo *et al.*, 2015). As amostras foram submetidas ao ensaio de real-time PCR (qPCR) tipo específico com gene da E7 dos HPV 16 como alvo. Os ensaios de qPCR foram processados em sistema 7500 Real-Time PCR (Applied Biosystems®). Foram utilizados os seguintes primers: primer forward (5'GAT GAA ATA GAT GGT CCA GC3') e primer reverse (5'GCT TTG TAC GCA CAA CCG AAG C3'), e a sonda (5' FAM-CAA GCA GAA CCG GAC AG-MGB-NFQ), seguindo o protocolo (Figura 15).

Na amplificação as condições foram de 50° C por 2 minutos e 95° C por 10 minutos, seguidos por 40 ciclos de 95° C por 15 segundos, 55° C por 1 minuto e 60° C por 1 minuto. Em todas as corridas foram adicionados: DNA HPV 16 conhecido com fragmento de 450pb correspondente às células de carcinoma cervical imortalizadas por HPV-16 (SiHa) como controle positivo (gentilmente cedida pelo laboratório de virologia do IMT-USP) e água como controle negativo. Todas as amostras e controles foram testados em duplicata.

4.12 Fluxo de atividades realizados tanto na Fundação Cecon quanto com as Fundações (FMT-HVD e FUAM) parceiras.

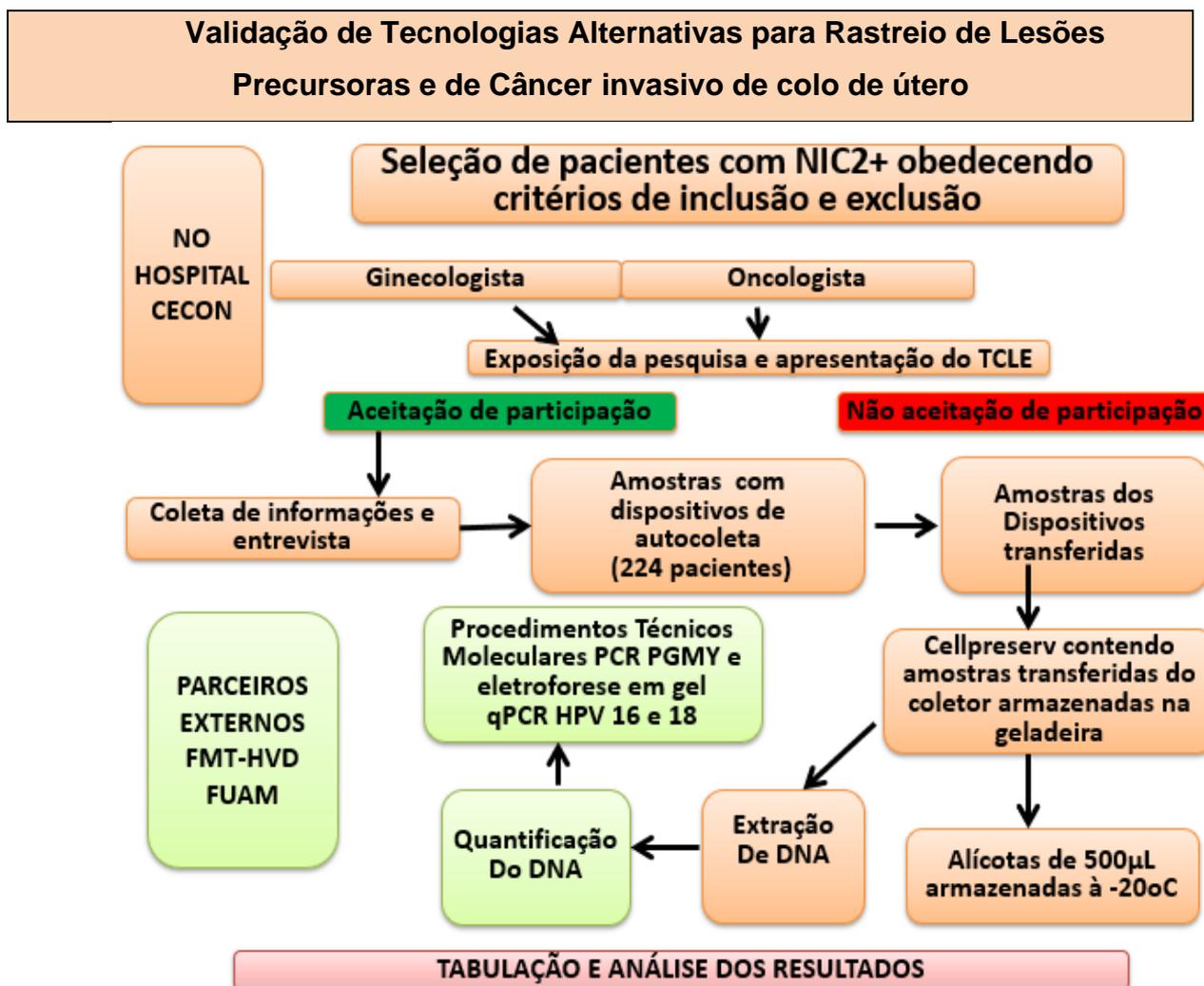


Figura 16. Fluxo de atividades na Fundação CECON e Fundações parceiras (externo). Fonte: (Criada pelo autor).

4.13 Aspectos éticos, riscos e benefícios.

A pesquisa foi desenhada atendendo aos pré-requisitos estabelecidos pela Resolução nº 466/2012, sendo aprovada pelo Comitê de Ética em pesquisa da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON) sob o número de parecer 2.291.689 (**Apêndice IV**). Os resultados dos ensaios realizados durante o estudo foram disponibilizados para a mulher através de laudo e foram inseridos no prontuário da paciente ficando à disposição da equipe médica.

A pesquisa ofereceu riscos controlados, relativos ao acesso de dados pessoais da paciente. Para minimizar este risco, em todos os registros realizados pela pesquisa foram utilizadas as iniciais do nome da participante e o número de registro (prontuário). Além disso, a autocoleta foi realizada em ambiente ambulatorial (em local reservado) não oferecendo riscos específicos. A autocoleta em si não aumenta o risco de sangramento, sendo igual a qualquer procedimento de coleta de material cervical mesmo quando realizado por profissional habilitado (Chen *et al.*, 2016).

Os benefícios gerados nessa pesquisa consistiram no aumento do conhecimento a respeito de alternativas de como uma autocoleta pôde detectar lesões precursoras e o câncer mais precocemente em pacientes que sabidamente são positivas para as lesões NIC2+ aumentando a chance de prevenção desta doença em diferentes populações e subgrupos.

Os pesquisadores declaram que não houve nenhum tipo de conflito de interesse dos mesmos. Todas as parcerias estabelecidas com as empresas que se propuseram a doar os insumos necessários para o estudo foram puramente para fins de viabilizar o estudo.

Os testes moleculares foram selecionados pelo desempenho já demonstrado na literatura científica internacional e pela capacidade de automação de um dos ensaios. Os dispositivos de autocoleta foram selecionados pelo fato de serem produtos nacionais recentemente lançados por “*startups*” (novidades) e também de uma empresa consagrada, ambas advindas de grupos de pesquisa de inovação brasileiras.

4.14 Análise dos dados

Para análise dos dados coletados será utilizada estatística descritiva pelo programa EpiInfo versão Epi Info™ 7.1.5. As variáveis qualitativas foram representadas por frequência absoluta (n) e relativa (%). Para comparações entre

variáveis categóricas serão utilizados testes para inferência estatística conforme o recomendado.

Foi adotado o nível de significância de 0,05 ($\alpha=5\%$). Níveis descritivos (p) inferiores a este valor serão considerados significantes. A margem de erro foi calculada em 5,00%, enquanto a confiabilidade foi de 95%.

5 RESULTADOS

Entre o período de setembro de 2018 a julho de 2019, foram abordadas no ambulatório da FCECON, 224 mulheres sendo que apenas 218 tinham laudos histopatológicos correspondentes a lesões precursoras, NIC2 e NIC3, e câncer invasivo de colo de útero (CCU), sendo alcançada uma distribuição de frequência igualitária (Tabela 5).

Tabela 5. Descrição da amostra de mulheres atendidas na Fcecon com laudo histopatológico compatível com lesão NIC2+ entre setembro de 2018 a julho de 2019

Laudo histopatológico	n*	%
	218	100%
NIC 2	72	33%
NIC 3	76	35%
CCU	70	32%

* 6 participantes não apresentavam o laudo histológico.

5.1 Perfil Sociodemográfico e econômico

As características socioeconômicas e demográficas das 218 participantes do estudo atendidas na FCECON, que foram abordadas na consulta pela primeira vez e com laudo histopatológico NIC2, NIC3 ou Câncer de colo de útero, estão apresentadas na Tabela 6.

A faixa etária mais frequente entre as mulheres abordadas foi entre 35 e 45 anos com 77 participantes (35,3%). De todas as participantes do estudo 188 (86,2%)

residem em Manaus. O número de participantes residentes no Interior do Estado do Amazonas foi de 28 (12,8%) e apenas 2 participantes de outros Estados, sendo uma de Óbidos (Pará) e outra de Boa Vista (Roraima).

Quanto ao tipo de grupo étnico autodenominado o que mais predomina é das participantes de etnia parda com 184 (84,4%) mulheres. Com relação ao estado civil as solteiras têm um percentual de 34% das entrevistadas.

Quanto ao nível de escolaridade 112 participantes das 218 não concluíram o ensino médio correspondendo 51,4%. Do grupo que terminou o nível médio, correspondeu a 81 participantes (37,2%) e os do grupo com nível universitário (superior incompleto e completo) correspondeu a 11,4%.

Quanto a ocupação 53% estavam desempregadas. Quanto a renda familiar observou-se que 49,5% ganhavam 1 salário mínimo (SM) e 33,5% não apresentavam renda.

O bolsa família é um programa Governo Federal de transferência direta de renda, direcionado às famílias em situação de pobreza e de extrema pobreza em todo o Brasil, de modo que consigam superar a situação de vulnerabilidade e pobreza (Brasil, 2019). No estudo observou-se que 146 mulheres (67%) recebiam este Benefício.

Tabela 6. Características sociodemográficas e econômicas das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019.

Características	N	%
Idade	218	100
<25	15	6,9
25<35	54	24,8
35<45	77	35,3
45<55	38	17,4
55<65	28	12,8
>65	6	2,8
Residentes	218	100
Manaus	188	86,2
Interior do Estado	28	12,8
Outros Estados	2	1
Raça	218	100
Branca	19	8,7
Parda	184	84,4
Negra	9	4,1
Indígena	6	2,8
Estado Civil	218	100
Solteira	74	34
Casada	56	25,7
Viúva	14	6,4
União estável	65	29,8
Divorciada	9	4,1
Escolaridade	218	100
Não alfabetizada	10	4,6
Fundamental incompleto	72	33
Fundamental completo	10	4,6
Médio incompleto	20	9,2
Médio completo	81	37,2
Superior incompleto	10	4,6
Superior completo	14	6,4
Pós-graduação	1	0,4
Renda	218	100
Sem renda	73	33,5
1 SM	108	49,5
2-3 SM	34	15,6
≥4 SM	3	1,4
Bolsa família	218	100
Sim	146	67
Não	72	33
Ocupação	218	100
Aposentada	6	2,7
Autônoma	54	24,8
Desempregada	116	53,2
Empregada com carteira	42	19,3

5.2 Características Clínicas e Comportamentais

Foram perguntadas a 218 mulheres atendidas no Hospital Público (FCECON) sobre as características clínicas e comportamentais e as mesmas estão descritas na Tabela 7.

Quanto ao início da vida sexual 105 mulheres (48%) iniciaram sua vida sexual (sexarca) até 15 anos de idade. Das mulheres abordadas 82,1% (179) participantes às vezes ou nunca usavam preservativo. Quanto ao uso de contraceptivos hormonais 140 (64%) participantes utilizavam tanto injetáveis quanto comprimido ou ambas formas medicamentosas.

A quantidade relativa de parceiros sexuais que as mulheres tiveram em toda vida predominou na faixa de 2-5 parceiros com 140 participantes com 64,2%. Com relação à gestação das participantes 134 pacientes (61%) tiveram somente de 2 a 5 partos. Evidenciou-se que 33 (16,1%) participantes realizaram o primeiro parto até 15 anos. Houve uma participante que teve o parto com 12 anos.

Quanto ao climatério 53 mulheres (24,3%) participantes eram menopausadas. Do total de 218 participantes a maioria (197 mulheres – 90,4%) afirma não ter histórico de outras infecções sexualmente transmissíveis (ISTs). A maioria das entrevistadas afirmou não ter histórico de tabagismo (58,3%).

Tabela 7. Características Clínicas e Comportamentais das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019

Características	n	%
Sexarca	218	100
≤ 15	105	48,2
16 -18	92	42,2
≥ 19	20	9,2
Não lembra	1	0,4
Uso de Preservativo	218	100
Sempre	39	17,9
Às Vezes	133	61
Nunca	46	21,1
Contraceptivos Hormonais	218	100
Sim	140	64,2
Não	78	35,8
Parceiros Sexuais	218	100
Único parceiro	14	6,4
2-5 parceiros	140	64,2
6-10 parceiros	48	22
> 10 parceiros	16	7,4
Gestações	218	100
Nulípara	13	6
Único parto	35	16
2-5 partos	134	61,5
> 5 partos	36	16,5
Idade no primeiro parto	205*	100
≤ 15	33	16,1
16-18	84	41
19-25	80	39
> 25	8	3,9
Menopausa	218	100
Sim	53	24,3
Não	165	75,7
ISTs	218	100
Sim	18	8,2
Não	197	90,4
Não sabe	3	1,4
Preventivo	218	100
6 em 6 meses	16	7,3
1 vez ao ano	133	61
1 vez a cada dois anos	23	10,6
1 vez há mais de três anos	30	13,8
Nunca realizou	16	7,3

* Na variável idade no primeiro parto 13 participantes não responderam.

Com relação ao tempo de duração entre data da biópsia e emissão do Laudo, a distribuição foi categorizada em grupos A) < 10 DIAS; B) 10 > 30 dias; C) 30-60 dias e D) >60 dias. A distribuição está apresentada na Tabela 8.

Tabela 8. Frequência da duração entre Data da Biópsia e emissão do laudo das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019

Grupos	Intervalo de tempo (dias)	Quantidade 194*	% 100
A	< 10	68	35
B	10>30	50	25,8
C	30-60	24	12,4
D	>60	52	26,8

* 24 participantes não tinham a informação disponível no laudo

E quanto em relação ao tempo de espera entre emissão do laudo e entrada da mulher no sistema do CECON para a primeira consulta médica utilizou-se a seguinte distribuição: A) Grupo (1-10 dias); B) Grupo (11-30dias); C) Grupo (30-60 dias) e D) Grupo (>60). Cerca de 51% esperaram 30 ou mais dias para o primeiro atendimento. Das 194 participantes 8 participantes esperaram mais de 100 dias (11%) e uma paciente esperou 400 dias antes de ter sua primeira consulta e seu laudo foi de adenocarcinoma. A destruição destes intervalos de tempo está mostrada na Tabela 9.

Tabela 9. Distribuição da Frequência do intervalo de tempo entre emissão de laudo e Atendimento das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019.

Grupos	Intervalo de tempo (dias)	Quantidade* 200	% 100
A	< 10	13	6,5
B	10>30	37	18,5
C	30-60	75	37,5
D	>60	74	37,0

5.3 Aceitação do uso dos dispositivos de Autocoleta

A distribuição da amostra quanto ao dispositivo de autocoleta utilizado foi igualitária e está demonstrado na Tabela 10.

Tabela 10. Frequência do uso dos dispositivos pelas mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019

Dispositivos	Frequência	%
CK Coari® (Kolplast)	110	50,5
SC SelfCervix® (Ziel Biosciences)	108	49,5

Quando perguntado se a autocoleta era fácil de ser utilizada, 95% das mulheres afirmaram ser fácil o uso dos dispositivos de autocoleta. Somente 5 não encontraram facilidade ao usar dispositivo de autocoleta SC SelfCervix® (Ziel Biosciences) e 5 mulheres que utilizaram o dispositivo de autocoleta CK Coari® (Kolplast) também não encontraram facilidade.

Na variável dor durante a autocoleta, 89% das participantes afirmaram não ter sentido dor alguma na hora da coleta. Das 23 mulheres que sentiram dor, 8 utilizaram o dispositivo de autocoleta Coari® (Kolplast) e 15 utilizaram o dispositivo de autocoleta SC SelfCervix® (Ziel Biosciences). Com relação a sentir constrangimento quando apresentado a possibilidade de realizar a autocoleta cervical 204 (94%) mulheres não sentiram constrangimento. E das 14 mulheres que relataram constrangimento 10 utilizaram o dispositivo de autocoleta Coari® (Kolplast) e 4 utilizaram o dispositivo de autocoleta SC SelfCervix® (Ziel Biosciences).

Das participantes que responderam sobre um possível desconforto ao usar os dispositivos de autocoleta 187 mulheres (86%) não acharam desconfortável. As 31 participantes do estudo que acharam desconfortável o uso de dispositivos de auto coleta, 14 haviam utilizado o dispositivo o dispositivo de autocoleta Coari® (Kolplast) desconfortável e 17 o dispositivo de autocoleta SC SelfCervix® (Ziel Biosciences).

Quando perguntado se as mulheres do estudo recomendariam a utilização dos dispositivos de autocoleta para rastreamento do câncer de colo de útero, 214 mulheres (98,2%) recomendariam estes dispositivos. E somente 4 mulheres não recomendaram, destas 3 tinham utilizado o dispositivo de autocoleta SC SelfCervix® (Ziel Biosciences) e somente 1 havia utilizado o dispositivo de autocoleta Coari® (Kolplast). A aceitação das mulheres quanto ao uso dos dispositivos de auto coleta está demonstrada na Tabela 11.

Tabela 11. Satisfação com uso dos dispositivos das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019

Aceitação		CK n=110 (%)	SC n=108 (%)	X²	p
	Sim	105 (95,45%)	103 (95,37%)		
Facilidade	Não	5 (4,55%)	5 (4,63%)	0,0009	0,976
	Sim	8(7,27%)	15(13,89%)		
Dor	Não	102 (92,73%)	93 (86,11%)	2,52	0,111
	Sim	10 (9,09%)	4 (3,7%)		
Constrangimento	Não	100 (90,91%)	104 (96,30%)	2,63	0,104
	Sim	14 (12,73%)	17(15,74%)		
Desconforto	Não	96 (87,27%)	91 (84,26%)	0,40	0,524
	Sim	109 (99,09%)	105 (97,22%)		
Recomendaria	Não	1 (0,91%)	3 (2,78%)	1,05	0,304

5.4 Tipos histológicos, estadiamento e tratamento empregado

Das pacientes portadoras de CCU, 91% correspondem a carcinoma escamocelular e 6% a adenocarcinoma e 3% adenoescamoso (Tabela 12).

Foram encontrados subgrupos do Carcinoma escamoso sendo os tipos mais prevalentes; o Carcinoma indiferenciado com 11%, Carcinoma bem diferenciado com

7% e predominando a classificação o Carcinoma moderadamente diferenciado com 73% totalizando 91% das mulheres com esse tipo histológico.

Tabela 12. Frequência por tipo histológico do câncer de colo de útero das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019

Tipo Histológico	n (70)	%
Adenocarcinoma	4	6
Carcinoma de células escamosas	64	91
Adenoescamoso	2	3

Quanto ao estadiamento 48% das mulheres estavam em estágio II-B e 27% em estágio III-B. Os estadiamentos encontrados na amostra estudada foram apresentados na Tabela 13.

Tabela 13. Frequência por estadiamento do câncer de colo de útero das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019

Estadiamento FIGO	n (70)	%
I-A	1	1,5
I-A1	1	1,5
I-B1	5	7
I-B2	4	6
II-B	30	43
III-A	5	7
III-B	19	27
IV-A	3	4
IV-B	2	3

Quanto ao manejo clínico, as pacientes com NIC2 e NIC3 foram submetidas à conização. As mulheres com CCU seguiram para serviços de quimioterapia e/ou radioterapia e/ou cirurgia com destaque para o tratamento por Quimioterapia + Radioterapia realizado por 71,4% das participantes (Tabela 14).

Tabela 14. Frequência por tipo de tratamento das lesões precursoras e de câncer de colo de útero das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019.

Tratamento	NIC2/NIC3	%	CCU	%
Conização	148	100	1	1,4
Histerectomia	-		6	8,6
Quimioterapia	-		2	2,9
Radio + Braquiterapia	-		1	1,4
Radioterapia	-		10	14,3
Quimioterapia+Radioterapia	-		50	71,4

5.5 Quanto ao desempenho dos dispositivos frente a amostragem de materiais para detecção

Todas as amostras foram consideradas viáveis apresentando presença de DNA genômico com PCR positivo para Beta globina positiva ou Beta actina por qPCR comprovadamente positivas (Tabela 15). Apenas 10 amostras em PCR convencional não apresentaram banda correspondente visíveis no gel de agarose. Para estes casos foi realizada uma PCR em tempo real das amostras para amplificação do gene da Beta actina confirmando a positividade de DNA genômico humano.

Tabela 15. Frequência de material humano encontrado nos dispositivos CK Coari® (Kolplast) e SC SelfCervix® (Ziel Biosciences) das mulheres com lesões precursoras e de câncer de colo de útero das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019.

Beta globina e Beta actina humanos	Quantidade de Dispositivos	%
Positiva para Beta Globina	208	95,41%
Positiva para Beta Actina	10	4,59%
TOTAL	218	100,00%

5.6 Frequência da Infecção e genótipos do HPV (genótipos 16 e 18)

Das 218 participantes do estudo 136 (62,4%) foram detectadas como reagentes para a presença do HPV. As técnicas utilizadas foram PCR PGMY 9/11, tempo real para HPV 16 para todas as amostras e, para participantes em que suas amostras foram reagentes para PGMY 9/11 e não foram reativas no Real time qPCR para HPV16 realizou-se Real time para HPV18. As amostras de mulheres que sabidamente estavam com lesões precursoras e câncer de colo de útero não reagentes para a metodologia estudada foram de 82 (37,6%) das participantes do estudo (Tabela 16).

Tabela 16. Frequência de HPV para metodologia PCR PGMY9/11 e PCR tempo Real HPV16 e HPV18 das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019.

HPV	Frequência n (218)	100 %
Reagente	136	62,4
Não Reagente	82	37,6

5.7 Frequência da Infecção por HPV detectada em relação aos dois dispositivos CK Coari® (Kolplast) e SC SelfCervix® (Ziel Biosciences)

A tabela 17 demonstra a frequência de cada um dos dois dispositivos **SC SelfCervix®** (Ziel Biosciences) e **CK Coari®** (Kolplast) para cada reação de PCR tanto genérica PGMY9/11 quanto PCR em tempo real (qPCR) 16 e 18.

Tabela 17. Frequência de HPV para metodologia PCR PGMY 9/11 e PCR tempo Real HPV16 e HPV18 em relação aos dispositivos Coari® (Kolplast) e SelfCervix® (Ziel Biosciences) das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019.

HPV	CK 110 (%)	SC 108 (%)
Reagente para HPV 16	52 (47,3)	48 (44,5)
Reagente para HPV 18	1 (0,90)	4 (3,7)
Reagente para PCR genérica (PGMY 9/11)	15 (13,6)	16 (14,8)
Não reagentes aos métodos	42 (38,2)	40 (37)

5.8 Frequência da Infecção por HPV detectada em relação aos dispositivos

As Nics 3 apresentaram menos reatividade 37 amostras observado na Tabela 18.

Tabela 18. Frequência de HPV para metodologia PCR PGMY 9/11 e PCR tempo Real HPV16 e HPV18 em relação às lesões precursoras e câncer de colo de útero das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019.

HPV	NIC2 72 (%)	NIC3 76 (%)	CCU 70 (%)
Reagente para 16	31 (43)	29 (38,2)	40 (57,1)
Reagente para 18	1 (1,4)	2 (2,6)	2 (2,9)
Reagente para PCR PGMY 9/11	13 (18,1)	8 (10,5)	10 (14,3)
Não reagentes aos métodos	27 (37,5)	37 (48,7)	18 (25,7)

5.9 Relação das faixas etárias com a distribuição das lesões precursoras e de câncer de colo de útero

Observou-se na faixa etária 35<45 um predomínio tanto de lesões precursoras quanto de câncer de colo de útero. Das 72 amostras NIC2 29 (40,3%) predominou nesta faixa etária, E das 76 amostras NIC3 observou-se nesta faixa 31 (40,8%). Em relação as amostras de câncer de colo de útero 18 amostras (25,7%) permaneceram nesta faixa etária como observado na Tabela 19.

Tabela 19. Distribuição das lesões precursoras e câncer de colo de útero entre idade das mulheres que foram abordadas em primeira consulta no FCECON no período de setembro de 2018 a julho de 2019.

FAIXA ETÁRIA	NIC2	NIC3	CA INV
	n=72(%)	n= 76(%)	n=70(%)
<25	7 (9,7)	6 (7,9)	1 (1,4)
25<35	18 (25)	19 (25)	15 (21,4)
35<45	29 (40,3)	31 (40,8)	18 (25,7)
45<55	11 (15,3)	11 (14,5)	17 (24,3)
55<65	4 (5,5)	7 (9,2)	17 (24,3)
>65	3 (4,2)	2 (2,6)	2 (2,9)

6 DISCUSSÃO

A Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas – FCECON é um hospital que trata todas as enfermidades relacionadas com câncer em todo Estado. Localizado na cidade de Manaus – Amazonas que é a maior cidade em população com cerca de 879.742 habitantes do sexo masculino e com cerca de 922.272 do sexo feminino segundo último Censo 2010 (Ibge, 2019). A dimensão do Estado é um desafio no sentido de buscar alcançar as mulheres e envolvê-las no sistema de rastreio do câncer de colo de útero. Neste contexto este estudo buscou investigar a performance de novas tecnologias para o rastreio cervical através de dois dispositivos de fabricação brasileira de autocoleta sendo CK Coari® (Kolplast) e SC SelfCervix® (Ziel Biosciences) em mulheres com comprovação histopatológica de lesões precursoras ou câncer de colo de útero.

No estudo do perfil sociodemográfico das 218 mulheres foi observado que havia uma predominância étnica da raça/cor parda autodenominada por 184 (84,4%) mulheres. E segundo dados do (Ibge, 2019) é uma etnia predominante no Estado do Amazonas. Participaram também 6 autodenominadas indígenas. Nesta Região Norte e, principalmente no Estado do Amazonas existem muitas miscigenações segundo Viana et al. (2019). Dados semelhantes foram encontrados no estudo com relação a etnia encontrado na Região de Manaus (Sales, 2015). A autodenominação de raça pode ter um viés devido culturalmente as mulheres terem vergonha se oriunda de etnias indígenas falar suas origens o que pode refletir o baixo índice da população indígena estudada.

A faixa etária das pacientes variou entre 20 e 71 anos. E foi verificado que as idades médias das pacientes portadoras de NIC 2, NIC 3 e CCU foram respectivamente $39,61 \pm 11,19$, $40,35 \pm 11,03$ e $45,02 \pm 11,44$. Das 70 mulheres

portadoras de CCU 59% estão na faixa de 25-50 anos. Esses dados evidenciam a necessidade de rastreamento nessa faixa de maior prevalência e confirmando os dados afirmados nas diretrizes Brasileiras para rastreamento de câncer de colo de útero (Inca, 2016).

Segundo Viana *et al.* (2019) e Torres *et al.* (2018) indicadores sociodemográficos apontam que as portadoras de lesões precursoras e CCU estão numa faixa parecida da descrita neste trabalho e indica também o sub-rastreamento e de adesão principalmente nesta faixa etária onde há maior acometimento da infecção.

Um estudo de Saville *et al.* (2016) demonstrava que a Austrália já vinha melhorando o rastreamento do país e que as lesões precursoras e câncer cervical daquele país também estavam nesta faixa entre 25-50 anos. Também evidenciava mulheres jovens com lesões avançadas o que fez mudar o quadro de rastreamento e hoje, segundo as populações mais distantes e de difícil acesso aos serviços de saúde utilizam o rastreamento por autocoleta com bons resultados (Saville *et al.*, 2018). Estes casos divergem da literatura que apresenta mulheres mais idosas com lesões mais avançadas. Além disso chama a atenção dos gestores públicos talvez para implantar novas tecnologias efetivas em razão do que as diretrizes do SUS já apontam

De maneira geral, as mulheres que foram atendidas na Fundação Cecon com lesões precursoras e câncer de colo de útero são residentes em Manaus num total de 188 participantes (86,2%). E destas mulheres 142 (75,5%) possuíam lesões precursoras demonstrando que a maioria das mulheres que procuram atendimento na Fcecon poderiam ser atendidas no nível secundário mostrando a deficiência do fluxo de atendimento serviço na cidade de Manaus e sobrecarregando os atendimentos mais complexos.

Além disso, 30 mulheres não residiam em Manaus e destas 23 (76,7%) eram portadoras de CCU. Demonstrando que as mulheres do interior do Estado e outras localidades próximas vem a cidade de Manaus para se tratar de câncer de colo de útero somente quando a doença já está instalada. Este dado retrata a ausência de serviços públicos que atendam pacientes com lesões precursoras e de câncer de colo de útero no interior do Estado e que estas mulheres não possuem um acesso a tratamentos e que para realizarem o tratamento, principalmente, para CCU precisam viajar, na maioria das vezes, de transporte fluvial que em alguns casos de municípios mais distantes demoram dias para chegar à Manaus.

Estas mulheres se afastam de suas famílias e trabalho por meses para concluir o tratamento e, sabendo disso, pode ser um fator importante para a não adesão destas mulheres aos tratamentos como também aos seguimentos no caso de lesões precursoras. Em Manaus existe uma distribuição do fluxo de mulheres com lesão precursora e para pacientes com câncer de colo de útero. A mulher segue um fluxo que consiste de atendimento primário nas UBS (Unidades básicas de saúde) onde a mulher é rastreada. Quando detectada a lesão precursora ou câncer via rastreamento pelo exame Papanicolaou a paciente segue, normalmente, um fluxo que a encaminha para policlínicas com especialistas que realizam os procedimentos diagnósticos como no caso de Manaus, biópsia.

A partir do recebimento do laudo e retorno médico dependendo da situação clínica se lesão precursora deveria realizar os procedimentos como conização na própria Policlínica. Aguarda cerca de dois meses no mínimo como demonstrado neste estudo. Cerca de 52 (26,8%) mulheres aguardaram mais de 60 dias para recebimento dos seus laudos histopatológicos. Se foi diagnosticado câncer de colo de útero que deveria ser encaminhada para o Fcecon. Contudo tudo isso, além da sobrecarga, e negligência no rastreio ainda demoram para serem atendidas na primeira consulta.

Este trabalho demonstrou que quando pesquisado o tempo de espera entre emissão do laudo e entrada da mulher no sistema do FCECON para a primeira consulta médica 149 (74,5%) mulheres demoraram mais 30 dias ou mais para serem atendidas. E que cerca de 74 (37%) passaram do prazo estabelecido tomando como referência o prazo de até 60 dias fixado pela Lei Federal nº 12.372/2012 para início de tratamento do câncer no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)(Viana *et al.*, 2019).

Um estudo realizado por Carvalho *et al.* (2018) no Rio de Janeiro demonstra muito bem esta sobrecarga do atendimento de lesões precursoras em hospital e consequente migração para setores de alta complexidade com constante demora de 60 dias ou mais para entrada no serviço. Outro trabalho retrata muito bem a realidade dos atendimentos no Estado do Amazonas mostrando as diversas barreiras para um atendimento eficaz. Isto reflete também nos diagnósticos demorados que leva a evolução das lesões para câncer de colo de útero (Viana *et al.*, 2019).

Quanto a situação conjugal, a maioria das mulheres portadoras de lesão precursora ou câncer de colo de útero relatou ser casada ou viver em união estável, o que permite a dedução em se tratar de participantes com lesão ou com câncer que possuem comportamento de risco evidente ou seus companheiros. Este trabalho mostrou que mais da metade das mulheres 51,4% não terminaram o nível médio e 53,2% estavam desempregadas. Num estudo de Jesmin *et al.*, (2018) demonstra que há um grande percentual de lesões cervicais em mulheres casadas. E que 64,6% não tinham terminado o ensino médio e 55,5% não tinham uma boa condição econômica dados que se aproximam muito deste estudo.

Um dado interessante do perfil das 218 mulheres é que de um total de 73 mulheres que não possuem renda e destas somente 39 recebiam o Bolsa Família. E quando analisados os dados de todas as participantes que possuem renda de 1 salário

mínimo até maior que 4 salários mínimos, das 145 mulheres analisadas 112 participantes (77,2%) recebem bolsa família. Considerando que o programa do Bolsa família segundo Brasil, (2019) é um programa de transferência direta de renda em que é direcionado às famílias em situação de pobreza e de extrema pobreza em todo o Brasil. A intenção deste programa é que estas pessoas consigam, com este recurso, superar a situação de vulnerabilidade e pobreza. Sendo, assim, pode-se analisar se estas mulheres deveriam estar recebendo este benefício ou não. Um estudo de Barcelos et al., (2017) sobre mulheres que recebiam o bolsa família mesmo tendo com companheiros com renda mostrando que os dados são bem parecidos com os dados demonstrados neste estudo.

Quanto ao início da vida sexual 105 (48,1%) mulheres iniciaram sua vida sexual até 15 anos de idade. E dessas 31 (29,5%) tiveram câncer cervical e (90) 85,7% participantes nunca ou às vezes usavam camisinha demonstrando um grande percentual de mulheres que além de ter início precoce da atividade sexual, pelo menos uma vez na vida, se expôs à atividade sexual sem segurança colocando-se no grupo de riscos para as ISTs.

Dados do Pop-Brasil,(2017) e de Lobo *et al.*, (2018) o início da vida sexual precoce está relacionada diretamente com o grau de escolaridade (baixa escolaridade) e, conseqüentemente, baixa capacidade de conhecimento, principalmente no que concerne aos cuidados básicos de saúde e acompanhamento dos programas do Ministério da Saúde. Este estudo avaliou a infecção pelo HPV em jovens por todo Brasil e verificou que infecções em jovens está relacionada a início da atividade sexual precoce e o não uso do preservativo.

Em relação ao comportamento sexual o número de parceiros determina a possibilidade maior de exposição e, conseqüentemente um maior risco de infecção

pelo HPV. Neste estudo o número de parceiros sexuais predominou na faixa de 2-5 parceiros em toda vida 140 (64%) mulheres afirmaram estar nesta faixa. Das que tiveram acima de 10 parceiros, 87% possuem lesão precursora NIC3 e Câncer, demonstrando talvez que quanto maior a exposição a diferentes parceiros maior a probabilidade de adquirir um HPV de alto risco que poderá evoluir para o câncer de colo de útero. Este dado é demonstrado por Vale *et al.* (2019) e confirma quanto maior o número de parceiros mais a probabilidade de infecção. Outro estudo comprovou que mulheres com único parceiro seja por união estável ou casamento têm menor probabilidade de infecção pelo HPV (Lobo *et al.*, 2018).

Outro fator importante e que contribui para o desenvolvimento do câncer de colo de útero é a utilização de contraceptivos hormonais injetáveis ou comprimidos e nas participantes do estudo pode-se observar que das 218 mulheres 155 (71%) usaram pelo menos uma das formas farmacêuticas para contraceptivos hormonais. Segundo um estudo que avaliou jovens em idade sexual ativa e que utilizaram anticoncepcionais combinado, teriam mais chance de desenvolver lesão no colo do útero e os dados deste estudo são semelhantes aos obtidos por Volpato *et al.*, (2018). Também um estudo demonstra que apesar da utilização de contraceptivos hormonais oral e parenteral, o de uso oral ainda é frequentemente utilizado entre as jovens com comportamento sexual de risco devido ao baixo custo, fácil acesso e pouco conhecimento sobre as diversas formas de prevenção da infecção pelo HPV e, conseqüentemente, do câncer de colo de útero (Warzecha *et al.*, 2019).

Quanto a paridade um número expressivo de mulheres 48% teve entre 2-5 partos. 33% tiveram o primeiro parto até 15 anos e houve uma participante que teve um parto com 12 anos. Todas estas relações corroboram com um recente estudo de Viana *et al.*, (2019) que demonstra a necessidade de redução das desigualdades sociais no câncer de colo de útero e sobre assuntos como a quantidade de partos e a

precocidade de gestação como fatores preponderantes para o desenvolvimento de lesões e câncer de colo de útero.

Nas pacientes com câncer de colo de útero 91% correspondem a carcinoma escamocelular, 6% a adenocarcinoma e somente 3% de adenoescamoso. Quanto ao tratamento das lesões precursoras todas as mulheres receberam um tratamento em prontuário denominado conização, tendo esse nome como padrão na instituição, apesar das considerações de topografia e histologia que devem ser analisadas pelos clínicos. Por isso, considerando que existem diferentes tipos de exérese das lesões precursoras tipo 1, 2 e 3 e que dependem do tamanho e profundidade da lesão, há diferentes indicações de tratamentos que podem ser realizados em ambiente ambulatorial com anestesia local ou em ambiente cirúrgico com anestesia geral.

Além destes procedimentos elevarem o custo dos tratamentos as mulheres são obrigadas, devido a gravidade da doença, a saírem de suas casas e de seu ambiente produtivos para se submeterem a internações e constantes retornos aos médicos que também demanda um custo para a paciente sem contar com o impacto emocional de estar tratando uma doença grave. Também devido grande número de evasões de mulheres que não retornam a próxima consulta no FCECON a conduta, muitas vezes, é tratar para que não se torne uma lesão mais grave como o câncer. Diversos estudos como os de Zhu *et al.* (2015); Chen *et al.* (2019); Zhang *et al.* (2019) relatam sobre a necessidade de conização em lesões de alto grau e também, em contrapartida, da possibilidade de margem positiva pós conização. Estes dados deixam a conduta clínica a melhor forma quando na observação da lesão na colposcopia e critério individual fato este que vem acontecendo no atendimento a lesões precursoras no FCECON. Portanto seria importante um estudo que verificasse a presença de margens sem lesão em pacientes conizadas após no mínimo 6 meses de evolução, após o procedimento, em pacientes da FCECON.

Quanto ao estadiamento das 70 pacientes com CCU a maioria (30 mulheres – 43%) das mulheres estava em estágio II-B. Quando relacionado todas as pacientes que não residiam em Manaus (30 mulheres do interior e outras localidades vizinhas) (13) 56% das mulheres apresentavam estadiamento III-A ou mais avançado. Foi observado 41% das mulheres com os estadiamentos de III-A ao IVB que são todos lesões mais avançadas e com pior prognóstico que demandam tratamento de quimioterapia e radioterapia sem cirurgia com menor chance de sucesso terapêutico. Neste contexto há necessidade de detecção na fase de infecção inicial destas localidades mais remotas. Portanto, é de conhecimento que estas mulheres chegam aos serviços do FCECON além de demorarem para entrar no serviço, a partir do resultado histopatológico, já chegam com situação avançada demais para atendimento que obtenha um melhor prognóstico. Além disso estas pacientes são jovens demais para o estágio em que se encontraram, pois das 27 pacientes com câncer e com estádios avançados de III-A em diante verificados neste estudo 18 (66,7%) tem idade até 50 anos.

Nos estudos de Grochot *et al.* (2018) e Sakakibara *et al.*(2019) foram diagnosticadas pacientes mais jovens e em estágios clínicos mais avançados quando comparados aos dados da literatura e, também, maior mortalidade por serem mais jovens em relação a pacientes mais idosas. Portanto, novamente a dificuldade do acesso à saúde, talvez, possa justificar a alta incidência, diagnóstico em estágios avançados e elevadas taxas de mortalidade por câncer de colo uterino, tanto em nosso país e no Amazonas, principalmente na cidade de Manaus.

Quanto a utilização e desempenho de dispositivos de autocoleta de fabricação brasileira estudados Coari® (Kolplast) e SelfCervix® (Ziel Biosciences) utilizados em mulheres com comprovação histopatológica de lesões precursoras ou câncer de colo

de útero observou-se que amostragem de material cervical para análises moleculares teve 100% de DNA humano. Significando que mesmo as pacientes doentes e sujeitas a situação atípica na realização da autocoleta dentro do hospital conseguiram utilizar bem os dispositivos e tiveram êxito nas coletas.

A forma com que a paciente recebeu a informação de autocoleta e ao realizar pela primeira vez parece não ter influenciado na captação de células tanto do dispositivo de iniciais denominados no estudo **CK** Coari® (Kolplast) quanto do dispositivo **SC** SelfCervix® (Ziel Biosciences). Neste caso, o grau de instrução não influenciou na execução como também a idade das pacientes que variavam de 20 a 71 anos. Um estudo realizado com mulheres idosas (Lindstrom *et al.*, 2018) e outro entre menopausadas (Bergengren *et al.*, 2018) mostraram a compreensão na utilização do dispositivo de autocoleta utilizado independente das idades que tinham. Em contrapartida, outro estudo relatou a quantidade de não participantes e mulheres que evadiram-se do programa de rastreamento quando utilizados os dispositivos de autocoleta realizado em El Salvador (Maza *et al.*, 2018) devido as condições culturais e religiosas que impediram a não aceitação de participação no programa de rastreamento daquele País.

No Amazonas um trabalho realizado em Coari por Torres *et al.* (2018) utilizou dispositivo de autocoleta que foi aceito em 97,8% das mulheres entrevistadas e considerada fácil por 95,4% das participantes. Estes resultados em pacientes sem sintomas de doença aparentemente livres de lesões precursoras e câncer de colo de útero. Ainda neste estudo foi possível analisar em 302 mulheres que já haviam realizado exame de Papanicolaou a aceitação da autocoleta que foi considerado que 76,5% preferiram a autocoleta, 18,2% consideraram indiferentes (sendo sem preferência) e 5,3% a coleta por um profissional de saúde.

Estratégias de rastreio inovadoras como autocoleta de material cervical têm despertado bastante interesse, principalmente em países subdesenvolvidos e emergentes com o objetivo de facilitar a adesão de mulheres aos programas de rastreio. Neste sentido, vários estudos têm sido conduzidos para análise destas tecnologias, como também, do custo efetividade.

No Brasil, consideráveis esforços têm sido feitos com relação a implementação dessas tecnologias de autocoleta no sentido de demonstrar para os gestores de saúde o que já acontece em países desenvolvidos. A autocoleta é um método para obter amostras cervicais realizado pela própria paciente sem a necessidade de uma assistência do profissional ou sem o deslocamento para unidade de saúde. As mulheres podem seguir as orientações das bulas dos produtos e a assistente de saúde pode fornecer instruções verbais, porém todas as mulheres têm o conforto e segurança de coletarem em privacidade seja em casa ou em lugar reservado na unidade de saúde sem a obrigação de tempo para a coleta.

Este trabalho analisou a satisfação com a utilização dos dispositivos Coari® (Kolplast) e do dispositivo SelfCervix® (Ziel Biosciences) nas 218 participantes com lesões precursoras e câncer de colo de útero atendidas na FCECON. Quando perguntado às pacientes sobre a facilidade, 95% afirmaram ser fácil o uso de ambos os dispositivos. Nesta variável facilidade entende-se que quando as mulheres ouviram a explicação da equipe tiveram a tranquilidade de executar as instruções das bulas e demonstrados pela equipe de pesquisadores.

Somente 5 mulheres acharam difícil a utilização do dispositivo SelfCervix® (Ziel Biosciences) e também 5 mulheres acharam difícil utilizar o coletor Coari® (Kolplast). O que pode ter sido devido as condições físicas em que se encontravam no momento das coletas. Das 10 mulheres que acharam difícil o uso dos dispositivos 3 mulheres

estavam diagnosticadas com câncer invasor. Fator, talvez, que possa influenciar na resposta sobre a utilização ser fácil ou não.

Quanto à variável dor, 89% afirmaram não ter sentido dor, portanto, boa aceitação neste requisito. Na pesquisa das 23 mulheres que sentiram dor 8 delas tinham utilizado o dispositivo de autocoleta Coari® (Kolplast) e outras 15 mulheres o dispositivo de autocoleta SelfCervix® (Ziel Biosciences). Analisando as 23 mulheres que sentiram dor foi verificado que 13 (56,5%) tinham câncer invasivo resultado que podia ser esperado considerando a situação dessas mulheres que mesmo assim aceitaram se submeter ao processo de autocoleta.

Quando foi perguntado sobre sentir algum constrangimento quando mostrado o dispositivo e a possibilidade de autocoleta, 204 (93,6%) não sentiram constrangimento. E das 14 mulheres que sentiram constrangimento 6 tinham diagnóstico de câncer invasor. Em relação aos dispositivos, 10 utilizaram o dispositivo Coari® (Kolplast) e 4 o dispositivo SelfCervix® (Ziel Biosciences). O Constrangimento percebido pela equipe de pesquisa deve-se ao fato da impressão visual que as pacientes tiveram ao receber o dispositivo e as recomendações de como proceder. Corresponde a uma variável que não necessitava do uso propriamente dito de ambos dispositivos.

Sobre o desconforto após utilizar o dispositivo de autocoleta 187 (86%) das mulheres sentiram-se confortáveis em usá-los. E 31 participantes que descreveram desconforto, 14 utilizaram o dispositivo Coari® (Kolplast) e 17 o dispositivo SelfCervix® (Ziel Biosciences).

O destaque neste trabalho foi observado quanto a pergunta se as participantes recomendariam o uso de dispositivos para autocoleta a outras mulheres para detecção do HPV. E evidenciou-se 214 (98,2%) mulheres que recomendariam. Considerando que todas as pacientes estavam numa condição de vulnerabilidade,

diante do exposto, considera-se muito promissor este resultado no sentido de implantar este tipo de tecnologia para rastreio das lesões precursoras e de câncer de colo de útero (Torres *et al.*, 2018; Viana *et al.*, 2019).

Alguns estudos recentes como o de Brewer *et al.*, (2019) sobre a aceitabilidade do uso da autocoleta em mulheres que são rastreadas rotineiramente e mulheres que nunca foram rastreadas e que considera a variável mais comum em todos os estudos que é a aceitação ou recomendação. Este estudo foi o primeiro estudo piloto da Nova Zelândia a convidar mulheres, incluindo mulheres da etnia Maori deste país (sub-rastreadas) que demonstrou recomendação da autocoleta para rastreio câncer de colo de útero em 87,8% a uma amiga caso houvesse oportunidade.

Outro estudo de Brandt *et al.*, (2019) demonstra a aceitabilidade de dispositivo de autocoleta em lugares remotos ou rurais e que apesar das barreiras culturais e religiosas e de surpreendentes constrangimentos mesmo assim a aceitação do método de rastreio ainda é muito alto. Comprovando a eficiência da metodologia de rastreio quando existem, mesmo assim, barreiras sociais, culturais e religiosas.

Um estudo recente nos Estados Unidos de (Bishop *et al.*, 2019) envolveu mulheres em todo o território americano e concluiu que 72,7% das mulheres americanas estavam dispostas (provavelmente ou definitivamente) a utilizar a autocoleta recebida em casa. Estes dados tanto de países que nunca foram rastreados e comunidades distantes do rastreio como a comunidade do povo Maori na Nova Zelândia, assim como um país desenvolvido como os Estados Unidos nos levam a crer que a autocoleta independe de fatores sociodemográficos e/ou econômicos devendo transpor barreiras para erradicação do câncer de colo de útero no futuro.

Neste estudo conseguiu-se a partir de material autocoletado 100% de amostras com adequabilidade para análises moleculares. Foram analisadas 218 amostras para

metodologia PCR convencional e genérica PGM9/11, PCR em tempo real para HPV16 em que todas as amostras foram avaliadas nestas metodologias. Obteve-se os resultados que foram PGM9 positivo e HPV 16 negativo foram testados em tempo real HPV18. Das 218 mulheres abordadas obteve-se 62,4% reagente para algum tipo de HPV de alto risco, pois todas as pacientes estavam doentes com lesões precursoras ou câncer de colo de útero. Está bem estabelecido que o HPV de alto risco é a causa da evolução para câncer cervical e o HPV16 e o HPV18 são responsáveis por cerca de 70% de todos os cânceres cervicais o que é demonstrado neste trabalho. Observou-se a necessidade de uma metodologia mais sensível e específica no sentido de analisar 37,6% de mulheres que não foram reagentes para HPV16 e HPV18.

Pela metodologia realizada não se pode afirmar positividade pois das 70 pacientes com câncer de colo de útero 18 (25,7%) não foram detectados por esta metodologia. E das 82 pacientes não reagentes 27(33%) receberam o diagnóstico histopatológico de NIC2 o que podendo considerar que no momento da autocoleta a pacientes não estivesse com níveis detectáveis do HPV um possível clearance destas pacientes nestas condições clínicas. Sabe-se também que a maioria dessas infecções é transitória em mulheres jovens até 45 anos. Verificando taxa de idade mais prevalente destas mulheres que estavam com diagnóstico NIC2 a faixa encontra-se entre 35-44 anos e esta faixa etária se repetiu para todas as lesões, inclusive, para o câncer de colo de útero.

As lesões intraepiteliais por HPV podem curar sem tratamento dependendo de vários fatores tais como a idade da mulher, o estado imunológico da mesma, o genótipo envolvido do HPV de alto risco entre outros fatores. A gravidade da lesão é que determina as taxas de cura. Importante lembrar também que a lesão de alto grau NIC3 alta taxa de progressão para neoplasia maligna cervical (Li *et al.*, 2019). Por

isso, além de realizar futuramente genotipagem para verificar os tipos mais prevalentes deve-se acompanhar o prognóstico destas mulheres, principalmente, com lesões precursoras que foram identificadas neste estudo.

6.1 Limitações e dificuldades do estudo

Foram comparadas metodologias diagnósticas iguais para 2 dispositivos de autocoleta de fabricantes diferentes. Porém, foram analisadas mulheres com características e estádios da doença distintos. Também não foi possível que as mulheres realizassem a autocoleta com os dois dispositivos pois iria melhorar a avaliação pessoal em cada situação em que se encontravam as mulheres. Além disso, devido situações técnicas e financeiras diversas não foi possível fazer a genotipagem e conseqüentemente avaliar a coinfeção pelo HPV e os outros possíveis genótipos de alto risco por uma metodologia mais sensível e específica em todos nos resultados que deram tanto HPV não reagente na PCR genérica PGMY quanto os não reagentes para PCR tempo real qPCR HPV 16 e 18.

7 CONCLUSÃO

O perfil das mulheres com lesões precursoras ou câncer de colo de útero que utilizaram os dois dispositivos Coari® (Kolplast) e SelfCervix® (Ziel Biosciences) produzidos no Brasil eram na maioria adultas jovens entre 20-50 anos e residentes em Manaus. As mulheres que eram de outras localidades, como por exemplo, do interior do Estado do Amazonas a maioria estava com câncer cervical, pardas e um com único parceiro, não tinham escolaridade concluída e recebiam o Bolsa família programa do governo do Brasil de transferência de renda direto aos pobres.

A aceitação foi acima do esperado pois as participantes eram mulheres que estavam em condição de vulnerabilidade devido o estado clínico. Porém 98,2% delas recomendariam o uso do dispositivo como tecnologia alternativa de rastreio para o Amazonas e acharam fácil o uso de ambos dispositivos. Variáveis como dor, constrangimento e desconforto a grande maioria responderam que não sentiram estas condições quando utilizaram os dispositivos.

Quanto ao risco de desenvolver o câncer apesar de situações clínicas diversas a maioria realizou preventivo uma vez por ano e não fumavam. Iniciaram atividade sexual até os 15 anos, mantiveram relação sexual sem preservativo. Tiveram 2-5 parceiros em toda vida e 2-5 partos.

Os estágios das pacientes com câncer eram bem avançados para a idade das mulheres e com prognósticos ruins. E os tratamentos eram quimioterapia e radioterapia para a maioria das pacientes com câncer com estádios na grande parte das participantes IIB e todas as lesões precursoras realizaram conização.

Os métodos moleculares realizados foram PGM9/11 genérico e PCR em tempo real qPCR HPV16 e qPCR HPV 18. Com uma frequência de 62% de reatividade pela metodologia para o HPV 16, HPV 18 e outros tipos de HPV. Sendo que todas as

amostras 100% foram positivas para beta globina em gel de agarose ou beta actina por qPCR. Estes confirmam o bom desempenho do dispositivo na autocoleta cervical.

Estes resultados do presente estudo demonstram que independentemente de situações sociodemográficas e econômicas, de risco e clínicas as participantes do estudo recomendam a utilização dos primeiros dispositivos de autocoleta fabricados no Brasil que podem ser um passo futuro para implementação de novas tecnologias na rede pública buscando melhorar, em definitivo, o rastreamento e erradicação da infecção pelo HPV.

8 EQUIPE DO PROJETO

Nome	Titulação	Área de Atuação	Instituição
Kátia Luz Torres Silva	Doutora.	Orientador (a).	FCECON
José Eduardo Levi	Doutor	Coorientador	USP
Alysson Bastos Sena	Acadêmico de Mestrado pelo programa de pós-graduação em imunologia básica e aplicada da UFAM.	Acompanhamento da realização, coleta e análise de dados. Elaboração do artigo.	PPGIBA/ UFAM FCECON
Valquíria do Carmo Alves Martins	Acadêmica de Doutorado pelo programa de pós-graduação em imunologia básica e aplicada da UFAM.	Colaboradora. Fase pré-analítica e analítica das amostras	PPGIBA/ UFAM FCECON
Mônica Bandeira de Melo	Médica	Colaboradora	FCECON
Nayara Sousa Castro	Mestre	Colaboradora	FCECON
Heidy Hallana de Melo Farah Rondon	Acadêmica de Doutorado pelo programa de pós-graduação em imunologia básica e aplicada da UFAM.	Colaboradora Fase pré-analítica e analítica das amostras	PPGIBA/ UFAM FCECON
Antônio Vinícius Soares de Souza	Acadêmico de Farmácia	Bolsista PAIC /FCECON Coleta de amostras e análises laboratoriais	UFAM
Alice Flávia Garcia Queiroz	Acadêmica de Biomedicina	Colaboradora Coleta de amostras e análises laboratoriais	Estácio
Flávia Níniver Lima de Oliveira	Acadêmica de Farmácia	Colaboradora Coleta de amostras e análises laboratoriais	UFAM
Ana Maria Oliveira Seixas Ferreira	Acadêmica de Biomedicina	Colaborador Coleta de amostras e análises laboratoriais	UFAM

9 REFERÊNCIAS

ADCOCK, A. et al. Acceptability of self-taken vaginal HPV sample for cervical screening among an under-screened Indigenous population. **Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 59, n. 2, p. 301-307, Apr 2019. ISSN 0004-8666. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000467967300024 >.

ADLER, D. H. et al. High Level of Agreement between Clinician-Collected and Self-Collected Samples for HPV Detection among South African Adolescents. **Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology**, v. 25, n. 4, p. 280-281, Aug 2012. ISSN 1083-3188.

AL-MIKHLAFY, A.; ABDULAZIZ, M.; SHAMSHER, A. **Cervical Cytological Findings among Women Attending a Tertiary Care Hospital in Sana'a, Yemen. Yemeni J Med Sci** 2018; 5-11 <https://doi.org/10.20428/YJMS.12.1.A1> 2018.

ALI, S. **EVIDENCE BASED STRATEGIES TO ESTABLISH POPULATION-BASED CERVICAL CANCER SCREENING IN KIRKUK, IRAQ. A thesis submitted to University of Plymouth in partial Fulfilment for the degree of DOCTOR OF PHILOSOPHY, School of Nursing and Midwifery Faculty of Health and Human Sciences, December 2017.** 2017.

ALLEN-LEIGH, B. et al. Barriers to HPV self-sampling and cytology among low-income indigenous women in rural areas of a middle-income setting: a qualitative study. **Bmc Cancer**, v. 17, Nov 2017. ISSN 1471-2407. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000414792500005 >.

ALLENDE, G. et al. Evaluation of the self-sampling for cervical cancer screening in Bolivia. **Bmc Public Health**, v. 19, Jan 2019. ISSN 1471-2458. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000455995000005 >.

ALMEIDA-LUGO, L. Z. et al. Self-Collection and Molecular Diagnosis for Detection of Human Papillomavirus: Why Incorporate It? **Current Infectious Disease Reports**, v. 21, n. 4, p. 4, Apr 2019. ISSN 1523-3847. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000461998900001 >.

AMADOR-MOLINA, A. et al. Role of Innate Immunity against Human Papillomavirus (HPV) Infections and Effect of Adjuvants in Promoting Specific Immune Response. **Viruses-Basel**, v. 5, n. 11, p. 2624-2642, Nov 2013. ISSN 1999-4915. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000330523200001 >.

ANDERSON, C. et al. Acceptability and ease of use of mailed HPV selfcollection among infrequently screened women in North Carolina. 2017. Available at: < <http://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.html?cat=download&func=downloadInstallers&> >.

ARNEY, A.; BENNETT, K. M. Molecular Diagnostics of Human Papillomavirus. **Labmedicine**, v. 41, n. 9, p. 523-530, Sep 2010. ISSN 0007-5027. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000281262500002 >.

ARROSSI, S. et al. HPV testing: a mixed-method approach to understand why women prefer self-collection in a middle-income country. **Bmc Public Health**, v. 16, Aug 2016. ISSN 1471-2458. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000381736000004 >.

BARCELOS, M. R. B. et al. Quality of cervical cancer screening in Brazil: external assessment of the PMAQ. **Revista De Saude Publica**, v. 51, 2017. ISSN 0034-8910. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000410607300017 >.

BARRA, F. et al. New prophylactics human papilloma virus (HPV) vaccines against cervical cancer. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 39, n. 1, p. 1-10, Jan 2019. ISSN 0144-3615. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000456885700001 >.

BASEMAN, J. G.; KOUTSKY, L. A. The epidemiology of human papillomavirus infections. **Journal of Clinical Virology**, v. 32, p. S16-S24, Mar 2005. ISSN 1386-6532. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000228272000003 >.

BEHNAMFAR, F.; AZADEHRAH, M. FACTORS ASSOCIATED WITH DELAYED DIAGNOSIS OF CERVICAL CANCER: A SURVEY IN ISFAHAN CITY. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 25, n. 9, p. 1551-1551, Oct 2015. ISSN 1048-891X. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000377145704163 >.

BELINSON, J. L. et al. Improved sensitivity of vaginal self-collection and high-risk human papillomavirus testing. **International Journal of Cancer**, v. 130, n. 8, p. 1855-1860, Apr 2012. ISSN 0020-7136. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000300692300015 >.

BELL, D. A. et al. GENETIC RISK AND CARCINOGEN EXPOSURE - A COMMON INHERITED DEFECT OF THE CARCINOGEN-METABOLISM GENE GLUTATHIONE-S-TRANSFERASE M1 (GSTM1) THAT INCREASES SUSCEPTIBILITY TO BLADDER-CANCER. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 85, n. 14, p. 1159-1164, Jul 1993. ISSN 0027-8874. Available at: < <Go to ISI>://WOS:A1993LM44900016 >.

BEREK, J. S. et al. Multidisciplinary perspectives on newly revised 2018 FIGO staging of cancer of the cervix uteri. **Journal of Gynecologic Oncology**, v. 30, n. 2, Mar 2019. ISSN 2005-0380. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000459705400016 >.

BERGENGREN, L. et al. Comparison between professional sampling and self-sampling for HPV-based cervical cancer screening among postmenopausal women. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 142, n. 3, p. 359-364, Sep 2018. ISSN 0020-7292. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000440652000017 >.

BHATLA, N. et al. Cancer of the cervix uteri. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 143, p. 22-36, Oct 2018. ISSN 0020-7292. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000446989500005 >.

_____. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 145, n. 1, p. 129-135, Apr 2019. ISSN 0020-7292. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000460964200022 >.

BISHOP, E.; KATZ, M. L.; REITER, P. L. Acceptability of Human Papillomavirus Self-Sampling Among a National Sample of Women in the United States. **Bioresearch Open Access**, v. 8, n. 1, p. 65-73, Apr 2019. ISSN 2164-7860. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000468341500001 >.

BORNSTEIN, J. et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. **Obstetrics and Gynecology**, v. 127, n. 2, p. 264-268, Feb 2016. ISSN 0029-7844. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000369256000002 >.

BRANDT, T. et al. Genital self-sampling for HPV-based cervical cancer screening: a qualitative study of preferences and barriers in rural Ethiopia. **Bmc Public Health**, v. 19, Jul 2019. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000478030000007 >.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de informática do SUS. Sistema de informação sobre mortalidade. Brasília,DF.Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em: 24. fev. 2017.

- BRASIL, G. D. Governo do Brasil. Bolsa família. www.org.br acesso em 17/08/2019. 2019.
- BRAY, F. et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. **Lancet Oncology**, v. 13, n. 8, p. 790-801, Aug 2012. ISSN 1470-2045. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000306973200043 >.
- BREWER, N. et al. Acceptability of human papillomavirus self-sampling for cervical-cancer screening in under-screened Maori and Pasifika women: a pilot study. **New Zealand Medical Journal**, v. 132, n. 1497, p. 21-31, Jun 2019. ISSN 0028-8446. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000472151200003 >.
- BRINK, A. et al. High concordance of results of testing for human papillomavirus in cervicovaginal samples collected by two methods, with comparison of a novel self-sampling device to a conventional endocervical brush. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, n. 7, p. 2518-2523, Jul 2006. ISSN 0095-1137. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000239157400032 >.
- BUCK, C. B. et al. Maturation of papillomavirus capsids. **Journal of Virology**, v. 79, n. 5, p. 2839-2846, Mar 2005. ISSN 0022-538X. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000227098400020 >.
- CAMPOS, N. G. et al. Cost-effectiveness of an HPV self-collection campaign in Uganda: comparing models for delivery of cervical cancer screening in a low-income setting. **Health Policy and Planning**, v. 32, n. 7, p. 956-968, Sep 2017. ISSN 0268-1080. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000409167600004 >.
- CARVALHO, P. G. D.; O'DWER, G.; RODRIGUES, N. C. P. **Health assistance path of women between diagnosis and treatment initiation for cervix cancer. SAÚDE DEBATE | RIO DE JANEIRO, V. 42, N. 118, P. 687-701, JUL-SET 2018** 2018.
- CASTLE, P. E. et al. Participation in Cervical Screening by Self-collection, Pap, or a Choice of Either in Brazil. **Cancer Prevention Research**, v. 12, n. 3, p. 159-169, Mar 2019. ISSN 1940-6207. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000460214800005 >.
- CASTRO, M. M. et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) type 16 variants and rare HPV types in the central Amazon region. **Genetics and Molecular Research**, v. 10, n. 1, p. 186-196, 2011. ISSN 1676-5680. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000287977200012 >.
- CHAKRABORTY, S. et al. **HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND ITS NATURE OF INFECTION: AN OVERVIEW. Asian J Pharm Clin Res, Vol 11, Issue 6, 2018, 12-16** 2018.
- CHEN, K. W. et al. Excellent analytical and clinical performance of a dry self-sampling device for human papillomavirus detection in an urban Chinese referral population. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 42, n. 12, p. 1839-1845, Dec 2016. ISSN 1341-8076. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000392945100029 >.
- CHEN, L. M. et al. Risk Factor Analysis of Persistent High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion After Loop Electrosurgical Excision Procedure Conization. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 23, n. 1, p. 24-27, Jan 2019. ISSN 1089-2591. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000454092300005 >.
- CHOU, H. H. et al. Self-sampling HPV test in women not undergoing Pap smear for more than 5 years and factors associated with under-screening in Taiwan. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 115, n. 12, p. 1089-1096, Dec 2016. ISSN 0929-6646. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000392929800009 >.

- CHRISTENSEN, N. D. HPV disease transmission protection and control. **Microbial Cell**, v. 3, n. 9, p. 476-490, Sep 2016. ISSN 2311-2638. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000384680500009 >.
- COHEN, P. A. et al. Cervical cancer. **Lancet**, v. 393, n. 10167, p. 169-182, Jan 2019. ISSN 0140-6736. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000455437100030 >.
- CÂNCER, I. V. O. **Anatomia do colo uterino com visão do órgão ampliada**. 2018.
- DA FONSECA, A. J. et al. Custo-efetividade das estratégias de prevenção primária e secundária do câncer de colo de útero para o Brasil. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica** Vol, v. 9, n. 31, 2013.
- DAHIYA, N. et al. Socio-Demographic, Reproductive and Clinical Profile of Women Diagnosed with Advanced Cervical Cancer in a Tertiary Care Institute of Delhi. **Journal of Obstetrics and Gynecology of India**, v. 67, n. 1, p. 53-60, Feb 2017. ISSN 0971-9202. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000394343000011 >.
- DARLIN, L. et al. Vaginal self-sampling without preservative for human papillomavirus testing shows good sensitivity. **Journal of Clinical Virology**, v. 56, n. 1, p. 52-56, Jan 2013. ISSN 1386-6532.
- DE ALBA, I. et al. Self-sampling for human papillomavirus in a community setting: Feasibility in Hispanic women. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 17, n. 8, p. 2163-2168, Aug 2008. ISSN 1055-9965. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000258800800046 >.
- DE JESUS, S. P. et al. A high prevalence of human papillomavirus 16 and 18 co-infections in cervical biopsies from southern Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 49, p. 220-223, 2018. ISSN 1517-8382. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000451915500029 >.
- DELIGEOROGLU, E., GIANNOULI, A., ATHANASOPOULOS, N., KAROUNTZOS, V., VATOPOULOU, A., DIMOPOULOS, K., & CREATSAS, G. HPV infection: immunological aspects and their utility in future therapy. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 2013., 2013. Available at: < <http://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.html?func=downloadInstallers&cat=download&> >.
- DOORBAR, J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. **Clinical Science**, v. 110, n. 5, p. 525-541, May 2006. ISSN 0143-5221. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000237555300002 >.
- _____. Host control of human papillomavirus infection and disease. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 47, p. 27-41, Feb 2018. ISSN 1521-6934. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000427214300004 >.
- DOORBAR, J. et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. **Reviews in Medical Virology**, v. 25, p. 2-23, Mar 2015. ISSN 1052-9276. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000350909100002 >.
- _____. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. **Vaccine**, v. 30, p. F55-F70, Nov 2012. ISSN 0264-410X. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000312974900007 >.
- EBISCH, R. M. F. et al. Triage of high-risk HPV positive women in cervical cancer screening. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 16, n. 10, p. 1073-1085, 2016. ISSN 1473-7140. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000385365600011 >.

EGAWA, N. et al. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. **Viruses-Basel**, v. 7, n. 7, p. 3863-3890, Jul 2015. ISSN 1999-4915. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000360353200028 >.

EGLI-GANY, D. et al. Human papillomavirus genotype distribution and socio-behavioural characteristics in women with cervical pre-cancer and cancer at the start of a human papillomavirus vaccination programme: the CIN3+plus study. **Bmc Cancer**, v. 19, Jan 2019. ISSN 1471-2407. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000457253500005 >.

ETHIER, K. A. et al. Adolescent women underestimate their susceptibility to sexually transmitted infections. **Sexually Transmitted Infections**, v. 79, n. 5, p. 408-411, Oct 2003. ISSN 1368-4973. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000186110900013 >.

EZECHI, O. C. et al. The burden, distribution and risk factors for cervical oncogenic human papilloma virus infection in HIV positive Nigerian women. **Virology Journal**, v. 11, Jan 2014. ISSN 1743-422X. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000330052800001 >.

FALL, N. S. et al. Feasibility, Acceptability, and Accuracy of Vaginal Self-Sampling for Screening Human Papillomavirus Types in Women from Rural Areas in Senegal. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 100, n. 6, p. 1552-1555, 2019. ISSN 0002-9637. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000476674600039 >.

FCECON, F. C. D. C. D. O. D. A. Dados estatísticos da Fundação CECON., 2017. Available at: < <http://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.html?func=downloadInstallers&cat=download&> >.

FERLAY, J. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **International Journal of Cancer**, v. 144, n. 8, p. 1941-1953, Apr 2019. ISSN 0020-7136. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000458824300016 >.

_____. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359-E386, Mar 2015. ISSN 0020-7136. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000346350500015 >.

FERRAZ, L. C.; SANTOS, A. E. D., M G. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos. *J Health Sci Inst.*, v. 30 (2), p.107-111. 2012. 2012. Available at: < <http://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.html?func=downloadInstallers&cat=download&> >.

FERRECCIO, C. et al. Baseline assessment of prevalence and geographical distribution of HPV types in Chile using self-collected vaginal samples. **Bmc Public Health**, v. 8, Feb 2008. ISSN 1471-2458. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000255175000001 >.

FINNEN, R. L. et al. Interactions between papillomavirus L1 and L2 capsid proteins. **Journal of Virology**, v. 77, n. 8, p. 4818-4826, Apr 2003. ISSN 0022-538X. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000181970200035 >.

FITZPATRICK, M. B. et al. Community-based self-collected human papillomavirus screening in rural Zimbabwe. **Bmc Public Health**, v. 19, May 2019. ISSN 1471-2458. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000469347500001 >.

FVS-AM, F. D. V. S. **Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Fundação de Vigilância Sanitária, Manaus ,Amazonas 2019.**

GADDUCCI, A. et al. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. **Gynecological Endocrinology**, v. 27, n. 8, p. 597-604, Aug 2011. ISSN 0951-3590. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000292336700016 >.

GHEIT, T. Mucosal and Cutaneous Human Papillomavirus Infections and Cancer Biology. **Frontiers in Oncology**, v. 9, May 2019. ISSN 2234-943X. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000467300000001 >.

GHITTONI, R. et al. Role of human papillomaviruses in carcinogenesis. **Ecancermedicalscience**, v. 9, Apr 2015. ISSN 1754-6605. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000360611700001 >.

GININDZA, T. G.; SARTORIUS, B. Projected cervical Cancer incidence in Swaziland using three methods and loca survey estimates. **Bmc Cancer**, v. 18, Jun 2018. ISSN 1471-2407. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000434460400001 >.

GOSPODAROWICZ, M.; BRIERLEY, J.; O'SULLIVAN, B. Principles of Cancer Staging for Clinical Obstetrics and Gynecology. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 29, n. 6, p. 767-775, Aug 2015. ISSN 1521-6934. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000360873100002 >.

GRAHAM, S. V. Keratinocyte Differentiation-Dependent Human Papillomavirus Gene Regulation. **Viruses-Basel**, v. 9, n. 9, p. 18, Sep 2017a. ISSN 1999-4915. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000411491600021 >.

_____. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. **Clinical Science**, v. 131, n. 17, p. 2201-2221, Sep 2017b. ISSN 0143-5221. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000407446000001 >.

GRAVITT, P. E. The known unknowns of HPV natural history. **Journal of Clinical Investigation**, v. 121, n. 12, p. 4593-4599, Dec 2011. ISSN 0021-9738. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000297599500006 >.

GRAVITT, P. E. et al. Improved amplification of genital human papillomaviruses. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, n. 1, p. 357-361, Jan 2000. ISSN 0095-1137. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000084689800064 >.

GROCHOT, R. M. et al. **Cervical cancer as a public health problem. Revista da AMRIGS, Porto Alegre, 62 (4): 407-413, out.-dez. 2018 2018.**

GUPTA, S.; KUMAR, P.; DAS, B. C. HPV: Molecular pathways and targets. **Current Problems in Cancer**, v. 42, n. 2, p. 161-174, Mar-Apr 2018. ISSN 0147-0272. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000435621600005 >.

GUPTA, S. et al. Self-Sampling for Human Papillomavirus Testing: Increased Cervical Cancer Screening Participation and Incorporation in International Screening Programs. **Frontiers in Public Health**, v. 6, Apr 2018. ISSN 2296-2565. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000431638700001 >.

GUPTA, S. M.; MANIA-PRAMANIK, J. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. **Journal of Biomedical Science**, v. 26, Apr 2019. ISSN 1021-7770. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000465483900001 >.

GUTIERREZ-XICOTENCATL, L. et al. Humoral Immune Response Against Human Papillomavirus as Source of Biomarkers for the Prediction and Detection of Cervical Cancer. **Viral Immunology**, v. 29, n. 2, p. 83-94, Mar 2016. ISSN 0882-8245. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000371868600003 >.

HEAD, K. J. et al. A retrospective and prospective look at strategies to increase adolescent HPV vaccine uptake in the United States. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 14, n. 7, p. 1626-1635, 2018. ISSN 2164-5515. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000452166800022 >.

HEBNER, C. M.; LAIMINS, L. A. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. **Reviews in Medical Virology**, v. 16, n. 2, p. 83-97, Mar-Apr 2006. ISSN 1052-9276. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000236399900004 >.

HERZOG, T. J.; HUH, W. K.; EINSTEIN, M. H. How does public policy impact cervical screening and vaccination strategies? **Gynecologic Oncology**, v. 119, n. 2, p. 175-180, Nov 2010. ISSN 0090-8258. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000283206300002 >.

HOCKEL, M.; BEHN, U. The Order of Cancer: A Theory of Malignant Progression by Inverse Morphogenesis. **Frontiers in Oncology**, v. 9, p. 9, May 2019. ISSN 2234-943X. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000469476900001 >.

HOLANDA, F. et al. Primary screening for cervical cancer through self sampling. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 95, n. 2, p. 179-184, Nov 2006. ISSN 0020-7292. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000242449700024 >.

HORVATH, C. A. J. et al. Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses: an overview. **Virology Journal**, v. 7, p. 7, Jan 2010. ISSN 1743-422X. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000275091500001 >.

HOSTE, G.; VOSSAERT, K. E. P., W. A. The Clinical Role of HPV Testing in Primary and Secondary Cervical Cancer Screening. *Obstet Gynecol Int*, v.2013, p.610373. 2013. 2013. Available at: <<http://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.html?func=downloadInstallers&cat=download&>>.

HUSAIN, R. S. A.; RAMAKRISHNAN, V. Global Variation of Human Papillomavirus Genotypes and Selected Genes Involved in Cervical Malignancies. **Annals of Global Health**, v. 81, n. 5, p. 675-683, Sep-Oct 2015. ISSN 2214-9996. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000373193900013 >.

IARC. **Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners`manual**, Edited by J.W Sellors and Sankaranarayanan/Chapter 1: An introduction to the anatomy of the uterine cervix . 2019.

IARC, I. A. F. R. O. C. IARC Handbooks of Cancer Prevention: Cervix Cancer Screening. Vol 10. Lyon: IARCPress., 2005. Available at: <<http://www-myendnoteweb.ez2.periodicos.capes.gov.br/EndNoteWeb.html?func=downloadInstallers&cat=download&>>.

IBGE, B. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/am/panorama>. 2019.

ILANGOVAN, K. et al. Acceptability and Feasibility of Human Papilloma Virus Self-Sampling for Cervical Cancer Screening. **Journal of Womens Health**, v. 25, n. 9, p. 944-951, Sep 2016. ISSN 1540-9996. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000384019000014 >.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2. ed. rev. ampl. atual. Rio de Janeiro 2016.**

_____. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de**

Janeiro: 2017a.

_____. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro 2017b.

_____. Parâmetros técnicos para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; Maria Beatriz Kneipp Dias; Caroline Madalena Ribeiro (organizadores). - Rio de Janeiro 2019.

INCA, B. PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO. Painel de Indicadores do Câncer do Colo de Útero. Rio de Janeiro. Rio de Janeiro: <<http://www2.inca.gov.br/>> 2017. 2018. Available at: <<http://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.html?func=downloadInstallers&cat=download&>> .

JAIN, R. et al. **Clinicopathological Presentation of Cervical Cancer in Bhopal. Department of Pathology, Gandhi Medical College, Bhopal, Madhya Pradesh, India 2019.**

JALILI, F. et al. Assessing the impact of mailing self-sampling kits for human papillomavirus testing to unscreened non-responder women in Manitoba. **Current Oncology**, v. 26, n. 3, p. 167-172, Jun 2019. ISSN 1198-0052. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000476643600026 > .

JESMIN, S. et al. **Prevalence of Cervical Intra Epithelial Neoplasia (CIN) among the Sexually Active Married Women by Colposcopy at Rajshahi Division. TAJ December 2018; Volume 31 Number-2 2018.**

KARJALAINEN, L. et al. Self-sampling in cervical cancer screening: comparison of a brush-based and a lavage-based cervicovaginal self-sampling device. **Bmc Cancer**, v. 16, p. 10, Mar 2016. ISSN 1471-2407. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000372088500004 > .

KITCHENER, H. C.; CASTLE, P. E.; COX, J. T. Achievements and limitations of cervical cytology screening. **Vaccine**, v. 24, p. 63-70, Aug 2006. ISSN 0264-410X. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000240470000009 > .

KOLIOPOULOS, G. et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 8, p. 123, 2017. ISSN 1469-493X. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000408828100009 > .

LAZCANO-PONCE, E. et al. Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): a community-based randomised controlled trial. **Lancet**, v. 378, n. 9806, p. 1868-1873, Nov 2011. ISSN 0140-6736. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000297695800031 > .

LEE, S. I.; ATRI, M. 2018 FIGO Staging System for Uterine Cervical Cancer: Enter Cross-sectional Imaging. **Radiology**, v. 292, n. 1, p. 15-24, Jul 2019. ISSN 0033-8419. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000472154500002 > .

LI, W. D. et al. Association of age and viral factors with high-risk HPV persistence: A retrospective follow-up study. **Gynecologic Oncology**, v. 154, n. 2, p. 345-353, Aug 2019. ISSN 0090-8258. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000478859300017 > .

LINDSTROM, A. K. et al. Cervical dysplasia in elderly women performing repeated self-sampling for HPV testing. **Plos One**, v. 13, n. 12, Dec 2018. ISSN 1932-6203. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000452212400061 >.

LIU, W. J. et al. Sequence close to the N-terminus of L2 protein is displayed on the surface of bovine papillomavirus type 1 virions. **Virology**, v. 227, n. 2, p. 474-483, Jan 1997. ISSN 0042-6822. Available at: < <Go to ISI>://WOS:A1997WD57200021 >.

LOBAO, W. M. et al. Low coverage of HPV vaccination in the national immunization programme in Brazil: Parental vaccine refusal or barriers in health-service based vaccine delivery? **Plos One**, v. 13, n. 11, Nov 2018. ISSN 1932-6203. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000449909200017 >.

LOBO, M. D. G. A.; ALMEIDA, M. M.; OLIVEIRA, F. B. M. **Uterine column cancer, HPV and Papanicolaou experiment: a reflection on women's knowledge. ReonFacema. 2018 Jan-Mar; 4(1):889-895 2018.**

LONGATTO, A. et al. Human papillomavirus testing as an optional screening tool in low-resource settings of Latin America: experience from the Latin American Screening study. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 16, n. 3, p. 955-962, May-Jun 2006. ISSN 1048-891X. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000238255300001 >.

LORENZI, A. T. et al. Self-collection for high-risk HPV detection in Brazilian women using the caFeHPV (TM) test. **Gynecologic Oncology**, v. 131, n. 1, p. 131-134, Oct 2013. ISSN 0090-8258. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000325842500027 >.

LU, X. F. et al. Immune Signature-Based Subtypes of Cervical Squamous Cell Carcinoma Tightly Associated with Human Papillomavirus Type 16 Expression, Molecular Features, and Clinical Outcome. **Neoplasia**, v. 21, n. 6, p. 591-601, Jun 2019. ISSN 1476-5586. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000468181900008 >.

MANOS, M. M. et al. USE OF POLYMERASE CHAIN-REACTION AMPLIFICATION FOR THE DETECTION OF GENITAL HUMAN PAPILLOMAVIRUSES. **Molecular Diagnostics of Human Cancer**, v. 7, p. 209-214, 1989. Available at: < <Go to ISI>://WOS:A1989BR19X00037 >.

MARIANI, L.; VENUTI, A. HPV vaccine: an overview of immune response, clinical protection, and new approaches for the future. **Journal of Translational Medicine**, v. 8, Oct 2010. ISSN 1479-5876. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000284473500001 >.

MARIANO, V. S. et al. A Low-Cost HPV Immunochromatographic Assay to Detect High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. **PLoS One**, v. 11, n. 10, p. e0164892, 2016. ISSN 1932-6203.

MATSUO, K. et al. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. **Gynecologic Oncology**, v. 152, n. 1, p. 87-93, Jan 2019. ISSN 0090-8258. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000456637000015 >.

MAZA, M. et al. Acceptability of self-sampling and human papillomavirus testing among non-attenders of cervical cancer screening programs in E1 Salvador. **Preventive Medicine**, v. 114, p. 149-155, Sep 2018. ISSN 0091-7435. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000440667800019 >.

MCBRIDE, A. A. Oncogenic human papillomaviruses. **Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences**, v. 372, n. 1732, Oct 2017. ISSN 0962-8436. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000410316600010 >.

MEYER, S. I.; FUGLSANG, K.; BLAAKAER, J. Cell-mediated immune response: a clinical review of the therapeutic potential of human papillomavirus vaccination. **Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica**, v. 93, n. 12, p. 1209-1218, Dec 2014. ISSN 0001-6349. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000344876200002 >.

MICALESSI, M. I. et al. Comparison of SPF10 real-time PCR and conventional PCR in combination with the INNO-LiPA HPV Genotyping Extra assay for the detection and typing of human papillomavirus in cervical samples. **Journal of Virological Methods**, v. 194, n. 1-2, p. 113-117, Dec 2013. ISSN 0166-0934. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000328521600018 >.

MIRZAI-KASHANI, E. et al. Detection of Human Papillomavirus in Chronic Cervicitis, Cervical Adenocarcinoma, Intraepithelial Neoplasia and Squamous Cell Carcinoma. **Jundishapur Journal of Microbiology**, v. 7, n. 5, p. 5, May 2014. ISSN 2008-3645. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000344549400007 >.

MODIBBO, F. et al. Randomized trial evaluating self-sampling for HPV DNA based tests for cervical cancer screening in Nigeria. **Infectious Agents and Cancer**, v. 12, Feb 2017. ISSN 1750-9378. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000397665900001 >.

MOLIJN, A. et al. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. **Journal of Clinical Virology**, v. 32, p. S43-S51, Mar 2005. ISSN 1386-6532. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000228272000006 >.

MORGAN, K. et al. Acceptability of Women Self-Sampling versus Clinician-Collected Samples for HPV DNA Testing: A Systematic Review. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 23, n. 3, p. 193-199, Jul 2019. ISSN 1089-2591. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000474336000003 >.

MS/INCA. **Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância (Conprev) Falando sobre câncer do colo do útero. – Rio de Janeiro 2002.**

NASCIMENTO, L. M. S. Diagnóstico Citológico e Molecular da Infecção pelo HPV em Mulheres do Município de Barcarena. Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Pará, 2010. 2010. Available at: < <http://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.html?func=downloadInstallers&cat=download&> >.

NUNES, R. A. L. et al. Innate immunity and HPV: friends or foes. **Clinics**, v. 73, 2018. ISSN 1807-5932. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000447865600022 >.

OGILVIE, G. S.; VAN NIEKERK, D.; KRAJDEN, M. Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: the HPV FOCAL randomized clinical trial (vol 320, pg 43, 2018). **Jama-Journal of the American Medical Association**, v. 320, n. 21, p. 2277-2277, Dec 2018. ISSN 0098-7484. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000452500600032 >.

OKUYAMA, N. C. M. et al. Involvement of CXCL12 Pathway in HPV-related Diseases. **Aims Medical Science**, v. 3, n. 4, p. 417-440, 2016. ISSN 2375-1576. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000390890700006 >.

ORTIZ, A. P. et al. Cross-sectional study of HPV-16 infection in a population-based subsample of Hispanic adults. **Bmj Open**, v. 4, n. 2, 2014. ISSN 2044-6055. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000334459100081 >.

PANKAJ, S. et al. Comparison of conventional Pap smear and liquid-based cytology: A study of cervical cancer screening at a tertiary care center in Bihar. **Indian Journal of Cancer**, v. 55, n. 1, p. 80-83, Jan-Mar 2018. ISSN 0019-509X. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000442949700015 >.

PATEL, C. et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? **Eurosurveillance**, v. 23, n. 41, p. 30-40, Oct 2018. ISSN 1560-7917. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000447032300005 >.

PIMPLE, S.; MISHRA, G.; SHASTRI, S. Global strategies for cervical cancer prevention. **Current Opinion in Obstetrics & Gynecology**, v. 28, n. 1, p. 4-10, Feb 2016. ISSN 1040-872X. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000369670300002 >.

PINTO, D. D.; FUZII, H. T.; QUARESMA, J. A. S. Prevalence of genital HPV infection in urban and rural women in the Eastern Brazilian Amazon. **Cadernos De Saude Publica**, v. 27, n. 4, p. 769-778, Apr 2011. ISSN 0102-311X. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000290867000016 >.

PIROG, E. C. et al. Carcinoma and other tumors of the cervix. **Blaustein`s Pathology of the Female Genital Tract**. pp 315-374. In: (Ed.), 2019.

POLMAN, N. J. et al. Experience with HPV self-sampling and clinician-based sampling in women attending routine cervical screening in the Netherlands. **Preventive Medicine**, v. 125, p. 5-11, Aug 2019. ISSN 0091-7435. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000471197200002 >.

_____. HPV-based cervical screening: Rationale, expectations and future perspectives of the new Dutch screening programme. **Preventive Medicine**, v. 119, p. 108-117, Feb 2019. ISSN 0091-7435. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000455729700018 >.

POP-BRASIL. **Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (POP-Brasil): Resultados preliminares – Associação Hospitalar Moinhos de Vento – Porto Alegre, 2017** 2017.

PRADHAN, R.; PANT, U.; ARYAL, B. **Efficiency of HPV DNA Test versus Pap Smear in the Screening of Cervical Cancer. Department of Obstetrics and Gynecology, Patan Academy of Health Sciences, Lalitpur, Nepal** 2018.

RAJARAM, S. et al. Evaluation of Biomarkers p16/Ki-67 in Cervical Cytology for Diagnosis of Cervical Intraepithelial Neoplasia. **Indian Journal of Gynecologic Oncology**, v. 17, n. 2, p. 7, Jun 2019. ISSN 2363-8397. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000468167500001 >.

RAMALHO, A. **Pesquisadores da USP criam técnica para tratar lesões no coo do útero/Blog do Assis Ramalho, Agência Brasil** 2016.

RAWAT, S. et al. High Incidence of Human Papillomavirus Types 16 and 18 in Cervical Carcinoma Patients in a Tertiary Care Unit, Jabalpur, MP, India. **Indian Journal of Gynecologic Oncology**, v. 17, n. 3, p. 7, Sep 2019. ISSN 2363-8397. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000477600800002 >.

ROSALES, C.; ROSALES, R. Prophylactic and Therapeutic Vaccines against Human Papillomavirus Infections. 2017. Available at: < <http://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.html?cat=download&func=downloadInstallers&> >.

ROSITCH, A. F. et al. Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: A literature review and meta-analysis. **International Journal of Cancer**, v. 133, n. 6, p. 1271-1285, Sep 2013. ISSN 0020-7136. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000321436300001 >.

RUBIO, I. et al. The N-terminal region of the human papillomavirus L2 protein contains overlapping binding sites for neutralizing, cross-neutralizing and non-neutralizing antibodies. **Virology**, v. 409, n. 2, p. 348-359, Jan 2011. ISSN 0042-6822. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000286366800022 >.

SAKAKIBARA, A. et al. Age-related survival disparity in stage IB and IIB cervical cancer patients. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 45, n. 3, p. 686-694, Mar 2019. ISSN 1341-8076. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000460180500025 >.

SALES, L. Caracterização da infecção por HPV em mulheres que realizam p exame de rastreio do câncer de colo de útero do município de Manaus. (Dissertação). Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Universidade Federal de Manaus, Manaus, 2015., 2015. Available at: < <http://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.html?func=downloadInstallers&cat=download&> >.

SANKARANARAYANAN, R.; BULDUKH, A. M.; RAJKUMAR, R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 79, n. 10, p. 954-962, 2001. ISSN 0042-9686. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000171738800008 >.

SANTOS, V. S. **Evolução do câncer de colo de útero. Alunos on line, 2019** 2019.

SASAGAWA, T.; TAKAGI, H.; MAKINODA, S. Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 18, n. 6, p. 807-815, Dec 2012. ISSN 1341-321X. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000312739400002 >.

SAVILLE, A. M. Cervical cancer prevention in Australia: Planning for the future. **Cancer Cytopathology**, v. 124, n. 4, p. 235-240, Apr 2016. ISSN 1934-662X. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000374338400004 >.

SAVILLE, M. et al. Self-collection for under-screened women in a National Cervical Screening Program: pilot study. **Current Oncology**, v. 25, n. 1, p. E27-E32, Feb 2018. ISSN 1198-0052. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000426398900005 >.

SCAGNOLARI, C. et al. Consolidation of molecular testing in clinical virology. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 15, n. 4, p. 387-400, Apr 2017. ISSN 1478-7210. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000396029200007 >.

SHEEL, A. et al. Human papillomavirus infection and biomarkers in sinonasal inverted papillomas: clinical significance and molecular mechanisms. **International Forum of Allergy & Rhinology**, v. 5, n. 8, p. 701-707, Aug 2015. ISSN 2042-6976. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000359053700006 >.

SCHIFFMAN, M.; CASTLE, P. E. The promise of global cervical-cancer prevention. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 20, p. 2101-2104, Nov 2005. ISSN 0028-4793. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000233288600001 >.

SCHIFFMAN, M. et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, Dec 2016. ISSN 2056-676X. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000397870300001 >.

SERRAVALLE, K. et al. Comparison of two techniques for HPV genotyping in women with high-grade squamous intraepithelial lesion. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 37, n. 2, p. 94-99 %@ 0100-7203, 2015.

SINGH, U. et al. Comparative study between liquid-based cytology & conventional Pap smear for cytological follow up of treated patients of cancer cervix. **Indian Journal of Medical Research**, v. 147, p. 263-267, Mar 2018. ISSN 0971-5916. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000436501200009 >.

SITARZ, K.; SZOSTEK, S. Food and Drug Administration - approved molecular methods for detecting human papillomavirus infection. **Ginekologia Polska**, v. 90, n. 2, p. 104-108, 2019. ISSN 0017-0011. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000460977400009 >.

SMALL, W. et al. Cervical Cancer: A Global Health Crisis. **Cancer**, v. 123, n. 13, p. 2404-2412, Jul 2017. ISSN 0008-543X. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000403469500007 >.

SO, K. A. et al. Risk factors of persistent HPV infection after treatment for high-grade squamous intraepithelial lesion. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 299, n. 1, p. 223-227, Jan 2019. ISSN 0932-0067. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000455452200026 >.

SOUZA, G. D. C. S. et al. **Papillomavirus human: viral biology and carcinogenesis. Revista FEMINA. Faculdade de Ciências Médicas – Belo Horizonte (MG), Brasil 2015.**

STANLEY, M. HPV - immune response to infection and vaccination *Infect Agent Cancer*, 5 (2010), p. 19. 2010. Available at: <<http://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.html?func=downloadInstallers&cat=download&>>.

STEINBACH, A.; RIEMER, A. B. Immune evasion mechanisms of human papillomavirus: An update. **International Journal of Cancer**, v. 142, n. 2, p. 224-229, Jan 2018. ISSN 0020-7136. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000415898500001 >.

SULIGOI, B. et al. Prevalence and incidence of external genital warts in a sample of Italian general female population. **Bmc Infectious Diseases**, v. 17, p. 8, Feb 2017. ISSN 1471-2334. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000397382600006 >.

SULTANA, F. et al. Home-based HPV self-sampling improves participation by never-screened and under-screened women: Results from a large randomized trial (iPap) in Australia. **International Journal of Cancer**, v. 139, n. 2, p. 281-290, Jul 2016. ISSN 0020-7136. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000378417500004 >.

TAKLA, A. et al. Background paper for the recommendation of HPV vaccination for boys in Germany. **Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz**, v. 61, n. 9, p. 1170-1186, Sep 2018. ISSN 1436-9990. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000443425700017 >.

TAMALET, C. et al. Genotyping and follow-up of HR-HPV types detected by self-sampling in women from low socioeconomic groups not participating in regular cervical cancer screening in France. **Journal of Clinical Virology**, v. 78, p. 102-107, May 2016. ISSN 1386-6532. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000374480000022 >.

TJALMA, W. A. A. Diagnostic performance of dual-staining cytology for cervical cancer screening: A systematic literature review. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 210, p. 275-280, Mar 2017. ISSN 0301-2115. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000401878500045 >.

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**, v. 13, n. 7, Jul 2018. ISSN 1932-6203. Available at: <<Go to ISI>://WOS:000439429200033 >.

TSU, V. D. et al. Opportunities and challenges for introducing HPV testing for cervical cancer screening in sub-Saharan Africa. **Preventive Medicine**, v. 114, p. 205-208, Sep 2018. ISSN 0091-7435. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000440667800027 >.

VACCARELLA, S. et al. Cervical cancer in Africa, Latin America and the Caribbean and Asia: Regional inequalities and changing trends. **International Journal of Cancer**, v. 141, n. 10, p. 1997-2001, Nov 2017. ISSN 0020-7136. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000411057400007 >.

VALE, D. B. et al. Stage and histology of cervical cancer in women under 25 years old. **Journal of Gynecologic Oncology**, v. 30, n. 4, p. 8, Jul 2019. ISSN 2005-0380. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000469378600005 >.

VANNI, T. et al. Economic evaluation of strategies for managing women with equivocal cytological results in Brazil. **International Journal of Cancer**, v. 129, n. 3, p. 671-679, Aug 2011. ISSN 0020-7136. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000291606000016 >.

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**, v. 36, n. 7, p. 5399-5405, Jul 2015. ISSN 1010-4283. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000359569000065 >.

VIANA, J. N. et al. **Social determinants of health and secondary prevention of cervical cancer in the State of Amazonas, Brazil 2019.**

VILLA, L. L. HPV prophylactic vaccination: The first years and what to expect from now. **Cancer Letters**, v. 305, n. 2, p. 106-112, Jun 2011. ISSN 0304-3835. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000291081700003 >.

VIVIANO, M. et al. Self-sampling to improve cervical cancer screening coverage in Switzerland: a randomised controlled trial. **British Journal of Cancer**, v. 116, n. 11, p. 1382-1388, May 2017. ISSN 0007-0920. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000402044800002 >.

VOLPATO, L. K. et al. Association between Hormonal Contraception and Injuries Induced by Human Papillomavirus in the Uterine Cervix. **Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetricia**, v. 40, n. 4, p. 196-202, Apr 2018. ISSN 0100-7203. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000432224600005 >.

WARZECHA, D. et al. Sex education in Poland - a cross-sectional study evaluating over twenty thousand polish women's knowledge of reproductive health issues and contraceptive methods. **Bmc Public Health**, v. 19, p. 8, Jun 2019. ISSN 1471-2458. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000470117600010 >.

WENDLAND, E. M. et al. POP-Brazil study protocol: a nationwide cross-sectional evaluation of the prevalence and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Brazil. **Bmj Open**, v. 8, n. 6, Jun 2018. ISSN 2044-6055. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000435567900075 >.

WHO, W. H. O. A. I. A. F. R. O. C. Cervical cancer-estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Accessed January 20, 2015., 2015. Available at: < <http://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.html?func=downloadInstallers&cat=download&> >.

_____. Cervical cancer-estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Accessed July 25, 2019., 2018. Available at: < <http://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.html?func=downloadInstallers&cat=download&> >.

WIPPERMAN, J.; NEIL, T.; WILLIAMS, T. Cervical Cancer: Evaluation and Management. **American Family Physician**, v. 97, n. 7, p. 449-454, Apr 2018. ISSN 0002-838X. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000432103900005 >.

WONG, E. L. Y. et al. y Can Human Papillomavirus DNA Self-sampling be an Acceptable and Reliable Option for Cervical Cancer Screening in Female Sex Workers? **Cancer Nursing**, v. 41, n. 1, p. 45-52, Jan-Feb 2018. ISSN 0162-220X. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000418460900011 >.

YOUSSEF, M. A. et al. Prevalence of human papilloma virus (HPV) and its genotypes in cervical specimens of Egyptian women by linear array HPV genotyping test. **Infectious Agents and Cancer**, v. 11, Feb 2016. ISSN 1750-9378. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000370134900001 >.

ZHANG, S. K. et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual staining in the detection of cervical precancer and cancer in China. **Cancer Epidemiology**, v. 59, p. 123-128, Apr 2019. ISSN 1877-7821. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000462487700017 >.

ZHAO, F. H. et al. An Evaluation of Novel, Lower-Cost Molecular Screening Tests for Human Papillomavirus in Rural China. **Cancer Prevention Research**, v. 6, n. 9, p. 938-948, Sep 2013. ISSN 1940-6207. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000324171000007 >.

_____. A multi-center survey of age of sexual debut and sexual behavior in Chinese women: Suggestions for optimal age of human papillomavirus vaccination in China. **Cancer Epidemiology**, v. 36, n. 4, p. 384-390, Aug 2012. ISSN 1877-7821. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000307216700020 >.

ZHAO, G. D. et al. Comparison of CerviHPV and Hybrid Capture 2 HPV tests for detection of high-risk HPV infection in cervical swab specimens. **Diagnostic Cytopathology**, v. 47, n. 5, p. 439-444, May 2019. ISSN 8755-1039. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000467995400013 >.

ZHU, M. H. et al. Factors that influence persistence or recurrence of high-grade squamous intraepithelial lesion with positive margins after the loop electrosurgical excision procedure: a retrospective study. **Bmc Cancer**, v. 15, Oct 2015. ISSN 1471-2407. Available at: < <Go to ISI>://WOS:000363104300003 >.

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Nós, Kátia Luz Torres Silva, Alysson Bastos Sena e Mônica Bandeira de Melo, pesquisadores da Fundação Centro de Controle em Oncologia – FCECON convidamos a senhora para participar do estudo intitulado **“ANÁLISE DE TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS PARA RASTREIO DE LESÕES PRECURSORAS E DE CÂNCER CERVICAL”** que trarão informações sobre o benefício da técnica em que a própria mulher coleta o seu material de colo de útero (autocoleta) para investigar lesões de colo de útero e da presença de HPV em pacientes com lesões de alto grau (NIC 2 E NIC 3) ou câncer cervical.

- a) O objetivo principal desse estudo é analisar a técnica de autocoleta para uso na prevenção do câncer cervical em pacientes que possuem biópsia (resultado histológico) positiva para lesões de alto grau (HSIL) ou de câncer cervical.
- b) Caso a senhora participe da pesquisa será necessário responder a umas perguntas que serão feitas por um membro da equipe deste estudo, também será necessária sua permissão para que os pesquisadores acessem o seu prontuário para buscar informações sobre os dados médicos do seu caso. 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. Os testes serão 2 (dois) tipos de exames especializados para pesquisa do tipo de HPV e um de detecção de indicador de alteração na célula. Os resultados destes testes serão disponibilizados a senhora e ao seu médico.
- c) A escolha de participar deste estudo depende de sua vontade. Qualquer que seja a sua decisão, isso não irá afetar a qualidade de seu tratamento. Se a senhora não quiser participar deste estudo, não haverá nenhum problema para seu tratamento e nem para a relação com seu médico. Caso a senhora decidir depois sair do estudo, poderá deixar o estudo a qualquer momento, bastando informar a seu médico.
- d) A pesquisa oferece riscos mínimos e são relativos ao acesso de dados pessoais da paciente. 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 em ambiente ambulatorial (em local reservado) não oferecendo riscos específicos, não irá provocar dor, sendo apenas um pequeno desconforto (semelhante à aplicação de creme vaginal).
- e) Os benefícios gerados nessa pesquisa consistem no aumento do conhecimento a respeito de alternativas de como detectar as lesões que antecedem o câncer ou o próprio câncer de colo de útero mais precocemente aumentando a chance de prevenção desta doença.
- f) Todos os voluntários participantes deste trabalho terão suas identidades preservadas e todo e qualquer resultado da pesquisa será publicado em anonimato de vossa participação.
- g) A senhora não terá despesas pessoais em qualquer fase do estudo e também não haverá pagamento relacionado à sua participação. Este estudo não envolve avaliação de novos medicamentos nem

nada que possa comprometer a sua saúde, no entanto, os pesquisadores se responsabilizarão por prestar assistência integral a senhora no que se refere a qualquer efeito relacionado à pesquisa e que provoque eventual necessidade de indenização.

- h) Os pesquisadores Alysson Bastos Sena e Kátia Luz Torres Silva (número disponível para contato: 92-36554761) responsáveis pelo projeto estarão disponíveis nesse número de telefone ou no terceiro andar da Fundação Centro de Controle de Oncologia – FCECON, 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 2 - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DO PACIENTE
ANÁLISE DE TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS PARA RASTREIO DE LESÕES PRECURSORAS E DE
CÂNCER CERVICAL

Identificação no Projeto _____

Dados do estudo

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

Dados Relacionados à identificação do Indivíduo

3. Iniciais da paciente: _____ 4. Número do prontuário: _____
5. Data de Nascimento: ____/____/____ 6. Município de Nascimento: _____ 7. Estado: _____
8. Endereço para contato: _____ 9. Município: _____
10. Telefone (resid): _____ 11. Celular: _____
12. Identificação do Facebook: _____ 13. Identificação no Instagram: _____
14. Telefone de outra pessoa para contato: _____
15. Raça (auto denominada): () Branca () Parda () Negra () Indígena () Oriental
16. Estado civil: () Solteira () Casada () Viúva () União estável () Divorciada () Desquitada

Dados Sociodemográficos

17. Escolaridade: () Analfabeto () Fundamental incompleto () Fundamental completo
() Médio incompleto () Médio completo () Superior incompleto () Superior completo () Pós-graduação
18. Ocupação: _____
19. Renda familiar: () sem renda () 1 salário mínimo () 2 –3 salários mínimos () ≥ 4 salários mínimos
() Bolsa família

Dados comportamentais e de risco

20. Com qual idade iniciou a atividade sexual: _____
21. Faz uso de camisinha na relação sexual: () Nunca () às vezes () Sempre
22. Usa ou usou algum método anticoncepcional (exceto camisinha)? () Sim () Não
() Pílula (anticoncepcional oral) () Anticoncepcional injetável () Dispositivo intrauterino (DIU) () Tabela
() Coito interrompido () Outro Especificar: _____ Quanto tempo? _____
23. Número de parceiros sexuais em um ano: _____
24. Quantos parceiros sexuais já teve ao longo de sua vida: _____
25. Número de filhos (paridade): _____ () Normal () Cesária 26. Idade do primeiro parto: _____
27. Teve algum aborto: () Sim () Não 28. Quantos: _____

Dados epidemiológicos

29. Já é menopausada? () Sim () Não 30. Se sim, há quanto tempo? _____
31. Qual foi a data da sua última menstruação? ____/____/_____

32. Já apresentou doenças sexualmente transmissíveis: () Sim () Não () Não sabe

33. Se sim, qual (is): _____.

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

Verruga? () Sim () Não () Não sabe

Ferida vaginal? () Sim () Não () Não sabe

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

() Não () Sim Qual a relação de parentesco? _____

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

() Não () Sim Qual tipo? _____

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

38. Se sim, por quanto tempo? _____ 39. Qual a quantidade e frequência? _____

40. 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

41. Se nunca, quais os motivos pelos quais não realizou o exame? () Inibição () Medo () Falta de tempo

() Dificuldade de acesso () Outros Especificar: _____

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

() Não () Sim Quais? _____ Data ____/____/____

Quanto ao resultado do último exame histopatológico:

43. Em qual unidade fez a coleta da biópsia (exame colposcópico): _____

44. Data da biópsia: ____/____/____

45. Data do laudo: ____/____/____

46. Qual o resultado? _____

47. Tipo Histológico (indicado no laudo anatomopatológico): _____

Dados Clínicos e Tratamento

48. Qual a conduta empregada?

() acompanhamento () tratamento cirúrgico. Se sim, que tipo de cirurgia _____

() quimioterapia () radioterapia () outros (especificar): _____

49. No caso de câncer cervical: Estadiamento FIGO : _____

Satisfação com a autocoleta

50. Este dispositivo de autocoleta é fácil de usar: () Sim () Não

51. A senhora sentiu dor? () sim () não

52. Sentiu constrangimento ao realizar o teste? () sim () não

53. Sentiu desconforto ao realizar o teste? () sim () não

54. A senhora recomendaria este método de coleta para teste de triagem? () sim () não

55. O pesquisador deverá indicar o dispositivo que foi aleatorizado à participante: () Coari () Self Cervix

ESTE TESTE É SOMENTE PARA SEU USO PESSOAL
COM ESSE DISPOSITIVO VOCÊ MESMA PODE COLETAR SEU PREVENTIVO COM
SEGURANÇA E FÁCIL

INSTRUÇÕES PARA AUTOCOLETA COM SELFCERVIX®

O coletor SelfCervix (Biosciences) serve para a mulher coletar sua própria amostra de colo de útero e vagina. Este coletor é muito parecido com um aplicador de creme vaginal ou de absorvente interno, é muito fácil de usar.



Modo de usar:

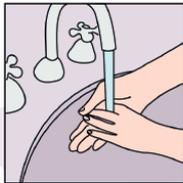
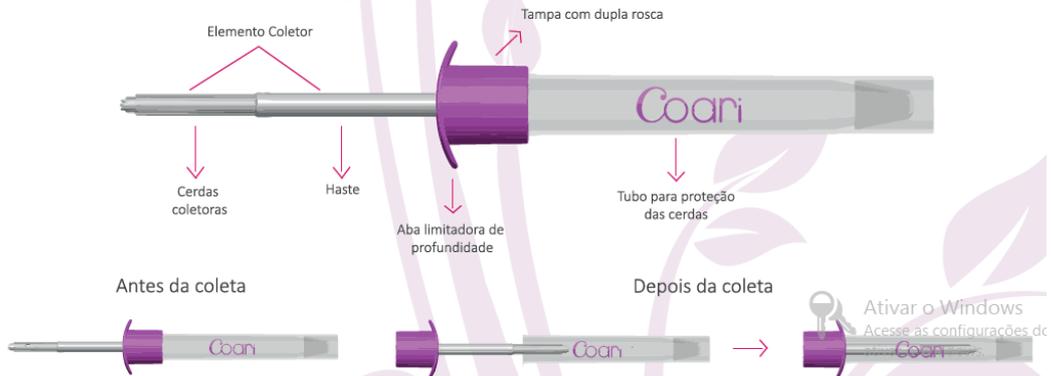
1. Lave as mãos.
2. Retire o coletor da embalagem plástica.
3. Fique de pé com uma das pernas levantadas. Com uma das mãos, abra os lábios vaginais.
4. Com a outra mão, segure o coletor com o dedo indicador no êmbolo, e introduza no interior da vagina até o fundo, até encontrar resistência.
5. Aperte o êmbolo 5x vezes.
6. Retire o coletor da vagina.
7. Coloque novamente na embalagem plástica
8. Entregue o coletor para o membro da pesquisa que está lhe acompanhando.
9. Lave as mãos.

INSTRUÇÕES DE USO DO DISPOSITIVO DE AUTOCOLETA COARI (KOLPLAST®)

Coari
Dispositivo para Auto Coleta

Instruções de uso

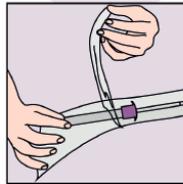
Você tem em mãos o **Coari**, dispositivo para auto coleta da Kolplast. Leia as instruções abaixo com atenção ou siga as orientações prestadas pelo profissional de saúde.



Passo 1
Higienize as mãos.



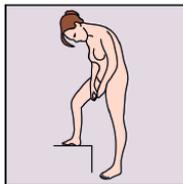
Passo 2
Abra a embalagem, conforme a ilustração.



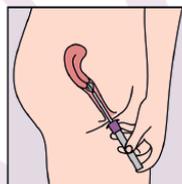
Passo 3
Retire o dispositivo da embalagem, conforme a ilustração.



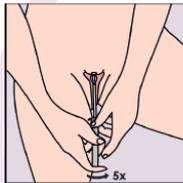
Passo 4
Segure o tubo, sem tocar nas cerdas coletoras.



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



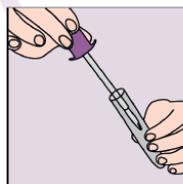
Passo 6
Insira as cerdas coletoras na vagina, não ultrapassando a aba limitadora de profundidade.



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



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



Passo 8
Introduza cuidadosamente as cerdas no tubo e rosqueie até o fechamento firme e completo do conjunto tubo-haste.



Passo 9
Entregue o **Coari** conforme as orientações recebidas.

APÊNDICE 4- APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



FUNDAÇÃO CENTRO DE
CONTROLE DE ONCOLOGIA
DO AMAZONAS - FCECON



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: VALIDAÇÃO DE TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS PARA RASTREIO DE LESÕES PRECURSORAS E DE CÂNCER INVASIVO DE COLO DE ÚTERO

Pesquisador: Kátia Luz Torres Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 70030617.8.0000.0004

Instituição Proponente: Diretoria de Ensino e Pesquisa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.291.689

Apresentação do Projeto:

Trata-se de segunda apresentação de projeto que necessitou de ajuste de algumas pendências. Transcreve-se a apresentação do primeiro parecer emitido:

"Trata-se de um estudo transversal descritivo analítico que visa validar tecnologias alternativas para o rastreio de lesões precursoras e de câncer invasivo de colo de útero. As tecnologias alternativas baseiam-se em autocoleta de material cervical e testes moleculares para HPV, além de um teste de detecção de proteína originária de vírus HPV de alto risco. Serão utilizados dois kits de autocoleta de material cervical. A escolha de qual dispositivo cada mulher irá receber será randomizada por sorteio.

A população estudada deverá incluir mulheres com diagnóstico histopatológico compatível com NIC2+ (isto é, lesões NIC2 ou mais avançadas incluindo NIC3 e câncer invasor), que se apresentarem para tratamento na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON), durante o período do estudo.

Apresentou-se estimativa amostral baseada no número de mulheres atendidas anualmente na FCECON já com diagnóstico de NIC2+, prevendo-se também percentuais de não-adesão e impossibilidade de inclusão.

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



FUNDAÇÃO CENTRO DE
CONTROLE DE ONCOLOGIA
DO AMAZONAS - FCECON



Continuação do Parecer: 2.291.689

Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_institucional.pdf	20/06/2017 12:39:37	Kátia Luz Torres Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANUENCIA_LABORAT.pdf	20/06/2017 12:38:47	Kátia Luz Torres Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANUENCIA_AMBULAT.pdf	20/06/2017 12:38:30	Kátia Luz Torres Silva	Aceito
Declaração do Patrocinador	KOLPLAST.pdf	20/06/2017 12:37:09	Kátia Luz Torres Silva	Aceito
Declaração do Patrocinador	REUNIDOS.pdf	20/06/2017 12:36:53	Kátia Luz Torres Silva	Aceito
Declaração do Patrocinador	ZIEL.pdf	20/06/2017 12:36:42	Kátia Luz Torres Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_Alysson_CEP_30_05_17.pdf	20/06/2017 12:33:56	Kátia Luz Torres Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Alysson.docx	20/06/2017 12:32:33	Kátia Luz Torres Silva	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	20/06/2017 12:24:31	Kátia Luz Torres Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 22 de Setembro de 2017

Assinado por:
Paulo José Benevides dos Santos
(Coordenador)

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

ANEXO 1 – DECLARAÇÃO DE PARCERIA ZIEL BIOSCIENCES

DECLARAÇÃO DE PARCERIA

Declaramos para os devidos fins que a empresa Ziel Biosciences será parceira na realização do estudo "Validação de tecnologias alternativas para rastreio de lesões precursoras e de câncer invasivo de colo de útero" no sentido de fornecer 120 dispositivos de autocoleta SelfCervix® (Ziel Biosciences) e metade dos insumos para detecção da expressão da proteína E6 (kits ONCOE6).

Atenciosamente

Porto Alegre, 24 de Abril de 2017



Daniella Baumann Comello

ANEXO 2 – DECLARAÇÃO DE PARCERIA KOLPLAST

DECLARAÇÃO DE PARCERIA

Declaramos para os devidos fins que a empresa KOLPLAST CI LTDA será parceira na realização do estudo **"Validação de tecnologias alternativas para rastreamento de lesões precursoras e de câncer invasivo de colo de útero"** no sentido de fornecer 120 dispositivos de autocoleta Coari® (Kolplast) e insumos no valor de R\$ 1.500,00 para detecção da expressão da proteína E6 (kits ONCOE6).

Atenciosamente

São Paulo, 03 de Maio de 2017


Benedito RRPold
CEO | General Manager