

**UNIVERSIDADE ESTADUAL
PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

**UNIVERSIDADE
FEDERAL DO
AMAZONAS**

Hilka Flávia Barra do Espírito Santo Alves Pereira

**Autocoleta e teste de DNA HPV como método de
rastreamento em Mulheres Privadas de Liberdade no
Amazonas**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutora em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho.
Coorientadora: Profa. Dra. Kátia Luz Torres Silva.

**Botucatu
2021**

Hilka Flávia Barra do Espírito Santo Alves Pereira

Autocoleta e teste de DNA HPV como método de
rastreamento em Mulheres Privadas de Liberdade no
Amazonas

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutora em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho.
Coorientadora: Profa. Dra. Kátia Luz Torres Silva.

Botucatu

2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Pereira, Hilka Flávia Barra do Espírito Santo Alves.
Autocoleta e teste de DNA HPV como método de rastreamento
em mulheres privadas de liberdade no Amazonas / Hilka Flávia
Barra do Espírito Santo Alves Pereira. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio
de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Agnaldo Lopes da Silva Filho
Coorientador: Kátia Luz Torres Silva
Capes: 40101150

1. Papillomaviridae. 2. DNA - Análise. 3. Prisões.
4. Prisioneiras. 5. Testes de DNA para Papilomavírus humano.
6. Programas de rastreamento.

Palavras-chave: Autocoleta; HPV; Rastreio; Sistema
carcerário.

Hilka Flávia Barra do Espírito Santo Alves Pereira

Autocoleta e teste de DNA HPV como método de rastreamento em Mulheres Privadas de Liberdade no Amazonas

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho

Comissão examinadora

Prof. Dr. Nome completo
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Prof. Dr. Nome completo
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Prof. Dr. Nome completo
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Prof. Dr. Nome completo
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Botucatu, 15 de dezembro de 2021

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, mas também aos meus pais, que me ensinaram e nutriram-me de ensinamentos de vida, me tornando o ser humano que sou. Dedico este estudo aos meus irmãos, companheiros de caminhada, aos meus sobrinhos – meus primeiros amores –, ao meu companheiro de vida, Roberto, à minha eterna princesa, Bárbara – a razão de tudo na minha vida – e, ainda, aos meus grandes amores, Lucas, Luiza, Beatriz e Junior, por me alimentarem de amor todos os dias.

Agradeço primeiramente a Deus, pela oportunidade da vida e de minha saúde.

O Senhor é o meu pastor, nada me faltará. Em verdes pastagens me faz repousar e me conduz a águas tranquilas; restaura-me o vigor. Guia-me nas veredas da justiça por amor do seu nome. Mesmo quando eu andar por um vale de trevas e morte, não temerei perigo algum, pois tu estás comigo; a tua vara e o teu cajado me protegem. Preparas um banquete para mim à vista dos meus inimigos. Tu me honras, ungindo a minha cabeça com óleo e fazendo transbordar o meu cálice. Sei que a bondade e a fidelidade me acompanharão todos os dias da minha vida, e voltarei à casa do Senhor enquanto eu viver (Salmo 23).

“A gratidão é a mãe de todos os sentimentos” – como diz Lair Ribeiro –, então, hoje, meu maior sentimento é por tudo que vivi. Foi um longo caminho: teve dores, alegrias, companheirismo, desespero e ansiedade, mas, acima de tudo, coragem e determinação. Isso porque foram várias as dificuldades enfrentadas: em parte devido às condições de uma pessoa residente na região norte – em especial no Estado do Amazonas –, em parte por conta de uma Universidade centenária que tem buscado, bravamente, melhorar a qualificação de seus professores.

Contudo, meu sonho se realizou, apesar de parecer, inicialmente, algo tão distante. Assim, chegar até aqui me faz refletir e lembrar de todos que participaram dessa jornada, como por exemplo, meus colegas do DINTER.

Preciso falar da importância dos meus colegas, Patrícia Leite Brito, Quelly França Shiave, Francilene Ferreira Xavier, Bruno Monção Paolino, Carlos Henrique Esteves Freira, Maria Raika Guimarães, Alexandre Miralha, Kleber Prado Liberal Rodrigues, Michel Tavares e Deomara Damasceno. Somos um grupo heterogêneo e, ao mesmo tempo, homogêneo. Melhor dizendo: somos uma família, e como tal, somos unidos e invencíveis. Chego hoje, aqui, com muita alegria, mas acima de tudo, com muita gratidão a essa família chamada DINTER, que nos impulsiona diariamente a continuar na luta, deixando nenhum soldado à beira do caminho: “todos somos vencedores e chegaremos ao final, pois diante de um obstáculo, você muda a direção, mas não o objetivo” – como dizia Zig Zigar.

Reconheço que tenho uma responsabilidade imensa em representar meus colegas. Espero conseguir fazê-lo à altura de seus sonhos e, mais que tudo, de sua coragem. Minha gratidão eterna a vocês: somos como uma corrente em que cada elo

forma sua força, estamos juntos sempre e tenham a certeza de que a força de vocês me trouxe até aqui. O meu muito obrigada!

Agradeço aos meus pais, pelos ensinamentos e amor recebido, os quais me tornaram o que eu sou hoje.

Gratidão à pessoa do Dr. Ricardo Peres da Costa, Dra. Alyne Elisa Taumaturgo Botelho, Desembargador Sabino da Silva Marques, Suely Borges, Maria do Socorro P. de Souza, Paulo Sergio Cordeiro Oliveira, Ione Teixeira Filgueiras e Dra. Mary Francoise das Neves Nascimento, pelo apoio à realização desta pesquisa.

Meu agradecimento especial para os alunos da iniciação científica, que foram primordiais para a realização do estudo, desbravando esse mundo do cárcere com coragem, determinação e responsabilidade ao meu lado.

Agradeço especialmente à Thaís Cristina Fonseca da Silva e Gabriel Pacifico Seabra Nunes, que me incentivaram, me apoiaram e, acima de tudo, pelo carinho que recebi de vocês nos momentos mais difíceis, que embora não tenham sido poucos, foram determinantes para o crescimento.

Agradeço aos meus irmãos, Flávia, Junior e Neto, que sempre me apoiaram ao longo da minha jornada.

Aos meus sobrinhos – que os tenho como filhos: são meus tesouros e sempre me incentivam.

Sou grata ao Caio César de Oliveira Freitas, estatístico, que se mostrou incansável para as muitas demandas e dúvidas que tive durante o desenvolvimento desta pesquisa.

Agradeço às colegas, Zeliene Shoji e Monica Bandeira de Melo, que verdadeiramente embarcaram comigo na realização do trabalho.

Sou também grata à coorientadora, Profa. Dra. Kátia Luz Torres Silva, que sempre me direcionou uma palavra de entusiasmo ao longo do caminho.

Ao meu orientador e amigo, Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho, por sempre ter conduzido com alegria e confiança este estudo, para que tudo funcionasse com alegria e ética.

À Profa. Dra. Débora Cristina Damasceno, que simplesmente colocou todos os alunos do DINTER no colo, acreditando que seríamos capazes. Ela sempre tinha uma palavra de ensinamento, estímulo e carinho nos momentos mais difíceis.

Ao meu amigo, Josiel de Aquino Martins, pela ajuda, disponibilidade e amizade na digitação e formatação da minha Tese.

Agradeço à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp), do Campus de Botucatu, bem como aos seus professores, pela oportunidade de aprendizado.

Aos funcionários da Secção de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu, em especial à Sra. Solange Sako Cagliari, pela ajuda de sempre.

Aos funcionários da Biblioteca da Unesp, pela ajuda nas referências bibliográficas.

Agradeço à Universidade Federal do Amazonas (UFAM), na busca da qualificação dos seus docentes, em especial à Profa. Dra. Selma Suely Baçal de Oliveira, Pró-Reitora de Pós-Graduação da UFAM, que se mostrou incansável na busca da parceria com a Unesp.

À Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCEcon), pela logística de atendimento da população carcerária.

Ao Tribunal de Justiça do Amazonas (TJAM), especialmente à Vara de Execução Penal (VEMEPA), pelo patrocínio da análise das amostras autocoletadas, nas pessoas da Dra. Sabrina Cumba Ferreira, Dr. Rômulo Garcia Barros Silva, Eulinete Melo Silva Tribuzy e Dr. Glen Hudson Paulain Machado.

Ao Conselho Nacional de Justiça (CNJ), na pessoa do Dr. Ricardo Peres da Costa, pelo apoio ao estudo.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM), pelo financiamento através do Projeto Universal para a realização das propedêuticas realizadas nesta pesquisa.

Sou grata à empresa Kolplast, pela doação dos dispositivos de autocoleta Coari® para a realização do estudo.

Agradeço ao laboratório Biogenetics, pela realização das análises das amostras autocoletadas – sem custo para o estudo.

Ao Centro de Procedimentos Diagnóstico do Amazonas (CPDA), pela realização do exame de imunocitoquímica.

Ao Laboratório de Anatomia Patológica e Citopatologia do Amazonas (LAPAC), pela realização da colpocitologia em meio líquido.

Ao laboratório do Instituto de Pesquisa em Oncologia Ginecológica (IPOG), pela realização dos exames de teste DNA-HPV.

À Secretaria de Estado de Administração Penitenciária (SEAP), pelo apoio logístico na realização do estudo.

Agradeço ao meu amor e companheiro de vida, Roberto, que se manteve firme quando eu balançava, me incentivando para seguir.

À minha filha, Bárbara, que é a razão da minha vida. Dedico meu doutorado a ela, para que consiga entender que a vida é feita de sonhos, que não podemos desistir nunca, mesmo quando tudo parece que não vai dar certo, e que quando temos amor e verdade no coração, tudo pode ser mais fácil.

Agradeço ao meu doutorado, pois foi ele que, no momento mais difícil que tive que enfrentar, me salvou do desespero, e do medo que tive quando fiquei internada em estado grave com Covid-19. Eu mergulhei no doutorado para me salvar de tudo que vivemos nos últimos anos, em especial no mês em que fiquei doente: estudava, lia os artigos no hospital para esquecer aquilo que eu estava vivendo e, desta forma, sobrevivi à pandemia, bem como tudo aquilo que ela nos trouxe. Chego, hoje, grata pela vida e por tudo que eu vivi, pois sou fruto disso.

Agradeço à banca, que foi essencial para o crescimento do meu estudo: minha gratidão eterna pela disponibilidade e ajuda.

Por fim, agradeço às Mulheres Privadas de Liberdade (MPL), pela oportunidade de conhecer a vida por trás das grades e perceber que eu precisava me desnudar do preconceito. Com isso, entendi que vocês são seres humanos que não tiveram oportunidades de fazer a diferença. É necessário ter um olhar de humanização sobre essa população, a fim de que ocorra uma verdadeira reabilitação.

“Determinação e coragem são fatores decisivos para o sucesso. Se estamos possuídos por uma inabalável determinação, conseguiremos superá-los. Independentemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho”.

(Dalai Lama)

RESUMO

PEREIRA, Hilka Flávia Barra do Espírito Santo Alves. **Autocoleta e teste de DNA HPV como método de rastreamento em Mulheres Privadas de Liberdade no Amazonas**. 2021. 77 f. Tese (Doutorado em Tocoginecologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2021.

As Mulheres Privadas de Liberdade (MPL) apresentam múltiplos fatores de risco para a presença de Papilomavírus Humano (HPV) cervical, oral e anal, sendo que a autocoleta pode ser uma alternativa para o rastreio. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi analisar o rastreio de HPV através da pesquisa por testes moleculares na topografia cérvico-vaginal a partir de autocoleta de MPL no estado do Amazonas, e os casos positivos foram coletadas amostras de cavidade oral e anal. Trata-se de um estudo observacional, transversal, descritivo e analítico de prevalência do diagnóstico de infecção por HPV, do qual participaram 268 MPL no estado do Amazonas, sendo estas submetidas à autocoleta por meio da utilização do dispositivo Coari® e detecção pelo Teste Cobas® 4800 HPV CTNG (Roche®). As participantes com HPV detectável foram submetidas à colpocitologia de meio líquido, imunocitoquímica através da superexpressão da proteína p16^{INK4a}, colposcopia e biópsia, quando indicado com análise histopatológica. Além disso os casos positivos cérvico-vaginal foram submetidas à autocoleta para as cavidades oral e anal, com análise pelo teste HPV 40™. O HPV foi detectado em 66 (24,6%) das mulheres, sendo encontrado o HPV 16 em 12 (4,5%) delas, HPV 18 em três (1,1%) e outros tipos de HPV de alto risco em 51 (19%); resultados inconclusivos totalizaram 21 (7,8%) e negativos em 181 (67,5%) das pacientes. Das 50 mulheres pesquisadas com teste positivo cérvico-vaginal a presença do HPV na amostra oral se deu em 24% das pacientes e anal em 62%. A aceitabilidade e desempenho da autocoleta, como método diagnóstico, pode ser uma alternativa para o rastreio em vários sítios.

Palavras-chave: Autocoleta. HPV. Rastreio. Sistema carcerário.

ABSTRACT

PEREIRA, Hilka Flávia Barra do Espírito Santo Alves. **HPV DNA self-collection and testing as a screening method in women deprived of liberty in Amazonas**. 2021. 77 f. Thesis (Doctorate in Tocogynecology) – Medical School of Botucatu, São Paulo State University, Botucatu, 2021.

Women Deprived of Liberty (MPL) have multiple risk factors for the presence of cervical, oral and anal Human Papillomavirus (HPV), and self-collection can be an alternative for screening. In this sense, the aim of this study was to analyze the HPV screening through research by molecular tests in the cervicovaginal topography from MPL autocollection in the state of Amazonas, and the positive cases were collected samples from the oral and anal cavities. This is an observational, cross-sectional, descriptive and analytical study of the prevalence of the diagnosis of HPV infection, in which 268 MPL participated in the state of Amazonas, which were submitted to self-collection through the use of the Coari® device and detection by the Cobas Test ® 4800 HPV CTNG (Roche®). Participants with detectable HPV underwent colposcopy of liquid medium, immunocytochemistry through P¹⁶INK4a protein overexpression, colposcopy and biopsy, when indicated with histopathological analysis. In addition, the vaginal cervix positive cases were submitted to self-collection for the oral and anal cavities, with analysis using the HPV 40™ test. HPV was detected in 66 (24.6%) of the women, with HPV 16 being found in 12 (4.5%) of them, HPV 18 in three (1.1%) and other types of high risk of HPV in 51 (19%); inconclusive results totaled 21 (7.8%) and negative in 181 (67.5%) of the patients. The presence of HPV in the oral sample occurred in 24 % of the vaginal cervix patients and in 62% of the anal samples. The acceptability and performance of self-collection, as a diagnostic method, can be an alternative for screening at multiple sites.

Key words: Self-collection. HPV. Tracking. Prison system.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de alocação das mulheres do estudo - Capítulo I.....	33
Figura 2 – Fluxograma de alocação das mulheres do estudo - Capítulo II.....	56

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Associação do HPV nas amostras oral e anal em MPL no Amazonas (Brasil), no período de 2019 a junho de 2020.....	60
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fatores de risco associados entre as MPL no Amazonas (Brasil), submetidas ao Teste Cobas® 4800 HPV CTNG (Roche®).....	35
Tabela 2 – Aceitabilidade da autocoleta em MPL no Amazonas (Brasil), no período de junho de 2019 a setembro de 2020	36
Tabela 3 – Distribuição segundo a frequência dos tipos de HPV em amostras autocoletadas em MPL no Amazonas (Brasil), no período de junho de 2019 a setembro de 2020.....	346
Tabela 4 – Associação entre o teste de DNA HPV detectável com a colpocitologia, colposcopia, anatomopatologia e imunocitoquímica em MPL no Amazonas (Brasil).....	37
Tabela 5 – Distribuição segundo o tipo de HPV nas amostras oral e anal em MPL no Amazonas (Brasil), no período de junho de 2019 a setembro de 2020....	59
Tabela 6 – Distribuição da presença de HPV através do teste HPV 40™, em relação aos tipos do Teste Cobas® 4800, na amostra cérvico-vaginal em MPL (continua)	60
Tabela 6 – Distribuição da presença de HPV através do teste HPV 40™, em relação aos tipos do Teste Cobas® 4800, na amostra cérvico-vaginal em MPL (conclusão).....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASCUS	Atipias de Células Escamosas de Significado Indeterminado
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CNJ	Conselho Nacional de Justiça
CPDA	Centro de Procedimentos Diagnósticos da Amazônia
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FAPEAM	Agência de Fomento do Amazonas
FCecon	Fundação Centro de Controle de Oncologia
HE	Hematoxilina-Eosina
HPV	Papilomavírus Humano
HSIL	Lesão intraepitelial de alto grau
HTA	Histerectomia Total Abdominal
IFCPC	<i>International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy</i>
IPOG	Instituto de Pesquisa em Oncologia Ginecológica
IST	Infecções Sexualmente Transmissíveis
LAPAC	Laboratório de Anatomia Patológica e Citopatologia do Amazonas
LISL	Lesão intraepitelial de baixo grau
MPL	Mulheres Privadas de Liberdade
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PNSSP	Plano Nacional do Sistema Penitenciário
SEAP	Secretaria de Estado de Administração Penitenciária
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and Results</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TJAM	Tribunal de Justiça do Amazonas
UFAM	Universidade Federal do Amazonas
Unesp	Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
VEMEPA	Vara de Execução Penal do Amazonas

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	21
2	JUSTIFICATIVA.....	24
3	OBJETIVOS.....	25
3.1	Objetivo geral	25
3.1.1	Objetivos específicos do Capítulo 1.....	25
3.1.2	Objetivos específicos do Capítulo 2.....	25
4	CAPÍTULO 1: RASTREIO DE PAPILOMAVÍRUS HUMANO DE AMOSTRAS AUTOCOLETADAS DE MULHERES PRIVADAS DE LIBERDADE NO AMAZONAS.....	27
4.1	Introdução.....	28
4.2	Metodologia	29
4.2.1	Tipo de estudo.....	29
4.2.2	Sujeito e local de estudo	29
4.2.3	Crterios de incluso e exclusão	30
4.2.4	Propedêuticas realizadas	30
4.2.4.1	Autocoleta com dispositivo Coari® Kolplast	30
4.2.4.2	Colpocitologia.....	31
4.2.4.3	Imunocitoquímica	31
4.2.4.4	Colposcopia.....	31
4.2.5	Análise estatística	311
4.3	Resultados.....	32
4.4	Discussão.....	388
4.5	Referências bibliográficas	444
5	CAPÍTULO 2: PREVALÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM AMOSTRAS DE CAVIDADES ORAL E ANAL DE MULHERES PRIVADAS DE LIBERDADE NO AMAZONAS DIAGNOSTICADAS COM HPV CÉRVICO-VAGINAL.....	52
5.1	Introdução.....	53
5.2	Metodologia	54
5.2.1	Tipo de estudo.....	54

5.2.2	Sujeitos e local de estudo.....	54
5.2.3	Critérios de inclusão e exclusão	55
5.2.4	Autocoletas oral e anal	57
5.2.5	Deteccção e análise molecular.....	57
5.2.6	Análise estatística	58
5.3	Resultados.....	58
5.3.1	Características gerais da população.....	58
5.3.2	Taxa de detecção de HPV oral, anal e seus respectivos tipos.....	59
5.3.3	Coexistência de detecção.....	59
5.4	Discussão	61
5.5	Referências bibliográficas	66
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
	ANEXO I - DISPOSITIVO DE AUTOCOLETA COARI®	77
	ANEXO II - PARECER DO CEP (CAPÍTULO 1)	78
	ANEXO III - PARECER DO CEP (CAPÍTULO 2)	79
	APÊNDICE I - FLUXOGRAMA DE ALOCAÇÃO DE PACIENTES DO ESTUDO	80
	APÊNDICE II -QUESTIONÁRIO.....	81
	APÊNDICE III -TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO.....	85

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O Papilomavírus Humano (HPV) pertence à família *Papillomaviridae*, sendo um vírus de Ácido Desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla. Dos 200 tipos existentes do HPV, 40 infectam o trato genital inferior feminino, orofaringe, pênis e ânus, sendo considerada a Infecção Sexualmente Transmissível (IST) mais frequente. O HPV está relacionado com neoplasias, sendo considerado um problema de saúde pública devido à alta prevalência e transmissibilidade. A transmissão é realizada através de contato pele a pele ou da pele à mucosa^{1,2}. Seus tipos são classificados de acordo com o risco de oncogenicidade em alto, intermediário e baixo risco, sendo os tipos 18 e 16 categorizados como de HPV de alto risco. Estes são associados a vários tipos de lesões precursoras e de neoplasias que ocorrem no colo uterino, pênis, cavidade oral e ânus, apresentando associação que varia de 26% a 100% para as topografias mencionadas³⁻⁷.

A associação de tumores HPV dependentes, como no câncer de colo uterino, oral e anal, se deve à similaridade do epitélio escamoso comum nas três localidades, pela proximidade das lesões, por contaminação, contiguidade e sexo sem proteção. A presença do vírus influencia o prognóstico e tratamento, determinando um impacto na sobrevivência da paciente^{6-9,10-14}, sendo assim, a identificação do vírus, nessas topografias, pode ajudar em sua prevenção.

Os cânceres de colo uterino, de cavidade oral e ânus apresentam fatores de risco concordantes: persistência do HPV, tabagismo, sexo desprotegido, pacientes imunodeprimidos e nível socioeconômico baixo, demonstrando que a patogênese é similar, principalmente por conta do tipo de epitélio. Além disso, a mulher portadora de HPV, em uma topografia, expõe-se à possibilidade de ser acometida em outra localização, sendo este um outro fator de risco^{4,6,8,9-11,15}.

O diagnóstico do HPV pode ser realizado através de várias metodologias. Atualmente, o mais utilizado é a *Polymerase Chain Reaction* (PCR) – traduzida como Reação em Cadeia de Polimerase –, que pode se dar por meio de amostras de tecido, descamação celular e pela detecção de DNA livre circulante do plasma¹².

No que concerne ao câncer de colo uterino, a relação com HPV está bem estabelecida, como também várias propedêuticas para sua detecção. O rastreio definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza que as estratégias para detecção precoce do câncer do colo do útero sejam feitas através do diagnóstico

precoce e rastreamento adequado de lesões precursoras, e isso também se justifica para todas as neoplasias¹⁶.

No Brasil, a realização periódica do exame colpocitológico seja pela técnica convencional ou em meio líquido é a estratégia utilizada para o rastreio do câncer de colo de útero. Identificando alterações entre 80% e 95%, apresenta sensibilidade limitada para detecção de lesões de alto grau podendo variar até em 50%, sendo atribuída essa limitação à interpretação, baixa qualidade no processo de coleta e preparação da amostra^{3,17}, sendo necessária uma metodologia mais eficiente.

Entretanto, há novas alternativas para esse rastreio, como o teste molecular, podendo ser mais eficaz para detecção do HPV^{3,4,18,19}. Dentre as alternativas para rastreio do câncer de colo de útero, a autocoleta, associada ao Teste de DNA HPV, apresenta vantagens como método de coleta àquelas mulheres que apresentam dificuldade de acesso ao serviço de saúde por motivos variados, tais como falta de infraestrutura na saúde, o medo, constrangimento e até mesmo devido à sua cultura. Assim, essa alternativa pode ser utilizada para a realização de testes moleculares para detecção do HPV^{4,5,20-25}.

Há marcadores moleculares que combinam a alta sensibilidade e alta especificidade, que podem ser utilizados para definir a desordem celular causada pelo HPV. Um exemplo disso é a detecção da superexpressão da proteína p16^{INK4a}, que induz a alterações celulares, as quais são responsáveis pelo controle do ciclo celular, inativando sua progressão por meio da inibição do complexo ciclina D/CDK4 e 6^{19,26-30}. A superexpressão dessa proteína pode definir a conduta para o rastreio de jovens pacientes que apresentam colpocitologia com lesão de alto grau, bem como alterações de significado indeterminado. Pode, ainda, definir o potencial proliferativo do vírus, evitando a realização de colposcopia em alguns casos^{2,18,19,21-23,25,29}.

O rastreio para lesões precursoras determinadas pela presença do HPV em cavidades oral e anal não apresenta consenso, expondo mulheres a lesões precursoras e câncer e determinando-se, assim, em um impacto negativo. Na atualidade, pode ser utilizada a citologia, avaliação clínica de lesões consideradas suspeitas, ânuscopia (cavidade anal) e biópsia das mesmas, deixando uma lacuna para a definição do melhor rastreio para essas neoplasias e lesões precursoras^{7,11,12,31-33}.

A expressão “pessoas privadas de liberdade” refere-se àquelas que estão cumprindo pena no sistema penitenciário. Embora privadas de sua liberdade, não o

estão em termos de seus direitos sociais^{17,34-36}. Este conceito foi definido através do Plano Nacional de Saúde no Sistema Penitenciário (PNSSP), determinando a garantia de acesso ao sistema de saúde dentro do próprio sistema prisional, ou por meio do Sistema Único de Saúde (SUS)³⁷.

O cárcere apresenta vários fatores de risco para a população feminina no que se refere à saúde, tais como tabagismo, múltiplos parceiros, relação sexual desprotegida e sob risco, uso de drogas, IST, baixo nível socioeconômico e cultural, início precoce de relações sexuais, uso de droga e deficiência de assistência à saúde^{35,36}.

2 JUSTIFICATIVA

Entende-se que a população carcerária mundial e brasileira não desperta muito interesse, pois está à margem da sociedade. Isso reflete em poucos estudos a respeito, porém, essas mulheres apresentam múltiplos fatores de risco para a presença de HPV.

O rastreio do câncer de colo uterino pode ser realizado de várias maneiras, sendo que, no Brasil, está estabelecida a colpocitologia oncótica. Entretanto, não são todas as mulheres que realizam o rastreio por motivos variados, dentre eles, a dificuldade de acesso ao sistema de saúde, medo, motivos culturais e infraestrutura deficitária de saúde.

O rastreio de câncer de cavidades oral e anal não apresenta consenso, dificultando, desta forma, o rastreio padronizado para essas patologias. Isso representa uma lacuna para o diagnóstico de HPV nessas topografias.

Não se pode negligenciar o fato de que essa população apresenta múltiplos fatores de risco, não somente para o câncer de colo de útero, mas também para o de cavidades oral e anal. A persistência viral está associada com esses tumores, que têm apresentado elevadas taxas de incidência(variando de 26 a100% de associação) e, quando associado à vida no cárcere, pode representar um favorecimento para essas neoplasias.

A utilização da autocoleta como rastreio de HPV, associada a testes moleculares, poderia ser uma alternativa para a população de difícil acesso com características específicas, como as Mulheres Privadas de Liberdade (MPL), tanto para a cérvix uterina como para as cavidades oral e anal. Isso poderia determinar uma melhoria no rastreio e triagem de vários tumores relacionados à ação viral.

Nesse sentido, este estudo buscou identificar a prevalência de HPV e identificar doenças causadas pelo HPV em população carcerária, bem como demonstrar que a autocoleta pode ser uma alternativa para o rastreio, melhorando, com isso, o atendimento de saúde oferecido para essas mulheres, por meio de um aprimoramento no rastreio dessas neoplasias às quais estão expostas, podendo tornar-se inclusive uma política de saúde pública eficaz para esse grupo.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o uso da autocoleta e a realização de testes moleculares para detecção do HPV, como estratégia de rastreio de lesões relacionadas com o HPV em sítios anatômicos distintos, como a região cérvico-vaginal e cavidades oral e anal em MPL no estado do Amazonas (AM).

3.1.1 Objetivos específicos do Capítulo 1

- I - Identificar a prevalência de infecção por HPV e seus respectivos tipos em MPL no estado do Amazonas no colo de útero;
- II - Verificar a aceitabilidade do uso de autocoleta para identificação do HPV em MPL;
- III - Descrever as alterações no exame colpocitológico em meio líquido, entre as mulheres com a infecção para o HPV detectadas na etapa de rastreio pelo Teste Cobas® 4800 HPV CTNG (Roche®);
- IV - Descrever a frequência da superexpressão da proteína p16^{INK4a} em mulheres com infecção por HPV;
- V - Identificar a presença de lesões precursoras do câncer de colo de útero e câncer cervical na população estudada.

3.1.2 Objetivos específicos do Capítulo 2

- I - Analisar o rastreio de HPV nas cavidades oral e anal por testes moleculares, a partir de amostras autocoletadas em MPL no estado do Amazonas com HPV cervical detectável;
- II - Analisar a associação de presença do HPV em amostras de cavidades oral e anal em mulheres com HPV cervical detectável;
- III - Avaliar o desempenho do uso do dispositivo de autocoleta Coari® em amostras de cavidades oral e anal para diagnóstico por infecção por HPV;

IV - Descrever os fatores de risco para a prevalência do HPV oral e anal para mulheres com HPV cervical detectável.

O estudo será apresentado na forma de dois capítulos, sendo que posteriormente serão publicados como artigos em revistas científicas. A alocação de mulheres se encontra no Apêndice, no qual se encontram os resultados dos dois capítulos do estudo.

4 CAPÍTULO 1: RASTREIO DE PAPILOMAVÍRUS HUMANO DE AMOSTRAS AUTOCOLETADAS CÉRVICO-VAGINAL DE MULHERES PRIVADAS DE LIBERDADE NO AMAZONAS

Este capítulo será formatado e submetido à Revista Gynecology Oncology (Fator de Impacto: 5.482).

RESUMO

Introdução: A autocoleta, associada ao teste de Ácido Desoxirribonucleico (DNA) do Papilomavírus Humano (HPV), pode ser uma alternativa para rastreio de câncer do colo de útero em uma população de difícil acesso ao sistema de saúde. **Objetivos:** Identificar a prevalência de infecção por HPV; verificar o desempenho da autocoleta para identificação do HPV; descrever as alterações no exame colpocitológico em meio líquido – entre as mulheres com infecção para o HPV detectada na etapa de rastreio pelo Teste de DNA HPV –; descrever a frequência da superexpressão da proteína p16^{INK4a} em mulheres com infecção por HPV; e identificar a presença de lesões precursoras e câncer de colo de útero. **Método:** Estudo observacional, transversal, descritivo, analítico e epidemiológico de prevalência do diagnóstico de infecção por HPV, do qual participaram 268 Mulheres Privadas de Liberdade (MPL) no estado do Amazonas (AM), que foram submetidas à autocoleta utilizando o dispositivo Coari® e Teste Cobas® 4800 HPV CTNG (Roche®). As pacientes com resultado HPV positivo foram submetidas à colpocitologia em meio líquido, colposcopia, avaliação da imunocitoquímica através da proteína p16^{INK4a} e biópsia, quando indicado. **Resultados:** Das 268 mulheres avaliadas, a idade variou de 19 a 64 anos (média $\pm$ desvio padrão: 33,5 $\pm$ 9,1 anos). O HPV foi detectado em 66 (24,6%) das mulheres, sendo verificado o HPV 16 em 12 (4,5%) delas, HPV 18 em três (1,1%), outros tipos de HPV de alto risco em 51 (19%), resultados inconclusivos totalizaram 21 (7,8%) e negativos em 181 (67,5%) das pacientes. Duas mulheres apresentaram lesão de alto grau e 13 de baixo grau, no histopatológico. Oito mulheres apresentaram alteração na colpocitologia e 32 (64%) na superexpressão da proteína p16^{INK4a}. A autocoleta foi bem aceita por 95,9% das MPL. **Conclusão:** A prevalência de HPV entre as MPL foi elevada; a aceitabilidade da autocoleta – como método de rastreio – pode ser uma alternativa; a população carcerária apresenta características peculiares com maior prevalência dos outros tipos de HPV de alto risco.

Palavras-chave: Autocoleta. HPV. Mulheres Privadas de Liberdade. Rastreio.

4.1 Introdução

O rastreio de câncer cervical pode ser realizado através de colpocitologia, pelo rastreio primário com teste molecular ou pelo coteste, que seria a associação da colpocitologia com o teste molecular^{1,2}. Segundo dados do *National Cancer Institute* (NCI) e *Surveillance, Epidemiology and Results* (SEER), ocorreu um declínio na taxa de mortalidade por câncer de colo uterino com a realização da colpocitologia de 0,7/ano, no período de 2006 a 2015, demonstrando a importância do rastreio¹. A autocoleta constitui uma estratégia eficaz de coleta para o diagnóstico de *Papilomavírus Humano* (HPV) e, consequentemente, de rastreamento para mulheres com dificuldade de acesso ao sistema de saúde, bem como para as Mulheres Privadas de Liberdade (MPL)³⁻¹⁴.

A associação com as técnicas de biologia molecular, como alternativa para o rastreio, pode ser uma possibilidade, por ter maior sensibilidade para detecção do HPV e, além disso, por ser uma estratégia para lugares onde a realização da colpocitologia não é possível^{4,10,11,14-16}.

A detecção da superexpressão da proteína p16^{INK4a}, que induz alterações celulares causadas pela ação do HPV, pode ser utilizada para definição de conduta, em especial nas Atipias de Células Escamosas de Significado Indeterminado (ASCUS). Além disso, pode indicar quando deve ser realizada a colposcopia e biópsia, em especial nas pacientes jovens, para as quais se define rastreio e triagem de maneira personalizada. Com isso, é possível melhorar o diagnóstico e acompanhamento dessas pacientes¹⁷⁻¹⁹.

MPL é uma expressão que se refere àquelas mulheres que estão cumprindo pena no sistema carcerário, mas que, não por isso, perdem seus direitos sociais²⁰⁻²³, em especial ao atendimento à saúde. Em junho de 2016, havia 42 mil MPL no Brasil, o que mostra um aumento de 656% quando comparado ao início dos anos 2000²⁴.

Esse grupo de mulheres apresenta uma maior exposição a fatores de risco para Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), tais como o HPV. Sua persistência está relacionada com lesões precursoras e câncer de colo de útero, estando associada ao uso irregular de preservativo, múltiplos parceiros, sexo em situação de risco, uso de drogas ilícitas e tabagismo^{20,25,26}.

O sistema carcerário brasileiro possui um déficit no que se refere ao atendimento em saúde das MPL, mesmo constituindo um grupo de elevado risco para IST e outras patologias^{27,28}. As IST representam um problema de saúde pública, sendo o HPV o mais frequente, com repercussões biológicas e psicossociais, apresentando uma alta taxa de transmissibilidade e importante morbimortalidade^{20,29}.

As MPL apresentam peculiaridades e uma complexidade que justificam estudos para melhorar a assistência à saúde. Essas mulheres, em grande parte, estão à margem do sistema de saúde no Brasil, apesar de constituírem um grupo de risco para a infecção por HPV. Dessa forma, o estudo visa: identificar a prevalência de infecção por HPV; verificar a aceitabilidade da autocoleta para a identificação do HPV; descrever as alterações no exame colpocitológico em meio líquido nas mulheres com HPV detectável; descrever a frequência da superexpressão da p16^{INK4a}; e identificar a presença de lesões precursoras de câncer de colo uterino e câncer de colo uterino.

4.2 Metodologia

4.2.1 Tipo de estudo

Tratou-se de um estudo observacional, transversal, descritivo, analítico e epidemiológico de prevalência de HPV pela autocoleta, sendo que, para tal, a população estudada utilizou-se do dispositivo Coari® (Anexo I). A detecção foi realizada pelo Teste Cobas® 4800 HPV CTNG (Roche®), sendo as pacientes com HPV detectável submetidas a outras propedêuticas: colpocitologia em meio líquido, colposcopia, avaliação imunocitoquímica pela superexpressão do p16^{INK4a} e biópsia, quando necessário. O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), sob protocolo de parecer nº 3.4421.145, e Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 15976719.3.0000.5020 (Anexo II).

4.2.2 Sujeito e local de estudo

As mulheres pertenciam ao sistema prisional feminino do Amazonas (AM), composto por regime fechado (mulheres apenadas), provisório (mulheres que estão aguardando julgamento) e semiaberto/aberto (mulheres apenadas em uso de

tornozeleira). Ao todo, 281 mulheres participaram da pesquisa, tendo sido recrutadas de junho de 2019 a setembro de 2020.

4.2.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas as mulheres sexualmente ativas e que aceitaram participar da pesquisa após a anuência obtida com o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) no apêndice III. Foram excluídas as mulheres grávidas, as que estavam menstruadas no momento do exame, histerectomizadas e com contraindicação para autocoleta, seja por conta de uso de creme vaginal ou por conta de estenose vaginal.

4.2.4 Propedêuticas realizadas

As mulheres com HPV cujo resultado foi inconclusivo e negativo pelo Teste Cobas® 4800 HPV CTNG (Roche®) não realizaram as propedêuticas de triagem, tais como colpocitologia em meio líquido, colposcopia, imunocitoquímica e biópsia.

4.2.4.1 Autocoleta com dispositivo Coari® Kolplast

As mulheres foram orientadas a realizar a autocoleta com o dispositivo Coari® Kolplast seguindo todas as especificações do fabricante (Anexo I). A coleta dos dados e recolhimento das amostras autocoletadas foram realizados pelos pesquisadores no próprio sistema prisional em ambiente privado (banheiro). As amostras autocoletadas foram conservadas a seco em temperatura de 2º a 8º graus, por 15 dias, até o momento do envio para o laboratório do Instituto de Pesquisa em Oncologia Ginecológica (IPOG), em São Paulo (SP), para análise de detecção e genotipagem.

As mulheres com HPV detectável foram submetidas à coleta por três profissionais médicos, para a realização de colpocitologia em meio líquido e imunocitoquímica com avaliação da proteína p16^{INK4a}. Os exames foram seguidos pela análise colposcópica e biópsia, de acordo com os achados da colposcopia realizada no próprio sistema prisional.

4.2.4.2 Colpocitologia

O laudo da colpocitologia em meio líquido foi baseado na nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais (2012)²⁹, e as amostras foram processadas de acordo com as orientações do fabricante (sistema ThinPrep).

4.2.4.3 Imunocitoquímica

As imunocolorações com os anticorpos p16^{INK4a} (JC2) *Mouse Monoclonal Antibody*, em diluição 1:100 (*Cell Marque*) *ready to use*, foram feitas de forma semiautomatizada, com utilização do Kit EnVision Flex Mini Kit (DAKO, Dinamarca), de 100 ml de DAB (*Substrate workink solution mix*) e contra coloração com hematoxilina de Harris, sendo considerado positivo para p16^{INK4a} os esfregaços que apresentaram 20 ou mais células coradas em padrão nuclear e citoplasmático^{30,31}.

4.2.4.4 Colposcopia

A terminologia colposcópica de colo útero utilizada para os laudos foi dada pela *Internacional Federation for Cervical Pathology and Colposcopy* (IFCPC) (2011)³², sendo realizada por três especialistas diferentes.

Os fragmentos teciduais obtidos por biópsia orientada por colposcopia foram fixados em formol tamponado a 10%, e submetidos a processamento tecidual padrão com obtenção final de lâminas coradas pela Hematoxilina-Eosina (HE).

As variáveis clínicas avaliadas pelo questionário (apêndice II) aplicado pela equipe foram: idade, sexarca, números de gestações, uso de preservativo e anticoncepção, número de parceiros sexuais, aceitabilidade do uso da autocoleta, os achados da colpocitologia em meio líquido, achados colposcópicos, resultado histopatológico e imunocitoquímica pela superexpressão p16^{INK4a}.

4.2.5 Análise estatística

Os dados foram apresentados por meio de tabelas e figuras. O tamanho amostral utilizado foi baseado em uma amostra de conveniência. As variáveis quantitativas foram descritas pela média e desvio padrão, as quais foram avaliadas

pela frequência absoluta e relativa. Para a verificação da associação entre variáveis qualitativas, foi usado o teste exato de Fisher. Foi utilizada a matriz de confusão para a análise comparativa das propedêuticas, avaliando as métricas de desempenho, tais como acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e detecção de prevalência³³⁻³⁵. A análise estatística foi realizada pelo *software* R versão 3.5. 3 (R Core Team, 2019). Considerou-se o $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

4.3 Resultados

A Figura 1 mostra um fluxograma, no qual trata da alocação das mulheres do estudo.

Das 281 mulheres elegíveis para o estudo, 12 foram excluídas por serem hysterectomizadas e uma por estar grávida. Devido à pandemia perderam seguimento 16 mulheres, sendo recrutadas 50 mulheres com HPV detectável tinham idade média de $29,8 \text{ anos} \pm 6,7 \text{ anos}$. Foram submetidas às propedêuticas de rastreio e triagem, sendo que 22 mulheres foram submetidas à biópsia – realizando exame histopatológico –, de acordo com os critérios de idade e das imagens sugestivas de alto e baixo grau.

Foram incluídas 268 MPL para a realização do teste de DNA HPV associado à autocoleta, com idade variando de 19 a 64 anos ($33,5 \pm 9,1 \text{ anos}$). As mulheres tiveram em média $3 \pm 2,3$ gestações. Além disso, 13,3% das mulheres informaram terem tido mais de 15 parceiros sexuais e nenhuma das pacientes havia recebido vacina contra HPV.

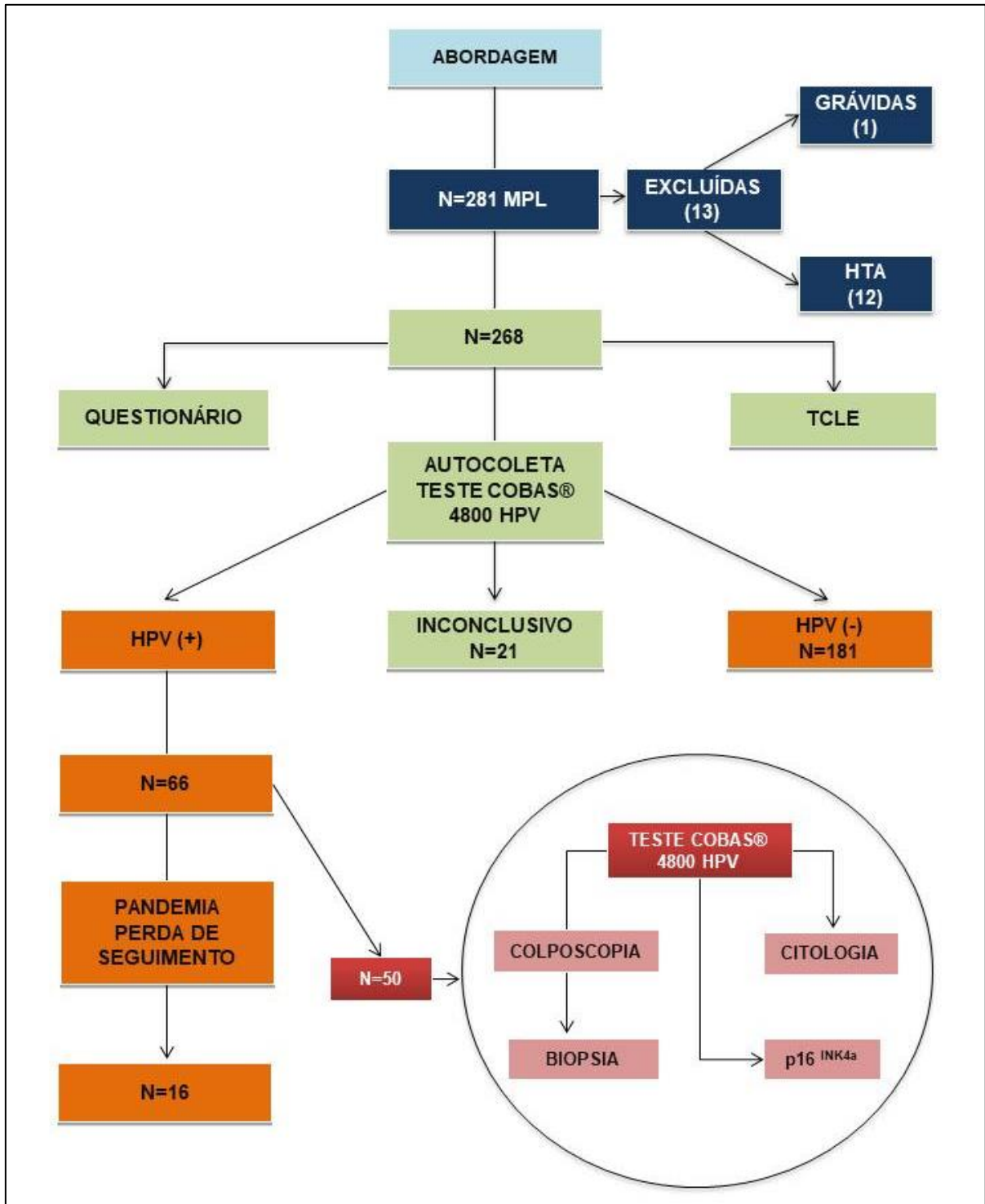


Figura 1 – Fluxograma de alocação das mulheres do estudo

Legenda:

HPV: Papilomavirus Humano;

HTA: Histerectomia Total Abdominal;

MPL: Mulheres Privadas de Liberdade;

N: número de mulheres;

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Fonte: Elaboração própria (2021).

Conforme mostrado na Tabela 1, mulheres com menos de três gestações apresentaram uma chance de detecção de HPV 2,4 vezes (*odds ratio*) maior em relação às aquelas com mais de três gestações (IC 95%:1,2-4,9, $p=0,007$). Além disso, foi verificada associação entre a faixa etária e a presença do HPV. A chance de detecção de HPV entre as mulheres com idade de 18 a 25 anos foi de 8,4 vezes maior do que aquelas com idade entre 42 a 49 anos (IC 95%:1,880,7 $p=0,03$). Além disso, as mulheres com a idade entre 26 e 33 anos apresentaram uma chance de detecção 5,8 vezes maior (IC95%:1,353,5 $p=0,01$) do que aquelas na faixa etária de 42 a 49 anos. Não houve associação entre o uso de preservativo, número de parceiros, idade da primeira relação sexual com maior risco para detecção de HPV – dados estes que divergem da literatura.

Tabela 1 – Fatores de risco associados entre as MPL no Amazonas (Brasil), submetidas ao Teste Cobas® 4800 HPV CTNG (Roche®)

Variável	Total n = 247 (%)	Resultado do teste HPV		P- valor
		Negativo n = 181 (%)	Positivo n = 66 (%)	
Idade				0,027*
18 a 25	50 (20,2)	31 (17,1)	19 (28,8)	
26 a 33	94 (38,5)	67 (37,0)	28 (42,4)	
34 a 41	54 (21,9)	41 (22,7)	13 (19,7)	
42 a 49	30 (12,1)	28 (15,5)	2 (3,0)	
≥ 50 anos	18 (7,3)	14 (7,7)	4 (6,1)	
Número de gestações				0,007*
0 a 3 gestações	157 (63,56)	106 (58,6)	51 (77,3)	
>3 gestações	90 (36,4)	75 (41,4)	15 (22,7)	
Uso do preservativo				0,538
Não	78 (31,6)	55 (30,4)	23 (34,8)	
Sim	169 (68,4)	126 (69,6)	43 (65,2)	
Uso de contraceptivo				0,565
Não	132 (53,4)	99 (54,7)	33 (50,0)	
Sim	115 (46,6)	82 (45,3)	33 (50,0)	
Número de parceiros				0,531
Acima de 15 parceiros	34 (13,8)	27 (14,9)	7 (10,6)	
Até 15 parceiros	213 (86,2)	154 (85,1)	59 (89,4)	
Idade da primeira relação				0,108
Acima de 15 anos	69 (27,9)	56 (30,9)	13 (19,7)	
Até 15 anos	178 (72,1)	125 (69,1)	53 (80,3)	
Uso de drogas				0,451
Não	86 (34,8)	66 (36,5)	20 (30,3)	
Sim	161 (65,2)	115 (63,5)	46 (69,7)	
Uso de cigarro				0,474
Sim	126 (51,0)	95 (52,5)	31 (47,0)	
Não	121 (49,0)	86 (47,5)	35 (53,0)	

Legenda:

*Teste Exato de Fisher significativo ao nível de $P < 0,05$;

HPV: Papilomavírus Humano;

N: número de mulheres.

Fonte: Do autor (2021).

O HPV foi detectado em 66(24,6%) das mulheres, sendo verificado o HPV16 em 12(4,5%) delas, HPV18 em três (1,1%), outros tipos de HPV de alto risco em 51(19%), resultados inconclusivos totalizaram 21(7,8) e negativo em 181(67,5%) das mulheres (Tabela 3). Os resultados classificados como inconclusivos tem como causa a presença de interferentes que causam a inibição da reação, no caso da autocoleta não se realiza a limpeza do colo, e pode interferir na reação e outro motivo pode ser a falta de celularidade na coleta, e na autocoleta pode não ter retirado

material suficiente, o índice de resultados inconclusivos no teste Cobas é aproximadamente de 0,41%/mês, porém as coletas são realizadas por profissional médico.

Tabela 3 – Distribuição segundo a frequência dos tipos de HPV em amostras autocoletadas em MPL no Amazonas (Brasil), no período de junho de 2019 a setembro de 2020.

Tipo do HPV	n = 66 (%)
HPV 16	12 (18,2)
HPV 18	3 (4,5)
Outros tipos de alto risco de HPV	51 (77,3)

Legenda:

HPV: Papilomavirus Humano;

N: número de mulheres.

Fonte: Do autor (2021).

Em relação aos tipos de HPV nas 66 mulheres com HPV detectável, 51 (77,3%) delas apresentaram outros tipos de HPV de alto risco (Tabela 3).

A autocoleta apresentou boa aceitabilidade por 257 (95,9%) mulheres, e 266 (99,3%) pacientes responderam que fariam uso novamente desse método de coleta. Quando questionadas sobre a preferência entre a autocoleta ou a coleta por um profissional da saúde, 242 (90,3%) mulheres preferiram a autocoleta (Tabela 2). Dentre as que preferiram a autocoleta, a maioria (78,5%) das mulheres afirmou que a preferência se deve à facilidade da realização do método e ausência de constrangimento para realização do exame.

Tabela 2 – Aceitabilidade da autocoleta em MPL no Amazonas (Brasil), no período de junho de 2019 a setembro de 2020

Variável	n = 268 (%)
Gostou da autocoleta?	
Não	11 (4,1)
Sim	257 (95,9)
Faria novamente?	
Não	2 (0,7)
Sim	266 (99,3)
Preferência de coleta	
Autocoleta	242 (90,3)
Profissional de saúde	26 (9,7)

Legenda:

N: número de mulheres.

Fonte: Do autor (2021).

Em relação à colpocitologia, apresentou oito alterações citológicas e 15 alterações histopatológicas sendo duas lesões de alto grau e três lesões de baixo grau (Tabela 4).

Tabela 4 – Associação entre o teste de DNA HPV detectável com a colpocitologia, colposcopia, anatomopatologia e imunocitoquímica em MPL no Amazonas (Brasil)

Variável	Total n = 50 (%)	Teste HPV			P- valor
		HPV 16 n = 7 (%)	HPV 18 n = 2 (%)	HPV/outros n = 41 (%)	
Conclusão da colpocitologia					0,129
ASCUS	5 (10)	1 (14,3)	0 (0,0)	4 (9,8)	
LISL	2 (4,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (2,4)	
HSIL	1 (2,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Negativo para células malignas	42 (84)	4 (57,1)	2 (100)	36 (87,8)	
Conclusão da colposcopia					0,067
Inadequada	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	
Sem lesão	22 (44,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	21 (51,2)	
Sugestiva lesão de alto grau	13 (26,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	11 (26,8)	
Sugestiva lesão de baixo grau	14 (28,0)	4 (57,1)	2 (100,0)	8 (19,5)	
Conclusão da histopatológico					0,024*
Cervicite crônica com metaplasia escamosa	3 (6)	0 (0,0)	1 (50,0)	2 (4,9)	
Lesão de alto grau	2 (4)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (2,4)	
Lesão de baixo grau	13 (26)	3 (42,9)	0 (0,0)	10 (24,4)	
Sem alterações	4 (8)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (4,9)	
Não realizou biópsia	28 (56)	1 (14,3)	1 (50)	26 (63,4)	
P16^{INK4a} (Imunocitoquímica)					0,473
Negativa	18 (36,0)	1 (14,3)	1 (50,0)	16 (39,0)	
Positiva	32 (64,0)	6 (85,7)	1 (50,0)	25 (61,0)	

Legenda:

*Teste Exato de Fisher significativo ao nível de $P < 0,05$;

ASCUS: Atipias de Células Escamosas de Significado Indeterminado;

HPV: Papilomavírus Humano;

HSIL: Lesão intraepitelial de alto grau;

LISL: Lesão intraepitelial de baixo grau;

N: número de mulheres.

Fonte: Do autor (2021).

4.4 Discussão

As principais evidências do estudo demonstraram uma prevalência elevada de outros tipos de HPV de alto risco em uma população com características peculiares, para a qual a utilização da autocoleta pode se tornar uma estratégia de rastreamento eficaz e fácil execução. Com isso, se permite perspectivas futuras de rastreamento personalizado para o cárcere e para toda a população de difícil acesso ao sistema de saúde.

As MPL devem ter assistência médica adequada como previsto em lei. Entretanto, no Brasil, não há política de saúde específica para rastreamento adequado para o câncer de colo uterino e às lesões precursoras para esta população, que apresenta vários fatores de risco para IST, em especial para o HPV.

O desempenho da autocoleta foi demonstrado de forma positiva no diagnóstico de HPV nas MPL no estado do Amazonas, onde a taxa de câncer de colo de útero é elevada, demonstrando que essa metodologia pode ser utilizada nessa população para rastreamento, ainda que o teste de DNA HPV traduziu mais infecção latente e lesão de baixo grau, sendo que a mais preocupante é a lesão de alto grau.

O estudo mostrou a prevalência de infecção por HPV em 24,6% das MPL estudadas, sendo considerada elevada quando comparada a estudos realizados no sistema prisional de outros estados brasileiros^{22,23,28}. A elevada incidência de IST – como o HPV –, no sistema penitenciário, pode ser atribuído à faixa etária de mulheres jovens fazendo parte do sistema prisional, à maior vulnerabilidade, devido aos riscos do cárcere – como a relação sexual desprotegida nesse ambiente –, aumento da taxa de aprisionamento feminino, superlotação e, ainda, às possibilidades de violência a qual são expostas^{27,28,36,37}.

Em relação aos tipos de HPV, os que estão relacionados à neoplasia são, frequentemente, os de tipos 16 e 18. Entretanto, foi identificada, na amostra, uma prevalência do conjunto de outros tipos de HPV de alto risco (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) em 51 (19%) pacientes, HPV 16 em 12 (4,5%) mulheres e HPV 18 em outras três (1,1%). Embora com população diversificada da avaliada no presente estudo, dados encontrados em uma pesquisa realizada entre índias Yanomami verificou que o HPV 16 apresentou a prevalência de 9,5%. Nesta pesquisa, verificou-se também a prevalência do HPV 31, que foi de 8,8%, enquanto o do HPV 68 foi de 3,8% – sendo ambos de outros tipos de HPV de alto risco³⁷.

O estudo de Torres et al. (2018)⁶, realizado na cidade de Coari, interior do Amazonas, também se utilizou da autocoleta, no qual o HPV mais frequente foi o tipo 51 (1,94%), demonstrando, com isso, que a população da região norte tem características peculiares e merece um olhar diferenciado para o rastreio. Outros estudos não exploram este tipo de população, onde os tipos virais mais frequentes são os outros tipos de HPV de alto risco, como 16 e 18³⁸⁻⁴¹.

As estratégias de rastreio podem reduzir a mortalidade, definir a evolução da doença e qual o tratamento adequado, lembrando que o rastreio de bom desempenho pode reduzir a incidência do câncer de colo uterino em 80% dos pacientes^{8,25,42}, determinando, dessa forma, uma redução na taxa de mortalidade. A colpocitologia convencional apresenta limitações, entretanto, quando em meio líquido, associado à realização de testes moleculares na mesma amostra^{11,43-46}, torna possível uma melhoria no rastreio. O teste de DNA HPV foi incorporado ao rastreio em vários países, demonstrando eficácia com diminuição nas taxas de câncer de colo uterino^{42,46-49}.

Entre as MPL no Amazonas, a prevalência de infecção pelo HPV foi elevada, revelando que essa população apresenta risco para lesões pré-malignas e, conseqüentemente, para o câncer de colo de útero, como exposto em outros estudos^{22,28,29,50,51}. A autocoleta com testes moleculares pode ser uma alternativa para o rastreio, determinando impacto positivo, em especial para a região norte do Brasil, onde a prevalência de HPV varia de 17,20% a 28,6%, segundo os dados de Colpani et al. (2020)⁵¹.

A autocoleta é uma alternativa para a população com dificuldade de acesso ao sistema de saúde, seja por problemas de infraestrutura no setor, por constrangimento, medo ou preconceitos culturais^{6-8,14,52-54}. A realização da autocoleta pode eliminar essas barreiras, facilitando o diagnóstico precoce do HPV e, conseqüentemente, das lesões precursoras, evitando, dessa maneira, a evolução para o câncer de colo uterino^{6,11,44,55,56}.

O valor preditivo negativo e sensibilidade da autocoleta são elevados, como descrito por Mangold (2019)⁸, na sua casuística, onde o valor preditivo negativo foi elevado (45%). Além disso, através das pesquisas de Yeh et al. (2019)¹⁴ e Madzima et al. (2017)⁵², a autocoleta apresenta evidências significativas na melhoria do rastreamento do câncer de colo uterino.

Em relação à aceitabilidade e preferência por essa metodologia, Wong et al. (2016)¹⁰, na sua casuística avaliando 392 mulheres da China, identificaram a preferência em 56,9%, quando comparado com a colpocitologia. Estes dados se corroboram pelo presente estudo, onde as mulheres referiram-se à predileção pela autocoleta em 90,3%, em detrimento da realização do exame pelo profissional de saúde (Tabela 2).

Na casuística, foram identificadas, na colpocitologia em meio líquido, 42 mulheres (84%) que apresentaram o resultado sem alterações (Tabela 4), apesar de o teste de DNA HPV ter sido positivo, podendo se tratar de infecção latente, onde o teste de biologia molecular é positivo e os outros testes são negativos como a colpocitologia e a colposcopia. Estes dados são discordantes de Darlin et al. (2013)⁵³, que demonstraram que a sensibilidade da autocoleta e da colpocitologia foram similares.

A baixa sensibilidade da colpocitologia identificada foi demonstrada por outros estudos^{42,47,56}, podendo ser reflexo do *clearance* de mulheres imunocompetentes, que ocorre em 90% dos casos, determinando, com isso, uma dificuldade para o rastreio adequado. Ainda na casuística, 35 mulheres apresentaram infecção latente, sendo que somente 15 mulheres apresentaram alterações histopatológicas, podendo se tratar de infecção latente e, dessa forma, não sendo possível determinar que essa metodologia não apresentou acurácia^{57,58}.

A proteína p16^{INK4a} é um inibidor quinase que regula a divisão celular e funciona como supressor de tumor^{17,18}. No estudo, a superexpressão da proteína p16^{INK4a} detectada por imunocitoquímica foi positiva em 64% das mulheres, contudo, somente duas delas foram diagnosticadas com lesão de alto grau, demonstrando que não teve valor. Tais resultados deixam questionamentos, que se traduzem em lacunas a serem respondidas em novas pesquisas, uma vez que a população estudada apresenta características não descritas em estudos anteriores¹⁸⁻²⁰.

A dupla marcação é a técnica mais utilizada⁵⁸⁻⁶¹, que avalia a super expressão da proteína p16^{INK4a} e do Ki67 que é um marcador de proliferação celular simultaneamente como demonstrado por Prigenzi et al. (2018)⁵⁸ em seu estudo, onde as mulheres com câncer cervical apresentaram associação com o HPV de alto risco, sendo indicado para decisão em casos duvidosos como ASCUS, metaplasia. A casuística demonstrou a possibilidade de realização da marcação separadamente – como realizado neste estudo –, porém, apresenta indicação limitada^{62,63}.

O padrão-ouro para o diagnóstico para lesões precursoras é realizado através do exame histopatológico, após a realização de colposcopia de mulheres que apresentaram alterações na colpocitologia ou teste molecular^{64,65}. A colposcopia, na casuística, identificou 27 mulheres com imagens sugestivas de lesão de baixo e alto grau, sendo realizada a biópsia em 22 delas e em cinco não, devido à faixa etária abaixo de 25 anos.

O resultado histopatológico demonstrou que essa população apresentou prevalência de 6,79% de lesões de baixo e alto grau, sendo que duas (3,1%) mulheres apresentaram lesão de alto grau e 13 (24,6%) de baixo grau. Dados similares com outros estudos foram encontrados⁶⁶, pois em torno de 10% das lesões relacionadas com HPV evoluem para lesões precursoras e câncer de colo uterino^{2,67}.

Com relação aos fatores de risco envolvidos nessa população, tais como sexarca precoce, tabagismo, multiparidade, múltiplos parceiros e sexo desprotegido⁴, na casuística, o tabagismo foi prevalente em 126 (51%) mulheres, enquanto o uso de drogas foi em 161 (65,2%) delas. Entretanto, não foi observada associação estatística na população avaliada com a prevalência de HPV. Dados similares foram encontrados no estudo de Silva et al. (2017)²⁸, realizado no Mato Grosso do Sul (MS), que apresentou a prevalência de 45,8% de tabagismo e 55,5% de uso de drogas, nessa população.

Entre as MPL, 77,3% apresentaram 0 a 3 gestações, demonstrando uma chance de detecção de HPV 2,4 vezes (*odds ratio*) nesse grupo. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo realizado pelo sistema prisional em São Paulo (SP), que avaliou 104 mulheres: 68,3% apresentavam 1 a 3 gestações⁶⁸. Contudo, a multiparidade é considerada um fator de risco para o câncer cervical⁶⁹, não sendo identificado, na casuística.

A relação sexual em idade precoce favorece a vulnerabilidade do epitélio cervical, pois ele está imaturo, favorecendo a infecção pelo HPV²¹. Na amostra, foi mais frequente a sexarca na faixa etária de até 15 anos em 72,1% das mulheres participantes, entretanto, a associação da infecção pelo HPV não apresentou diferença estatística nessa população. Dados similares na casuística foram encontrados na pesquisa de Plácido (2012)⁵⁰, que foi realizada no Pará (PA).

Essa população não foi vacinada, embora ela tenha mencionado, no questionário, o conhecimento da vacina de HPV. Entretanto, ninguém da sua família

realizou a vacinação, demonstrando que, apesar do conhecimento, não tiveram acesso por motivos variados, entre eles a falta de tempo e medo.

A vacina contra o HPV tem demonstrado, em países desenvolvidos onde foi implantada, a redução de infecção, bem como de lesões precursoras⁷⁰. Foi verificado, em um estudo realizado em Campos (RJ), que houve redução de 55% de verrugas genitais⁷¹. Na Austrália, o impacto positivo da vacinação para o ano de 2040 é estimado, em termos de redução das taxas de câncer de colo uterino, em 39%⁴⁵, sendo que dados similares se encontram em outros estudos^{72,73}.

A vacinação na cidade de Manaus (AM) iniciou em 2013, entretanto, dados demonstram que a cobertura vacinal em 2019, com a primeira dose, foi de 73,4%, enquanto a da segunda foi de 47,4%⁷³, não sendo considerada como ideal. Dessa forma, como os jovens – que são a maioria no sistema carcerário do Amazonas – não foram vacinados, isso pode justificar a elevada prevalência do HPV nessa população.

O estudo apresentou limitações por ter realizado o rastreamento através do teste de DNA HPV em toda a população carcerária, independentemente da idade. Isso ocorreu por conta da oportunidade de realizar a autocoleta como método de rastreamento, nessa população. Desta maneira, não se seguiu o recomendado pelo Ministério da Saúde, que preconiza o início do rastreamento a partir dos 25 anos, pois em mulheres abaixo dos 30, o clareamento viral pode ocorrer, não sendo necessário realizar o tratamento¹. E ainda que a colposcopia tenha sido realizada por três examinadores diferentes, é possível haver discordância no que se refere aos laudos, pois o exame é um observador dependente.

Por se tratar de uma população restrita e específica, pode ser um viés, contudo, representa uma oportunidade de conhecer dados importantes, não somente para o cárcere mas também para outras mulheres que apresentam dificuldade de acesso ao programa de rastreamento. Além disso, esses dados podem demonstrar o perfil dessa população, gerando estudos a respeito das MPL que apresentam características peculiares e possibilitando, no futuro, a criação de políticas públicas de um programa de rastreamento voltado para as mulheres em cárcere.

O estudo concluiu que a prevalência de HPV na MPL foi elevada, a aceitabilidade da autocoleta como método diagnóstico pode ser uma alternativa para mulheres de difícil acesso e, ainda que essa população carcerária apresente características peculiares com maior prevalência de outros tipos de HPV de alto, e que a superexpressão p16^{INK4a} foi positiva – demonstrando dados inéditos na

população carcerária, porém, apresenta limitações dos resultados e, consequentemente, do seu uso isoladamente.

Portanto, os dados encontrados abrem uma perspectiva de utilização da autocoleta, favorecendo o rastreamento mais amplo para a população de difícil acesso, como no caso das MPL, melhorando e facilitando o diagnóstico precoce de lesões precursoras do câncer de colo uterino, oferecendo tratamento adequado e personalizado e, consequentemente, diminuição da incidência de câncer de colo uterino.

Conflito de interesse

Os pesquisadores declaram não ter conflito de interesse.

Agradecimentos

À UFAM; à Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp); ao Programa de Pós Graduação em Tocoginecologia, pelo apoio e incentivo; ao Conselho Nacional de Justiça (CNJ); à Secretaria de Estado de Administração Penitenciária (SEAP); ao Tribunal de Justiça do Amazonas (TJAM); à Vara de Execução Penal do Amazonas (VEMEPA), pelo patrocínio para a realização do teste de DNA HPV; à empresa Kolplast, pela doação dos dispositivos Coari®; à Agência de Fomento do Amazonas (FAPEAM), pelo financiamento do trabalho; ao Laboratório de Anatomia Patológica e Citopatologia do Amazonas (LAPAC), pela realização do exame de colpocitologia em meio líquido; ao Centro de Procedimentos Diagnósticos da Amazônia (CPDA), pela realização da imunocitoquímica; à Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas (FCEcon), pela realização dos exames anatomopatológicos.

Financiamento

Financiamento pela FAPEAM e VEMEPA.

4.5 Referências bibliográficas

1. World Health Organization. WHO Guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2021.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes Brasileiras para o rastreamento do câncer de colo de útero [Internet]. 2a ed. Rio de Janeiro: INCA; 2016 [citado 2 Maio 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizesparao rastreamentodocancerdocolodoutero-2016-corrigido.pdf>.
3. Rizzo A, Feldman S. Update on primary HPV screening for cervical cancer prevention. *Curr Probl Cancer*. 2018;42(5):507-20. doi: 10.1016/j.crrprobcancer.2018.06.013.
4. Oliveira AKDSG, Jacyntho CMA, Tso FK, Boldrini NAT, Speck NMG, Peixoto RAC, et al. HPV infection - Screening, diagnosis and management of HPV-induced lesions. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021;43(3):240-6. doi: 10.1055/s-0041-1727285.
5. Sawaya GF, Smith-Mccune K, Kuppermann M. Cervical cancer screening: more choices in 2019. *J Am Med Assoc*. 2019;321(20):2018-9. doi: 10.1001/jama.2019.4595.
6. Torres KL, Mariño JM, Rocha DAP, Mello MB, Farah HHM, Reis RDS, 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*. 2018;13(7):e0201262. doi: 10.1371/journal.pone.0201262.
7. Pimple S, Mishra G, Shastri S. Global strategies for cervical cancer prevention. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28(1):4-10. doi: 10.1097/GCO.0000000000000241.
8. Mangold BR. Self-collected samples in cervical cancer screening: results of HPV and pap self-collected samples compared to physician-obtained specimens. *Acta Cytol*. 2019;63(5):379-84. doi: 10.1159/000499373.
9. Ma'som M, Bhoo-Pathy N, Nasir NH, Bellinson J, Subramaniam S, Ma Y, et al. Attitudes and factors affecting acceptability of self-administered cervicovaginal sampling for Human Papillomavirus (HPV) genotyping as an alternative to Pap testing among multiethnic Malaysian women. *BMJ Open*. 2016;6(8):e011022. doi: 10.1136/bmjopen-2015-011022.
10. Wong EL, Chan PK, Chor JS, Cheung AW, Huang F, Wong SY. Evaluation of the impact of Human Papillomavirus DNA self-sampling on the uptake of cervical cancer screening. *Cancer Nurs*. 2016;39(1):e1-11. doi: 10.1097/NCC.0000000000000241.

11. Lorenzi AT, Fregnani JH, Possati-Resende JC, Scapulatempo Neto C, Villa LL, Longatto-Filho A. Self-collection for high-risk HPV detection in Brazilian women using the careHPV™ test. *Gynecol Oncol.* 2013;(1):131-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.07.092.
12. Kobetz E, Seay J, Amofah A, Pierre L, Bispo JB, Trevil D, et al. Mailed HPV self-sampling for cervical cancer screening among underserved minority women: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):19. doi: 10.1186/s13063-016-1721-6.
13. Smith JS, Des Marais AC, Deal AM, Richman AR, Perez-Heydrich C, Yen-Lieberman B, et al. Mailed Human Papillomavirus self-collection with papanicolaou test referral for infrequently screened women in the United States. *Sex Transm Dis.* 2018;45(1):42-8. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000681.
14. Yeh PT, Kennedy CE, Vuyst H, Narasimhan M. Self-sampling for Human Papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Global Health.* 2019;4(3):e001351. doi: 10.1136/bmjgh-2018-001351.
15. Modibbo F, Iregbu KC, Okuma J, Leeman A, Kasius A, Koning M, et al. Randomized trial evaluating self-sampling for HPV DNA based tests for cervical cancer screening in Nigeria. *Infect Agent Cancer.* 2017;12:11. doi: 10.1186/s13027-017-0123-z.
16. Flanagan MB. Primary high-risk Human Papillomavirus testing for cervical cancer screening in the United States: is it time? *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(6):688-92. doi: 10.5858/arpa.2018-0001-RA.
17. Wu J, Li XJ, Zhu W, Liu XP. Detection and pathological value of papillomavirus DNA and p16^{INK4A} and p53 protein expression in cervical intraepithelial neoplasia. *Oncol Lett.* 2014;7(3):738-44. doi: 10.3892/ol.2014.1791.
18. Verma L, Shamsunder S, Malik S, Arora R. To evaluate the role of p16^{INK4a} immunocytochemistry for detection of CIN2+ in women detected screen positive by visual inspection using acetic acid. *J Cytol.* 2020;37(2):82-6. doi: 10.4103/JOC.JOC_89_18.
19. Liao GD, Sellors JW, Sun HK, Zhang X, Bao YP, Jeronimo J, et al. p16INK4A immunohistochemical staining and predictive value for progression of cervical intraepithelial neoplasia grade 1: a prospective study in China. *Int J Cancer.* 2014;134(7):1715-24. doi: 10.1002/ijc.28485.
20. Vasconcelos CTM, Coelho CF, Cunha DFF, Aquino OS, Anjos SJSB, Pinheiro AKB. Prevenção do câncer de colo uterino: o presídio como um espaço promotor de saúde. *Rev Gest Saúde [Internet].* 2013 [citado 18 Out 2021];4(3):972-84. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/6760>.

21. Schwambach AF. Prevalência e fatores de risco associados à infecção pelo Papilomavírus Humano em Mulheres Privadas de Liberdade no Mato Grosso do Sul [dissertação] [Internet]. Dourados: Universidade Federal da Grande Dourados; 2016 [citado 18 Out 2021]. Disponível em: <https://files.ufgd.edu.br/arquivos/arquivos/78/MESTRADO-DOCTORADO-CIENCIAS-SAUDE/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Mestrado%20Aracele%20Franzen%20Schwambach.pdf>.
22. Lessa PRA, Ribeiro SG, Lima DJM, Nicolau AIO, Damasceno AKC, Pinheiro AKB. Presença de lesões intraepiteliais de alto grau entre Mulheres Privadas de Liberdade: estudo documental. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2012;20(2):1-9. doi: 10.1590/S0104-11692012000200019.
23. Martins DC, Pesce GB, Silva GM, Fernandes CAM. Comportamento sexual e Infecções Sexualmente Transmissíveis em mulheres de apenados. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2018;26:e3043. doi: 10.1590/1518-8345.2568.3043.
24. Brasil. Ministério da Justiça e Segurança Pública. Levantamento nacional de informações penitenciárias - INFOPEN mulheres. 2a ed. Brasília: Ministério da Justiça e Segurança Pública, Departamento Penitenciário Nacional; 2018.
25. Costa ES, Santos JDM, Rodrigues MCR, Viana LMM, Oliveira DM, Silva BJC, et al. Mulheres encarceradas: perfil, sexualidade e conhecimento sobre Infecções Sexualmente Transmissíveis. *Rev Uningá [Internet]*. 2017 [citado 18 Out 2021];52(1):23-8. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20170504_223633.pdf.
26. Anjos SJSB, Vasconcelos CTM, Coelho CF, Cunha DFF, Aquino OS, Pinheiro, AKB. Fatores de risco para o câncer de colo de útero em mulheres reclusas. *Rev Bras Enferm [Internet]*. 2013 [citado 18 Out 2021];66(4):508-13. Disponível em: http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/6214/1/2013_art_aionicolau3.pdf.
27. Souza CM, Silva LR, Pessoni GC, Silva LD, Carneiro MAS, Santos SHR, et al. Alterações celulares em exame colpocitológico de reeducandas do complexo prisional da Região Metropolitana de Goiânia. *DST J Bras Doenças Sex Transm*. 2011;23(1):12-5. doi: 10.5533/2177-8264-201123104.
28. Silva ERP, Souza AS, Souza TGB, Tsuha DH, Barbieri AR. Screening for cervical cancer in imprisoned women in Brazil. *PLoS ONE*. 2017;12(12):e0187873. doi: 10.1371/journal.pone.0187873.
29. Nichiata L, Martins N, Viana L, Torres A, Silva G, Oliva N, et al. Prevalência de Infecções Sexualmente Transmissíveis em Mulheres Privadas de Liberdade. *Rev Saúde*. 2019;45(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.5902/2236583431848>.
30. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of

- American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis.* 2012;16(3):205-42. doi: 10.1097/LGT.0b013e31825c31dd.
31. Pinto AP, Crum CP, Hirsch MS. Molecular markers of early cervical neoplasia. *Diagn Histopathol.* 2010;16(10):445-54. doi: 10.1016/j.mpdhp.2010.06.012.
 32. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais [Internet]. 3a ed. Rio de Janeiro: INCA; 2012 [citado 18 Out 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/nomenclatura-brasileira-para-laudos-citopatologicos-cervicais>.
 33. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2019.
 34. Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika.* 1965;3-4:591.
 35. Montgomery DC. Design and analysis of experiments. 8th ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2012.
 36. Barbosa JAG, Freitas MIF. Vulnerability of women with mental disorders to Sexually Transmitted Infections (STIS) and HIV/AIDS. *REME Rev Min Enferm* [Internet]. 2011 [cited 2021 Out 18];15(2):217-24. Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=ADOLEC&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=600173&indexSearch=ID>. doi: 600173.10.
 37. Hashiguchi M, Nakao Y, Honda A, Kawaguchi A, Hanashima K, Nishiyama S, et al. What has changed since the introduction of Human Papillomavirus testing with the cytology-based cervical cancer screening system in Japan a social experiment. *Acta Cytol.* 2019;63(5):385-90. doi: 10.1159/000500190.
 38. Fonseca AJ, Taeko D, Chaves TA, Amorim LDC, Murari RSW, Miranda AE. HPV infection and cervical screening in socially isolated indigenous women inhabitants of the amazonian rainforest. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0133635. doi: 10.1371/journal.pone.0133635.
 39. Chen K, Ouyang Y, Hillemanns P, Jentshke M. Excellent analytical and clinical performance of a dry self-sampling device for Human Papillomavirus detection in an urban Chinese referral population. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(12):1839-45. doi: 10.1111/jog.13132.
 40. Youssef MA, Abdelsalam L, Harfoush RA, Talaat IM, Elkattan E, Mohey A, et al. Prevalence of Human Papilloma Virus (HPV) and its genotypes in cervical specimens of Egyptian women by linear array HPV genotyping test. *Infect Agent Cancer.* 2016;11:6. doi: 10.1186/s13027-016-0053-1.
 41. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2019: a review of current American

- Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(3):184-210. doi: 10.3322/caac.21557.
42. Hillemanns P, Soergel P, Hertel H, Jentschke M. Epidemiology and early detection of cervical cancer. *Oncol Res Treat.* 2016;39(9):501-6. doi: 10.1159/000448385.
 43. Mangold BR. Self-collected samples in cervical cancer screening: results of HPV and pap self-collected samples compared to physician-obtained specimens. *Acta Cytol.* 2019;63(5):379-84. doi: 10.1159/000499373.
 44. Lermen HS, Gil BL, Cúnico SD, Jesus LO. Saúde no cárcere: análise das políticas sociais de saúde voltadas à população prisional brasileira. *Physis.* 2015;25(3):905-24. doi: 10.1590/S0103-73312015000300012.
 45. Smith MA, Canfell K. Projected impact of HPV vaccination and primary HPV screening on cervical adenocarcinoma: example from Australia. *Papillomavirus Res.* 2017;3:134-41. doi: 10.1016/j.pvr.2017.04.003.
 46. Darlin L, Borgfeldt C, Forslund O, Hénic E, Dillner J, Kannisto P. Vaginal self-sampling without preservative for Human Papillomavirus testing shows good sensitivity. *J Clin Virol.* 2013;56(1):52-6. doi: 10.1016/j.jcv.2012.09.002.
 47. Wong EL, Chan PK, Chor JS, Cheung AW, Huang F, Wong SY. Evaluation of the impact of Human Papillomavirus DNA self-sampling on the uptake of cervical cancer screening. *Cancer Nurs.* 2016;39(1):e1-11. doi: 10.1097/NCC.0000000000000241.
 48. Wright TCJR, Behrens CM, Ranger-Moore J, Rehm S, Sharma A, Stoler MH, et al. Triaging HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a sub-study nested into the ATHENA trial. *Gynecol Oncol.* 2017;144(1):51-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.10.031.
 49. Escobar N, Plugge E. Prevalence of Human Papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in imprisoned women worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2020;74(1):95-102. doi: 10.1136/jech-2019-212557.
 50. Plácido WS. Epidemiologia da infecção genital pelo Papilomavírus Humano (HPV) em população feminina geral e população carcerária [dissertação] [Internet]. Belém: Universidade Federal do Pará; 2012 [citado 18 Out 2021]. Disponível em: <http://repositorio.ufpa.br/jspui/handle/2011/3938>.
 51. Colpani V, Falcetta FS, Bidinotto AB, Kops NL, Falavigna M, Hammes LS, et al. Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2020;15(2):e0229154. doi: 10.1371/journal.pone.0229154.
 52. Madzima TR, Vahabi M, Lofters A. Emerging role of HPV self-sampling in cervical cancer screening for hard-to-reach women: focused literature review. *Can Fam Physician [Internet].* 2017 [cited 2021 Out 18];63(8):597-601. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28807952/#:~:text=Main%20message%3A%20Human%20papillomavirus%20self,among%20hard%2Dto%20reach%20women.>

53. Darlin L, Borgfeldt C, Forslund O, Hénic E, Dillner J, Kannisto P. Vaginal self-sampling without preservative for Human Papillomavirus testing shows good sensitivity. *J Clin Virol.* 2013;56(1):52-6. doi: 10.1016/j.jcv.2012.09.002.
54. Mao C, Kulasingam SL, Whitham HK, Hawes SE, Lin J, Kiviat NB. Clinician and patient acceptability of self-collected Human Papillomavirus testing for cervical cancer screening. *J Womens Health.* 2017;26(6):609-15. doi: 10.1089/jwh.2016.5965.
55. Modibbo F, Iregbu KC, Okuma J, Leeman A, Kasius A, Koning M, et al. Randomized trial evaluating self-sampling for HPV DNA based tests for cervical cancer screening in Nigeria. *Infect Agent Cancer.* 2017;12:11. doi: 10.1186/s13027-017-0123-z.
56. Sena AB. Análise do desempenho de tecnologias alternativas para rastreio de lesões precursoras e de câncer invasivo de colo de útero [dissertação]. Manaus: Universidade Federal do Amazonas; 2019.
57. Lobo LMGA, Almeida MM, Oliveira FBM. Uterine column cancer, HPV and Papanicolaou experiment: a reflection on women's knowledge. *ReonFacema.* 2018;4(1):889-95.
58. Prigenzi KCK, Heinke T, Salim RC, Focchi GRA. Dual p16 and Ki-67 expression in liquid-based cervical cytological samples compared to pap cytology findings, biopsies, and HPV testing in cervical cancer screening: a diagnostic accuracy study. *Acta Cytol.* 2018;62(2):104-14. doi: 10.1159/000487504.
59. Kisser A, Zechmeister-Koss I. A systematic review of p16/Ki-67 immuno-testing for triage of low grade cervical cytology. *BJOG.* 2015;122(1):64-70. doi: 10.1111/1471-0528.13076.
60. Lewitowicz P, Nasierowska-Guttmejer A, Rokita W, Adamczyk-Gruszka O, Gluszek S, Chrapek M, et al. HPV genotyping and p16/Ki-67 test significantly improve detection rate of high-grade cervical squamous intraepithelial lesion. *Arch Med Sci.* 2019;16(1):87-93. doi: 10.5114/aoms.2018.80697.
61. Li Y, Liu J, Gong L, Sun X, Long W. Combining HPV DNA load with p16/Ki-67 staining to detect cervical precancerous lesions and predict the progression of CIN1-2 lesions. *Virol J.* 2019;16(1):117. doi: 10.1186/s12985-019-1225-6.
62. Baros A, Badea M, Bohiltea R, Cirstoiu M. New molecular markers for cervical precancer detection optimization. immunocytochemistry test: p16/ki67 dual staining (CINtec PLUS test). *Gineco.eu.* 2016;(12)180-2. doi: 10.18643/gieu.2016.180.
63. Bergeron C, Ronco G, Reuschenbach M, Wentzensen N, Arbyn M, Stoler M, et al. The clinical impact of using p16(INK4a) immunochemistry in cervical histopathology and cytology: an update of recent developments. *Int J Cancer.* 2015;136(12):2741-51. doi: 10.1002/ijc.28900.

64. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, Wentzensen N, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(3):210-20. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.10.005.
65. Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, Mustafa AA, Wiercioch W, Kehar R, et al. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *Int J Gynecol Obstet.* 2016;132(3):259-65. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.07.024.
66. Del Pino M, Alonso I, Rodriguez-Trujillo A, Bernal S, Geraets D, Guimerà N, et al. Comparison of the analytical and clinical performance of five tests for the detection of Human Papillomavirus genital infection. *J Virol Methods.* 2017;248:238-43. doi: 10.1016/j.jviromet.2017.07.009.
67. Alba I, Anton-Culver H, Hubbell FA, Ziogas A, Hess JR, Bracho A, et al. Self-sampling for Human Papillomavirus in a community setting: feasibility in Hispanic women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2008;17(8):2163-8. doi: 10.1158/1055-9965.
68. Isidean SD, Mayrand MH, Ramanakumar AV, Gilbert L, Reid SL, Rodrigues I, et al. Human Papillomavirus testing versus cytology in primary cervical cancer screening: end-of-study and extended follow-up results from the Canadian cervical cancer screening trial. *Int J Cancer.* 2016;139(11):2456-66. doi: 10.1002/ijc.30385.
69. Silveira SFS. Perfil sociodemográfico e achados citológicos no colo do útero da população feminina privada de liberdade do estado de São Paulo [dissertação] [Internet]. Barretos: Hospital de Câncer de Barretos; 2016 [citado 18 Out 2021]. Disponível em: <http://www.hcancerbarretos.com.br/upload/doc/131a8728be7bd271bc1c42f2e320b773.pdf>.
70. Kops NL, Bessel M, Horvath JDC, Domingues C, Souza FMA, Benzaken AS, et al. Factors associated with HPV and other self-reported STI coinfections among sexually active Brazilian young adults: cross-sectional nationwide study. *BMJ Open.* 2019;9(6):e027438. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027438.
71. Ribeiro DV, Fedrizzi EM, Steffens SM. The impact of the HPV vaccine on the world: initial outcomes and challenges. *DST J Bras Doenças Sex Transm.* 2020;32:e203204. doi: 10.5327/DST-2177-8264-20203204.
72. Kury CMH, Silva RMH, Oliveira FAS, Kury MMH. Implementation of the quadrivalent vaccine against HPV in the Municipality of Campos dos Goytacazes, Brazil – a combination of strategies to increase immunization coverage and early reduction of genital warts. *Trials Vaccinol.* 2013;2:19-24. doi: 10.1016/j.trivac.2013.08.001.
73. Petráš M, Adámková V. Impact of quadrivalent Human Papillomavirus vaccine in women at increased risk of genital warts burden: population-based cross-sectional

survey of Czech women aged 16 to 40 years. *Vaccine*. 2015;33(46):6264-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.071.

74. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TRH, Regan DG, Grulich AE. Genital warts in young Australians five years into national Human Papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013;346:f2032. doi: 10.1136/bmj.f2032.
75. Brasil. Ministério da Saúde. DICAR/SUBGS/SEMSA-Manaus. SI-PNI (TABNET BD). Estimated number of vaccinations for the age cohort is extrapolated from annual age-stratified immunization totals. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.

5 CAPÍTULO 2: PREVALÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM AMOSTRAS DE CAVIDADES ORAL E ANAL DE MULHERES PRIVADAS DE LIBERDADE NO AMAZONAS DIAGNOSTICADAS COM HPV CÉRVICO-VAGINAL

Este capítulo será formatado e submetido à Revista Virology Journal (Fator de impacto: 4.099).

RESUMO

Introdução: A autocoleta para detecção do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) do Papilomavírus Humano (HPV) é uma alternativa para a população que apresenta dificuldade para o rastreio de câncer e lesões precursoras, possibilitando a identificação de pacientes de alto risco. **Objetivos:** Analisar o rastreio de HPV nas cavidades oral e anal por testes moleculares, a partir de amostras autocoletadas em Mulheres Privadas de Liberdade (MPL) no estado do Amazonas (AM) com HPV cervical detectável; analisar a associação de presença do HPV em amostras de cavidades oral e anal em mulheres com HPV cervical detectável; avaliar o desempenho do uso do dispositivo de autocoleta Coari® em amostras de cavidades oral e anal para diagnóstico por infecção por HPV; descrever os fatores de risco para a prevalência do HPV oral e anal para mulheres com HPV cervical detectável. **Método:** Tratou-se de um estudo observacional, transversal, descritivo e analítico, realizado entre MPL no Amazonas com HPV detectável na região cérvico-vaginal, por meio do Teste Cobas® 4800 HPV, no período de junho de 2019 a setembro de 2020. Foram recrutadas 50 mulheres para serem submetidas à autocoleta oral e anal pelo dispositivo Coari®, para análise pelo teste HPV 40™. **Resultados:** A idade média das mulheres foi de 29,8 anos; a presença do HPV na amostra oral se deu em 12 (48%) delas, enquanto na amostra anal ocorreu em 31 (96,9%); a concordância entre as amostras foi de 36,9% das mulheres. **Conclusão:** A autocoleta, associada aos testes moleculares, demonstrou ser possível identificar a presença de HPV nas cavidades anal, bem como que a presença do HPV em uma topografia coloca a paciente em risco para a ocorrência em outra localidade. Além disso, evidenciou-se que a utilização da autocoleta com testes moleculares pode ser uma estratégia a ser valorizada no futuro.

Palavras-chave: HPV. Mucosa anal. Mucosa oral. Rastreio. Sistema carcerário.

5.1 Introdução

O Papilomavírus Humano (HPV) é responsável por uma importante Infecção Sexualmente Transmissível (IST), que apresenta efeitos carcinogênicos e pode infectar a pele e mucosas. São mais de 200 tipos de HPV, sendo que os subtipos mais frequentemente relacionados com câncer são o 16 e 18¹. São vários os tipos de tumores que são causados pela persistência do HPV, sendo o câncer de colo uterino o mais prevalente, seguido pelos tumores de orofaringe, pênis e ânus. Os pacientes acometidos com HPV apresentam-se como fator de risco para infecção em outras topografias, como relatado em estudos, podendo favorecer o aparecimento de tumores^{1,2}.

O rastreio de lesões precursoras de câncer das cavidades oral e anal, bem como o câncer, ainda não está bem estabelecido, podendo ser utilizada a citologia, exame clínico e biópsias de lesões suspeitas³⁻⁶, o que acaba expondo a população para risco de lesões de tumores HPV dependentes invasivos^{4,7-11}. Contudo, para o rastreio de câncer de colo uterino, a associação de testes moleculares com colpocitologia é definida nas diretrizes de rastreio mundial⁷⁻¹⁰. Desta forma, há uma lacuna para esse rastreio para os outros sítios.

A utilização da autocoleta para rastreio de HPV cérvico-vaginal, associada ao teste molecular, é uma possibilidade para mulheres que apresentam dificuldade de acesso ao sistema de saúde, e pode ser uma estratégia a ser utilizada para a pesquisa em outras topografias que apresentam riscos relevantes para esta associação¹²⁻¹⁷.

A população carcerária apresenta múltiplos fatores de risco para IST, devido à prática de sexo desprotegido e sob risco, tabagismo, múltiplos parceiros, uso de drogas e elevada taxa de pacientes imunossuprimidos. O HPV – que é a IST mais frequente –, torna-se uma possibilidade entre as Mulheres Privadas de Liberdade (MPL), colocando-as em risco para contrair câncer de colo uterino, anal e oral, onde a persistência viral participa da oncopatogênese^{12,13,18-20}.

O uso da autocoleta, associado a testes moleculares como estratégia de rastreio nessas topografias, pode ser uma alternativa. Vale ressaltar que a associação de tumores com a etiologia do HPV, em especial o cérvico-vaginal, coloca essas mulheres em risco para a presença em outras topografias. Com isso, ao identificar essa ocorrência, a autocoleta possibilita a prevenção de outros tumores. Assim, é possível afirmar que os resultados obtidos através deste estudo podem subsidiar e

desencadear novas pesquisas, gerando novas ações de serviços de saúde, facilitando os meios necessários para promoção e prevenção, bem como todos os cuidados em relação à saúde das mulheres apenadas.

Nesse sentido, o estudo buscou por diversos objetivos: analisar o rastreio de HPV nas cavidades oral e anal por testes moleculares, a partir de amostras autocoletadas em MPL no estado do Amazonas (AM) com HPV cervical detectável; analisar a associação de presença do HPV em amostras de cavidades oral e anal em mulheres com HPV cervical detectável; avaliar o desempenho do uso do dispositivo de autocoleta Coari® em amostras de cavidades oral e anal para diagnóstico por infecção por HPV; descrever os fatores de risco para a prevalência do HPV oral e anal para mulheres com HPV cervical detectável.

5.2 Metodologia

5.2.1 Tipo de estudo

Tratou-se de um estudo observacional, transversal, descritivo e analítico, realizado entre MPL no estado do Amazonas, no período de junho de 2019 a setembro de 2020, que apresentaram HPV detectável na região cérvico-vaginal pelo Teste Cobas® 4800 HPV. As participantes foram submetidas a autocoletas oral e anal pelo dispositivo Coari®, para análise pelo teste HPV 40™. O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), sob protocolo de parecer nº 3.4421.145, e Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 29520620.2.0000.5020 (Anexo III).

5.2.2 Sujeitos e local de estudo

As mulheres pertenciam ao sistema prisional feminino do Amazonas, composto por regime fechado (mulheres apenadas), provisório (mulheres que aguardam sentença) e semiaberto/aberto (mulheres usuárias de tornozeleiras). Ao todo, 281 mulheres foram recrutadas de junho de 2019 a setembro de 2020.

5.2.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas 50 mulheres sexualmente ativas que haviam sido submetidas à autocoleta pelo dispositivo Coari® cérvico-vaginal e apresentaram, no Teste Cobas® 4800, HPV detectável. As participantes que aceitaram participar da pesquisa preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)(apêndice). Foram excluídas as mulheres menstruadas no momento da coleta para a realização da coleta anal. Foi aplicado o questionário(apêndice) pela equipe, avaliando o perfil socioeconômico, história ginecológica e obstétrica e aceitação da autocoleta por essa população.

A Figura 2 mostra, a partir de um fluxograma, a alocação de mulheres do estudo.

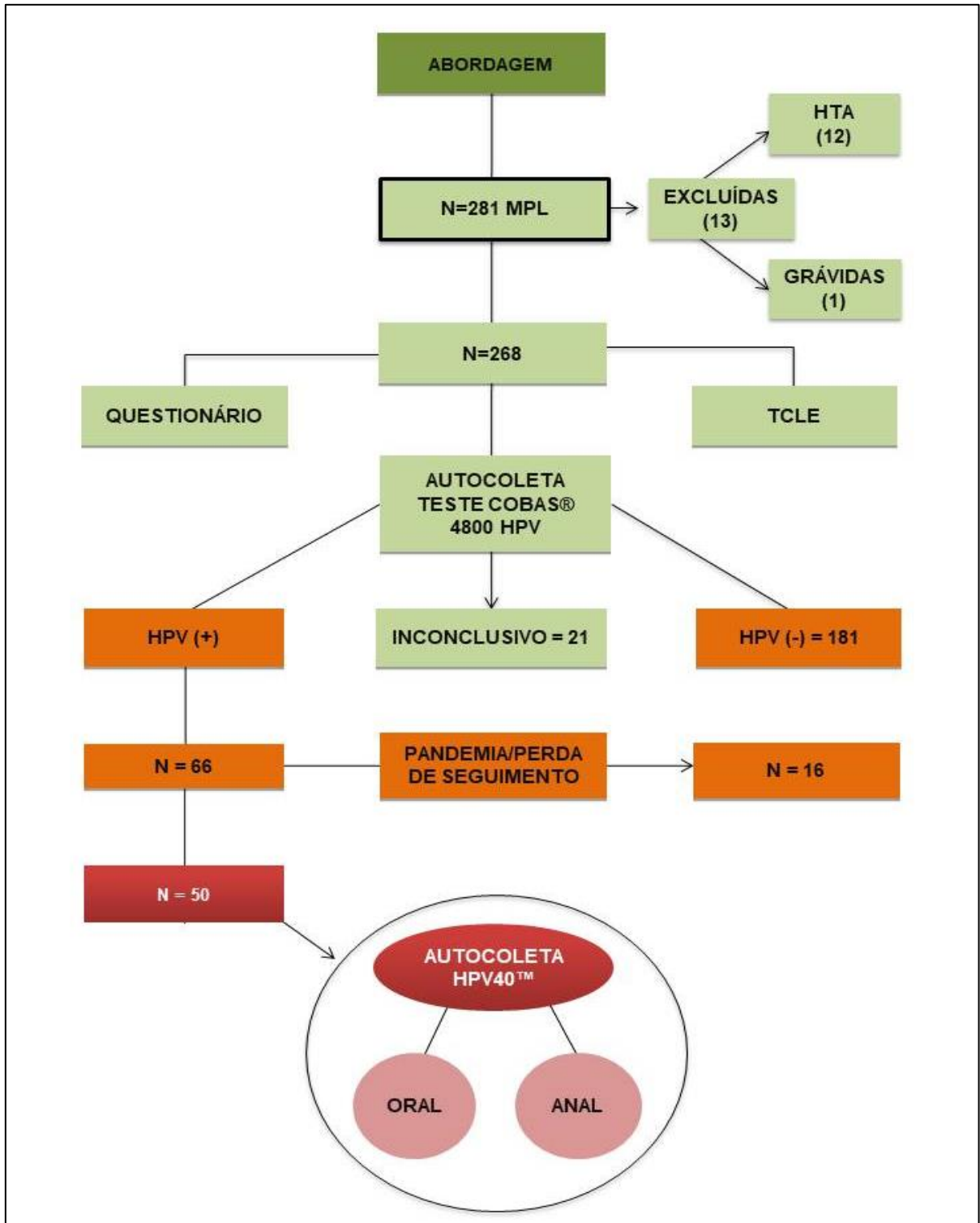


Figura 2 – Fluxograma de alocação das mulheres do estudo

Legenda:

HTA: Histerectomia Total Abdominal;

HPV: Papilomavírus Humano;

MPL: Mulheres Privadas de Liberdade;

N: número de mulheres;

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Fonte: Elaboração própria (2021).

5.2.4 Autocoletas oral e anal

As mulheres selecionadas foram orientadas, pela equipe de pesquisa, para a realização da autocoleta de amostras oral e anal no próprio sistema prisional em ambiente reservado (banheiro), a partir do dispositivo Coari® (Anexo 1), a fim de identificar a presença de infecção por HPV.

A autocoleta foi realizada nas cavidades oral e anal, com o dispositivo Coari® da Kolplast, constituído este de uma haste coletora e tubo Falcon. Em uma das extremidades há um conjunto de cerdas coletoras para a coleta celular, enquanto na outra apresenta um elemento de dupla rosca, que permite o acoplamento da haste no tubo Falcon. Todas as pacientes foram orientadas para a realização da autocoleta na cavidade oral, devendo realizar sete rotações na base da língua, palato e bochecha direita e esquerda, ao passo que, para o ânus, foram orientadas a realizar sete rotações na superfície da mucosa externa.

5.2.5 Detecção e análise molecular

O teste HPV 40™ consiste na utilização da técnica *Polymerase Chain Reaction* (PCR) – traduzida como Reação em Cadeia da Polimerase – para a detecção e análise de 40 tipos de HPV. Para a amplificação, foi utilizado MY09 *primer* e nove tipos de *primers* (4MY09BG e 5MY11BG), modificados do original MY09/11 sistema *primer*, para avaliar todas as sequências dos 40 tipos de HPV. A amplificação é simultânea dos 40 tipos em reação única, utilizando os *primers* desenhados pelo laboratório. Os produtos da PCR foram então submetidos à eletroforese capilar e detectados por fluorescência em sequenciador automático GEXP (Beckman Coulter). As amostras autocoletadas foram conservadas a seco em temperatura de 2 a 8 graus por 15 dias, sendo enviadas para o Laboratório Biogenetics em Uberlândia (MG), para análise de detecção e genotipagem. O teste apresenta baixo custo para sua realização. A interpretação do resultado se dá da seguinte maneira:

- 1) Resultado negativo: ausência de infecção viral;
- 2) Resultado positivo: positivo com a presença de infecção pelo HPV acompanhada pela análise dos tipos virais, indicando o risco oncogênico, sendo classificado como alto, intermediário ou baixo risco;

- 3) Resultado inconclusivo: amostra biológica com quantidade insuficiente de células para obter um resultado conclusivo.

Quando positivo, o resultado classificou-se em tipos, de acordo com o risco oncogênico:

- a) Alto: 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73 e 82;
- b) Baixo: 06, 11, 42, 43, 54, 55, 57, 61, 72 e 81;
- c) Intermediário: MM7, MM8, 26, 30, 34, 62, 64, 67, 69, 71 e 74.

O perfil da população foi avaliado segundo os seguintes dados: idade, sexarca, número de filhos, uso de preservativo, número de parceiros sexuais, tabagismo e aceitabilidade da autocoleta através de questionário aplicado pela equipe.

5.2.6 Análise estatística

Os dados foram apresentados por tabelas e figuras. O tamanho amostral utilizado foi baseado em uma amostra de conveniência. A análise estatística foi realizada pelo *software* R versão 3.5. 3 (R Core Team, 2019). Para a verificação da associação entre variáveis qualitativas, foi usado o teste exato de Fisher e o índice de Kappa para avaliar a concordância. Considerou-se o $p < 0,05$ como limite de significância estatística.

5.3 Resultados

5.3.1 Características gerais da população

Das 50 mulheres recrutadas que apresentaram HPV cervical detectável pelo Teste Cobas® 4800 HPV, segundo a idade, a mais nova tinha 20 anos e a mais velha 51, sendo a média de idade de 29,8 anos $\pm$ de 6,7 anos. O número médio de gestações foi de $2,1 \pm 1,8$ e, além disso, 32 (64%) mulheres relataram ter tido quatro gestações. O uso do preservativo foi referenciado em 32 (64%) das mulheres, enquanto a média de número de parceiros foi de $6,8 \pm 8,1$. O tabagismo foi

prevalente em 23 (46%) mulheres, e o uso de drogas(maconha e cocaína) em 33 (66%) delas.

5.3.2 Taxa de detecção de HPV oral, anal e seus respectivos tipos

A análise pelo teste HPV 40™, nas 50 mulheres elegíveis para o estudo, demonstrou ser possível utilizar a autocoleta associada aos testes moleculares, na qual o HPV foi detectado na amostra oral em 12 (24%) pacientes e, na amostra anal, em 31 (62%) delas, sendo resultado inconclusivo em 25(50%) na amostra oral e 18(36%)

Segundo a classificação do tipo de HPV de acordo com o risco de oncogenicidade, na amostra oral a prevalência foi de oito (16%) mulheres (Tabela 5).Vale ressaltar que algumas mulheres apresentaram mais de um tipo de HPV.

Tabela 5 – Distribuição segundo o tipo de HPV nas amostras oral e anal em MPL no Amazonas (Brasil), no período de junho de 2019 a setembro de 2020

Amostra	Tipo de HPV		
	Alto risco n (%)	Risco intermediário n (%)	Baixo risco n (%)
Oral	8 (16)	1 (2)	7 (14)
Anal	24 (48)	1 (2)	18 (36)

Legenda:

HPV: Papilomavírus Humano;

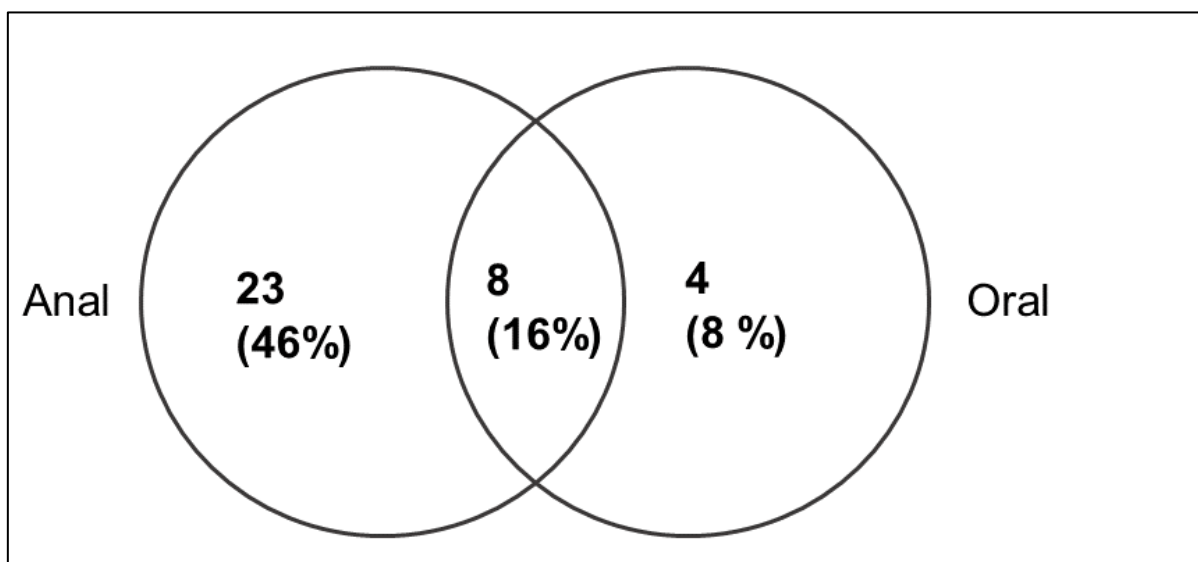
N: número de mulheres.

Fonte: Do autor (2021).

5.3.3 Coexistência de detecção

A concordância entre as amostras oral e anal foi de 36,9% nas mulheres participantes do estudo: o cálculo, através do Índice de Kappa de Cohen, demonstra resultados iguais, sejam eles negativos ou positivos, pelos quais observa-se uma baixa concordância entre as amostras ($k=0,016$; IC 95%: [0.16;0.19]). O diagrama de Venn demonstra a relação de positividade entre as duas amostras, tendo sido observado que oito (16%) pacientes eram positivas nas amostras oral e anal (Quadro 1).

Quadro 1 – Associação do HPV nas amostras oral e anal em MPL no Amazonas (Brasil), no período de 2019 a junho de 2020



Fonte: Elaboração própria (2021).

Na amostra oral, realizada pelo Teste HPV 40™, foram mais prevalentes em sete (17,1%) mulheres os outros tipos de HPV de alto risco, classificados de acordo com o Teste Cobas®, enquanto na amostra anal a prevalência foi de 20 (48,8%) mulheres (Tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição da presença de HPV através do teste HPV 40™, em relação aos tipos do Teste Cobas® 4800, na amostra cérvico-vaginal em MPL (continua)

Descrição HPV 40	Total n = 50 (%)	Teste Cobas			P- valor
		HPV 16 n = 7 (%)	HPV 18 n = 2 (%)	HPV outros n = 41 (%)	
Amostra oral					
Baixo risco					0,46
Negativo	43 (86,0)	5 (71,4)	2 (100,0)	36 (87,8)	
Positivo	7 (14,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	5 (12,2)	
Risco intermediário					1,00
Negativo	49 (98,0)	7 (100,0)	2 (100,0)	40 (97,6)	
Positivo	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	
Alto risco					1,00
Negativo	42 (84,0)	6 (85,7)	2 (100,0)	34 (82,9)	
Positivo	8 (16,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	7 (17,1)	

Legenda:

HPV: Papilomavírus Humano;

N: número de mulheres.

Fonte: Do autor (2021).

Tabela 6 – Distribuição da presença de HPV através do teste HPV 40™, em relação aos tipos do Teste Cobas® 4800, na amostra cérvico-vaginal em MPL (conclusão)

Descrição HPV 40	Total n = 50 (%)	Teste Cobas			P- valor
		HPV 16 n = 7 (%)	HPV 18 n = 2 (%)	HPV outros n = 41 (%)	
Amostra anal					
Baixo risco					0,12
Negativo	32 (64,0)	6 (85,7)	0 (0,0)	26 (63,4)	
Positivo	18 (36,0)	1 (14,3)	2 (100,0)	15 (36,6)	
Risco intermediário					0,18
Negativo	49 (98,0)	6 (85,7)	2 (100,0)	41 (100,0)	
Positivo	1 (2,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Alto risco					0,26
Negativo	26 (52,0)	5 (71,4)	0 (0,0)	21 (51,2)	
Positivo	24 (48,0)	2 (28,6)	2 (100,0)	20 (48,8)	

Legenda:

HPV: Papilomavírus Humano;

N: número de mulheres.

Fonte: Do autor (2021).

No que concerne aos fatores de risco nas amostras oral e anal, como a idade, sexarca, uso de preservativo, número de parceiros, uso de contraceptivo, tabagismo e uso de drogas, pode-se afirmar que não apresentaram significância estatística na casuística.

5.4 Discussão

A casuística identificou que a utilização da autocoleta, associada com testes moleculares, pode ser uma metodologia capaz de preencher a lacuna existente a respeito do diagnóstico de HPV em cavidades oral e anal. Além disso, permitiu verificar que há uma prevalência maior de HPV em outras topografias em mulheres com HPV cervical detectável. Ademais, tornou possível identificar que os outros tipos de HPV de alto risco na amostra cérvico-vaginal apresentaram associação com a presença de HPV anal e oral.

A autocoleta é uma estratégia para o rastreio do câncer cervical, em especial para mulheres de difícil acesso ao sistema de saúde^{16,17,21-24}, contudo, para o câncer de cavidades oral e anal, não há ainda uma estratégia consagrada^{3-6,25,26}, sendo que a possibilidade da utilização desta metodologia aponta-se como uma alternativa, melhorando inclusive o acesso dessas pacientes ao rastreio em outros sítios.

O diagnóstico de lesões precursoras do colo uterino, através da detecção do HPV, já é estabelecido com o rastreio por meio da colpocitologia e testes moleculares, assim como também a utilização de autocoleta em muitos países^{7-9,27,28}, porém, para o rastreio de lesões em cavidades oral e anal, ainda não há consenso para o diagnóstico^{3,6,25,26,29,30}.

A presença do HPV – e sua persistência – expõe o paciente ao acometimento do vírus em outras topografias e, desta maneira, aumentando o risco para outros tumores HPV dependentes^{3,29,31-36}. A possibilidade de utilizar a experiência consagrada do uso da autocoleta, com associação de testes moleculares, pode ser uma estratégia para o rastreio para outras topografias, como demonstrado no estudo.

Os tumores de cavidade oral têm apresentado aumento nas taxas de incidência em todo o mundo, sendo que o HPV está associado em torno de 20% a 70% dos casos^{3,4,37-39}. Ressalta-se que os tumores de cavidade oral, que são HPV dependentes, apresentam melhor prognóstico, entretanto o diagnóstico é tardio. Entretanto, ao realizar o diagnóstico, geralmente apresenta comprometimento linfonodal, sendo necessário um tratamento mais invasivo e, muitas vezes, mutilante^{25,40-42}.

Neste estudo, a prevalência de HPV, diagnosticada através da amostra oral, foi de 12 (24%) mulheres da casuística, sendo encontrado o HPV de alto risco em oito (16%) delas. A baixa prevalência da amostra pode levantar questionamentos quanto à correta realização da coleta, tendo em vista que ela não é supervisionada pela equipe médica. Dados discordantes aos identificados foram encontrados por Cordeiro *et al.* (2021)³¹, em sua pesquisa que foi realizada no Rio de Janeiro (RJ): a coleta foi feita pelo profissional de saúde, cuja prevalência foi de 53,6%.

A presença de HPV oral em mulheres com infecção por HPV cervical pode apresentar baixa prevalência na cavidade oral, como identificado na casuística. Isso pode ser justificado pelo *clearance*, independente do fato de ocorrer na cavidade oral, devido à presença de lisozimas, amilases, imunoglobulina A e citocinas, que parece reduzir o contato entre o HPV e mucosa oral, como identificado no estudo de Uken *et al.* (2016)³², que foi realizado na Alemanha: a prevalência foi de 3% nas mulheres com HPV oral na população com infecção cervical por HPV.

Ao realizar rastreio para a cavidade oral, através da autocoleta de mulheres com HPV cérvico-vaginal detectável, como demonstrado no estudo, pode-se auxiliar

no diagnóstico de lesões precursoras e de lesões malignas da cavidade oral determinadas pelo HPV, que normalmente se realiza através do exame clínico e biópsia das lesões, demonstrando que a utilização de novas técnicas que utilizam testes moleculares com sensibilidade e especificidade elevada, na ausência de alterações clínicas, aponta como importante alternativa para a redução nas taxas de mortalidade e para o rastreamento nessa topografia^{3,4}.

O câncer anal tem apresentado aumento das taxas de incidência em homens que têm relação com homens, mulheres com sexo anal desprotegido, pessoas imunossuprimidas e mulheres com HPV genital, estando associado principalmente ao tipo 16^{5,6,10,26,43,44}. Desta maneira, essas mulheres merecem uma avaliação mais criteriosa^{10,16}.

Foi demonstrada, na casuística, uma prevalência elevada de HPV anal em 31 (62%) mulheres, e apresentando maior prevalência para os outros tipos de HPV de alto risco em 24 (48%) delas. Isso demonstra que as mulheres com HPV cervical apresentam risco para o HPV anal, podendo estar relacionados à contaminação por contiguidade. Assim, a realização de rastreio para essa população se impõe, sendo a autocoleta um método onde não há constrangimento e desconforto e, por outro lado, se favorece o diagnóstico e tratamento precoce dessas lesões.

Os fatores de risco conhecidos, como idade, sexarca, uso de preservativo, número de parceiros, tabagismo, uso de drogas e a utilização de contraceptivo, são comuns para a presença do HPV. Estes fatores foram avaliados pelo questionário (apêndice) aplicado pela equipe, pelo qual se demonstrou que eles não apresentaram significância estatística, discordando de outros estudos³¹.

As mulheres que apresentam HPV detectável em alguma topografia representam risco para outros tumores de HPV dependentes, como referenciado no estudo de Brito *et al.* (2016)⁴⁵, que foi realizado em São Luís (MA), onde a coexistência das infecções anal e cervical foi observada em 74% das pacientes avaliadas. Esses dados são corroborados pelo atual estudo, no qual se identificou que as MPL apresentam risco para a presença de HPV de cavidades oral e anal. Quando detectado o HPV cérvico-vaginal, a autocoleta possibilita o diagnóstico precoce nesses sítios, interferindo diretamente na diminuição das taxas de tumores de cavidades oral e anal – dados que se assemelham aos obtidos por outros estudos^{2,10,29,30,36,45-49}.

O estudo apresentou limitações pelo número reduzido da amostra, e por ter se tratado de pacientes que apresentaram HPV positivo, onde o risco para a presença viral existe, podendo determinar um viés. Contudo, ao se diagnosticar HPV precocemente e indicar o tratamento precoce de lesões nas cavidades oral e anal, demonstra que a autocoleta, associada a testes moleculares, pode ser uma estratégia a ser valorizada no futuro para essas localidades, pois torna o rastreio mais simples e facilitado para o tratamento do HPV, podendo ser uma alternativa de diagnóstico para a população considerada de alto risco. Espera-se que os resultados encontrados possam subsidiar novas pesquisas elucidando esses questionamentos.

A casuística concluiu que a autocoleta, associada aos testes moleculares, pode ser utilizada para a identificação de HPV nas cavidades anal, sugerindo a possibilidade de utilização dessa metodologia como estratégia de rastreio para essas localidades. Além disso, este estudo corrobora que a presença do HPV, em uma topografia, expõe a mulher à presença em outra localidade. Por fim, chegou-se à conclusão de que a utilização da autocoleta com testes moleculares pode ser um futuro para o rastreio do HPV, sendo uma metodologia simples, de fácil realização e de boa aceitabilidade, determinando a diminuição das taxas de incidência de tumores HPV dependentes em mulheres diagnosticadas com HPV em qualquer topografia.

Conflito de Interesse

Os pesquisadores declaram não ter conflito de interesse.

Agradecimentos

À UFAM; à Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp); ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia, pelo apoio e incentivo; ao Conselho Nacional de Justiça (CNJ); à Secretaria de Estado de Administração Penitenciária (SEAP); ao Tribunal de Justiça do Amazonas (TJAM), à Vara de Execução Penal (VEMEPA), pelo patrocínio para a realização dos exames do teste de DNA HPV; à empresa Kolplast, pela doação dos dispositivos Coari®; ao Laboratório Biogenetics, pela realização do teste HPV 40™, sem ônus para o estudo; e à Fundação Centro de Controle de Oncologia (FCecon), pelo apoio durante a realização do estudo.

Financiamento

Financiamento pela VEMEPA.

5.5 Referências bibliográficas

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2020 [citado 18 Out 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>.
2. Colpani V, Falcetta FS, Bidinotto AB, Kops NL, Falavigna M, Hammes LS, et al. Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2020;15(2):e0229154. doi: 10.1371/journal.pone.0229154.
3. Shah SS, Senapati S, Klacsmann F, Miller DL, Johnson JJ, Chang HC, et al. Current technologies and recent developments for screening of HPV-associated cervical and oropharyngeal cancers. *Cancers (Basel)*. 2016;8(9):85. doi: 10.3390/cancers8090085.
4. Cohen N, Gupta M, Doerwald-Munoz L, Jang D, Young JE, Archibald S, et al. Developing a new diagnostic algorithm for Human Papilloma Virus associated oropharyngeal carcinoma: an investigation of HPV DNA assays. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;46(1):11. doi: 10.1186/s40463-017-0189-z.
5. Leeds II, Fang SH. Anal cancer and intraepithelial neoplasia screening: a review. *World J Gastrointest Surg*. 2016;8(1):41-51. doi: 10.4240/wjgs.v8.i1.41.
6. Nadal LR, Saad SS, Lopes Filho GJ, Giroud HP, Manzione JTS, Manzione CR, et al. Comparison between anal cytology, high-resolution anoscopy and HPV DNA genotyping by polymerase chain reaction in the post-treatment follow-up of condylomata acuminata. *Rev Col Bras Cir*. 2020;47:e20202543. doi: 10.1590/0100-6991e-20202543.
7. Azevedo JCM. Prevalência de lesão intra-epitelial escamosa anal em mulheres com lesão intra-epitelial escamosa genital [tese] [Internet]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas; 2005 [citado 18 Out 2021]. Disponível em: <http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/313465>.
8. Zonta MA, Monteiro J, Santos JRG, Pignatari ACC. Infecção oral pelo HPV em mulheres com lesão escamosa de colo uterino no sistema prisional da cidade de São Paulo. Brasil. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012;78(2):66-72. doi: 10.1590/S1808-86942012000200011.
9. Wright TCJR, Behrens CM, Ranger-Moore J, Rehm S, Sharma A, Stoler MH, et al. Triaging HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results from a sub-study nested into the ATHENA trial. *Gynecol Oncol J*. 2017;144(1):51-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.10.031.
10. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer de colo de útero [Internet]. 2a ed. Rio de Janeiro: INCA; 2016 [citado 2 Maio 2021]. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizespar aorastreamentodocancerdocolodoutero-2016-corrigido.pdf>.

11. Costa ES, Santos JDM, Rodrigues MCR, Viana LMM, Oliveira DM, Silva BJC, et al. Mulheres encarceradas: perfil, sexualidade e conhecimento sobre Infecções Sexualmente Transmissíveis. *Rev Uningá* [Internet]. 2017 [citado 18 Out 2021];52(1):23-8. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20170504_223633.pdf.
12. Benedetti MSG, Nogami ASA, Costa BB, Fonsêca HIF, Costa IS, Almeida IS, et al. Infecções Sexualmente Transmissíveis em Mulheres Privadas de Liberdade em Roraima. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2020 [citado 18 Out 2021];54:105. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/rsp/2020.v54/105/pt/>.
13. Chou HH, Huang HJ, Cheng HH, Chang CJ, Yang LY, Huang CC, 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. *J Formos Med Assoc.* 2016;115(12):1089-96. doi: 10.1016/j.jfma.2015.10.014.
14. Campos NG, Tsu V, Jeronimo J, Njama-Meya D, Mvundura M, Kim JJ. 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 Plan.* 2017;32(7):956-68. doi: 10.1093/heapol/czw182.
15. Chen K, Ouyang Y, Hillemanns P, Jentshke M. Excellent analytical and clinical performance of a dry self-sampling device for Human Papillomavirus detection in an urban Chinese referral population. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(12):1839-45. doi: 10.1111/jog.13132.
16. Torres KL, Mariño JM, Rocha DAP, Mello MB, Farah HHM, Reis RDS, 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.* 2018;13(7):e0201262. doi: 10.1371/journal.pone.0201262.
17. Silva ERP, Souza AS, Souza TGB, Tsuha DH, Barbieri AR. Screening for cervical cancer in imprisoned women in Brazil. *PLoS ONE.* 2017;12(12):e0187873. doi: 10.1371/journal.pone.0187873.
18. Nelson B. Cervical and anal cancer prevention in jails and prisons: “A missed opportunity”: although cancers linked to the Human Papillomavirus are preventable through vaccination and screening, these protective measures largely have been overlooked in correctional health care systems. *Cancer Cytopathol.* 2020;128(4):227-8. doi: 10.1002/cncy.22268.
19. Rietbergen MM, Van Bokhoven AAJD, Lissenberg-Witte BI, Heideman DAM, Leemans CR, Brakenhoff RH, et al. Epidemiologic associations of HPV-positive oropharyngeal cancer and (pre)cancerous cervical lesions. *Int J Cancer.* 2018;143(2):283-8. doi: 10.1002/ijc.31315.

20. Wong EL, Chan PK, Chor JS, Cheung AW, Huang F, Wong SY. Evaluation of the impact of Human Papillomavirus DNA self-sampling on the uptake of cervical cancer screening. *Cancer Nurs.* 2016;39(1):e1-11. doi: 10.1097/NCC.0000000000000241.
21. Ma'som M, Bhoo-Pathy N, Nasir NH, Bellinson J, Subramaniam S, Ma Y, et al. Attitudes and factors affecting acceptability of self-administered cervicovaginal sampling for Human Papillomavirus (HPV) genotyping as an alternative to Pap testing among multiethnic Malaysian women. *BMJ Open.* 2016;6(8):e011022. doi: 10.1136/bmjopen-2015-011022.
22. Lorenzi AT, Fregnani JH, Possati-Resende JC, Scapulatempo Neto C, Villa LL, Longatto-Filho A. Self-collection for high-risk HPV detection in Brazilian women using the careHPV™ test. *Gynecol Oncol J.* 2013;(1):131-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.07.092.
23. Yeh PT, Kennedy CE, Vuyst H, Narasimhan M. Self-sampling for Human Papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Global Health.* 2019;4:e001351. doi: 10.1136/bmjgh-2018-001351.
24. Chaitanya NC, Allam NS, Babu DBG, Waghray S, Badam RK, Lavanya R. Systematic meta-analysis on association of Human Papilloma Virus and oral cancer. *J Cancer Res Ther.* 2016;12(2):969-74. doi: 10.4103/0973-1482.179098.
25. Benevolo M, Donà MG, Ravenda PS, Chiocca S. Anal Human Papillomavirus infection: prevalence, diagnosis and treatment of related lesions. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(5):465-77. doi: 10.1586/14787210.2016.1174065.
26. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2019: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(3):184-210. doi: 10.3322/caac.21557.
27. Jeronimo J, Castle PE, Temin S, Denny L, Gupta V, Kim JJ, et al. Secondary prevention of cervical cancer: ASCO resource-stratified clinical practice guideline. *J Glob Oncol.* 2016;3(5):635-57. doi: 10.1200/JGO.2016.006577.
28. Minichsdorfer C. HPV-associated cancers. *MEMO.* 2019;12:352-6. doi: 10.1007/s12254-019-00551-6.
29. Nasioutziki M, Chatzistamatiou K, Loufopoulos PD, Vavoulidis E, Tsampazis N, Pratilas GC, et al. Cervical, anal and oral HPV detection and HPV type concordance among women referred for colposcopy. *Infect Agent Cancer.* 2020;15:22. doi: 10.1186/s13027-020-00287-7.
30. Cordeiro T, Silva K, Rocha W, Lisboa D, Passos M, Gouvea T, et al. Human Papillomavirus infection in oral and anogenital sites: prevalence and rates of concordance. *DST J Bras Doenças Sex Transm.* 2021;33:e213302:1-9. doi: 10.5327/DST-2177-8264-20213302.

31. Uken RB, Brummer O, Von Schubert-Bayer C, Brodegger T, Teudt IU. Oral HPV prevalence in women positive for cervical HPV infection and their sexual partners: a German screening study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(7):1933-42. doi: 10.1007/s00405-016-3953-1.
32. Denny L. Epidemiology and Burden of disease associated with HPV infection. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2016;5:189-95. doi: 10.1007/s13669-016-0174-y.
33. Brianti P, Flammineis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol [Internet]*. 2017 [cited 2021 Oct 18];40(2):80-5. PubMed PMID: 28368072. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28368072/>.
34. Otter S, Whitaker S, Chatterjee J, Stewart A. The Human Papillomavirus as a common pathogen in oropharyngeal, anal and cervical cancers, clinical oncology. *Clin Oncol*. 2019;31(2):81-90. doi: 10.1016/j.clon.2018.10.004.
35. Kalliala I, Athanasiou A, Veroniki AA, Salanti G, Efthimiou O, Raftis N, et al. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Ann Oncol*. 2020;31(2):213-27. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.004.
36. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2019 [citado 18 Out 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>.
37. Rietbergen MM, Van Bokhoven AAJD, Lissenberg-Witte BI, Heideman DAM, Leemans CR, Brakenhoff RH, et al. Epidemiologic associations of HPV-positive oropharyngeal cancer and (pre)cancerous cervical lesions. *Int J Cancer*. 2018;143(2):283-8. doi: 10.1002/ijc.31315.
38. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654.
39. Dalla Torre D, Burtscher D, Edlinger M, Sölder E, Widschwendter A, Rasse M, et al. Comparison of the prevalence of Human Papilloma Virus infection in histopathologically confirmed premalignant oral lesions and healthy oral mucosa by brush smear detection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;119(3):333-9. doi: 10.1016/j.oooo.2014.11.013.
40. Yete S, D'Souza W, Saranath D. High-risk Human Papillomavirus in oral cancer: clinical implications. *Oncology*. 2018;94(3):133-41. doi: 10.1159/000485322.
41. Baldino L. Avaliação da prevalência do HPV na população portadora de neoplasia maligna de região de cabeça e pescoço e o status do p-16 por imunohistoquímica associado a resposta terapêutica [tese] [Internet]. Manaus: Universidade Federal do Amazonas; 2018 [citado 18 Out 2021]. Disponível em: <https://tede.ufam.edu.br/handle/tede/7379>.
42. Clarke MA, Wentzensen N. Strategies for screening and early detection of anal cancers: a narrative and systematic review and meta-analysis of cytology, HPV

- testing, and other biomarkers. *Cancer Cytopathol.* 2018;126(7):447-60. doi: 10.1002/cncy.22018.
43. Stewart DB, Gaertner WB, Glasgow SC, Herzig DO, Feingold D, Steele SR, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for Anal Squamous Cell Cancers. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(7):755-74. doi: 10.1097/DCR.0000000000001114.
 44. Brito LMO, Chein MBC, Monteiro SCM, Corrêa RGCF, Oliveira MMHN, Silva FRS, et al. Papiloma Vírus Humano (HPV) e sua associação entre lesões cervical e anal em mulheres. *J Health Biol Sci.* 2016;4(3):174-80. doi: 10.12662/2317-3076jhbs.v4i3.860.p174-180.2016.
 45. Suk R, Mahale P, Sonawane K, Sikora AG, Chhatwal J, Schmeler KM, et al. Trends in risks for second primary cancers associated with index Human Papillomavirus-associated cancers. *JAMA Netw Open.* 2018;1(5):e181999. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.1999.
 46. Silva LDL, Carvalho KPA, Ramos JEP, Cabral LAO, Alencar RCG, Villa LL, et al. Human Papillomavirus and anal cancer: prevalence, genotype distribution, and prognosis aspects from Midwestern Region of Brazil. *J Clin Oncol.* 2019;6018269. doi: 10.1155/2019/6018269.
 47. Benevolo M, Donà MG, Ravenda PS, Chiocca S. Anal Human Papillomavirus infection: prevalence, diagnosis and treatment of related lesions. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(5):465-77. doi: 10.1586/14787210.2016.1174065.
 48. Krzowska-Firych J, Lucas G, Lucas C, Lucas N, Pietrzyk Ł. An overview of Human Papillomavirus (HPV) as an etiological factor of the anal cancer. *J Infect Public Health.* 2019;12(1):1-6. doi: 10.1016/j.jiph.2018.06.005.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É imperativo conhecer os tumores HPV dependentes, devido ao aumento da taxa de incidência e de óbitos causados por eles, em especial os de colo uterino e cavidades oral e anal. A mudança de paradigma para o diagnóstico precoce possibilita o tratamento de lesões precursoras, levando à diminuição de neoplasia, onde o HPV é agente determinante para sua ocorrência, independente de sua topografia.

A busca para a melhoria do diagnóstico torna a autocoleta, associada aos testes moleculares, uma alternativa eficiente, que pode ser oferecida a toda população, se tornando uma excelente estratégia de rastreio para o HPV cérvico-vaginal e outras topografias, como as cavidades oral e anal, em especial aos que apresentam dificuldade de acesso ao sistema de saúde por motivos variados, tais como falta de infraestrutura do setor, constrangimento, problemas culturais e religiosos.

A incorporação de testes moleculares poderia diminuir as taxas de incidência de lesões precursoras, de câncer de colo de útero, cavidades oral e anal. Desta maneira, as novas tecnologias podem melhorar o rastreio desses tumores, representando maior e melhor sobrevida das mulheres e, com isso, a diminuição da incidência de uma neoplasia, que é evitável.

As MPL possuem inúmeros riscos para câncer e IST, em especial o HPV, devido aos fatores de risco que apresentam, além de não participarem adequadamente do rastreamento do câncer de colo uterino e, ainda, pela falta de consenso de rastreamento para lesões das cavidades oral e anal, que estão associadas com pacientes com HPV detectável, favorecendo a exposição dessa população a tumores HPV dependentes. Assim, a realização da autocoleta torna-se uma estratégia eficaz para essa população.

As mulheres no cárcere no estado do Amazonas apresentaram uma característica peculiar, com prevalência elevada dos outros tipos de HPV de alto risco, diferente das outras populações, talvez demonstrando que essa população tenha características especiais, ainda que a autocoleta tenha se mostrado um método eficaz para o diagnóstico de HPV nas topografias anal, oral e cérvico-vaginal.

A vida no cárcere impõe a essa população muitas restrições, entretanto, não pode lhe ser negado o atendimento adequado para as doenças às quais são expostas no período em que estão presas, pois devem ter seus direitos respeitados e

cumpridos, não podendo ser invisíveis para a sociedade. Ressalta-se, ainda, que essas mulheres estão sob tutela do Estado e, desta maneira, é imperativo que ele assuma o cumprimento da lei no que tange à sua saúde.

Vale afirmar a importância que tem a realização de um estudo brasileiro, no qual se utiliza uma tecnologia nacional: a Kolplast idealizou o dispositivo Coari®, cujo nome advém de uma cidade do interior do Amazonas – estado onde foi realizada esta pesquisa. Além disso, ressalta-se a possibilidade de utilização de uma tecnologia brasileira, de baixo custo, desenvolvida pelo Laboratório Biogenetics em Uberlândia (MG), que seria o teste HPV 40™, para diagnóstico de HPV. Dessa forma, evidencia-se o potencial tecnológico que o Brasil apresenta para o diagnóstico do HPV, podendo participar da diminuição da incidência de câncer de colo uterino, principalmente onde as mulheres com HPV cérvico-vaginal detectável estão expostas ao risco para a presença do vírus em outras topografias, podendo ser uma metodologia a ser realizada.

Concluindo, o estudo demonstrou que a prevalência de infecção por HPV é de 24,6% na população estudada, sendo os outros tipos de HPV de alto risco mais prevalentes em 19% delas. A autocoleta foi bem aceita em 95,9% das mulheres participantes. Na amostra, duas mulheres apresentaram lesão de alto grau e 13 de baixo grau. No que se refere à detecção de HPV, na amostra da cavidade oral foram detectadas 12 (24%) mulheres, enquanto na amostra anal foram 31 (62%). A concordância entre as amostras foi de 36,9%. Desta maneira, foi demonstrada a possibilidade da utilização da autocoleta para o diagnóstico de HPV nas cavidades oral, anal e no colo uterino.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Britto AMA, Machado ES. Detection of sexually transmitted infections at a Brazilian gynecology center: high prevalence of co-infections. *J Bras Patol Med Lab*. 2018;54(6):393-400. doi: 10.5935/1676-2444.20180060.
2. Ye H, Song T, Zeng X, Li L, Hou M, Xi M. Association between genital mycoplasmas infection and Human Papillomavirus infection, abnormal cervical cytopathology, and cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(6):1377-87. doi: 10.1007/s00404-018-4733-5.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer de colo de útero [Internet]. 2a ed. Rio de Janeiro: INCA; 2016 [citado 2 Maio 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizesparaaorastreamentodocancerdocolodoutero-2016-corrigido.pdf>.
4. Oliveira AKDSG, Jacyntho CMA, Tso FK, Boldrini NAT, Speck NMG, Peixoto RAC, et al. HPV infection - Screening, diagnosis and management of HPV-induced lesions. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021;43(3):240-6. doi: 10.1055/s-0041-1727285.
5. Chou HH, Huang HJ, Cheng HH, Chang CJ, Yang LY, Huang CC, 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. *J Formos Med Assoc*. 2016;115(12):1089-96. doi: 10.1016/j.jfma.2015.10.014.
6. Minichsdorfer C. HPV-associated cancers. *MEMO*. 2019;12:352-6. doi: 10.1007/s12254-019-00551-6.
7. Otter S, Whitaker S, Chatterjee J, Stewart A. The Human Pappilomavirus as a common pathogen in oropharyngeal, anal and cervical cancers, clinical oncology. *Clin Oncol J*. 2019;31(2):81-90. doi: 10.1016/j.clon.2018.10.004.
8. Kalliala I, Athanasiou A, Veroniki AA, Salanti G, Efthimiou O, Raftis N, et al. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Ann Oncol*. 2020;31(2):213-27. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.004.
9. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;(47):14-26. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006.
10. Cordeiro T, Silva K, Rocha W, Lisboa D, Passos M, Gouvea T, et al. Human Papillomavirus infection in oral and anogenital sites: prevalence and rates of concordance. *J Bras Doenças Sexual Transm*. 2021;33:e213302:1-9. doi: 10.5327/DST-2177-8264-20213302.
11. Leeds II, Fang SH. Anal cancer and intraepithelial neoplasia screening: a review. *World J Gastrointest Surg*. 2016;8(1):41-51. doi: 10.4240/wjgs.v8.i1.41.

12. Stier EA, Chiao EY. Anal cancer and anal cancer precursors in women with a history of HPV-Related Dysplasia and Cancer. *Semin Colon Rectal Surg.* 2017;28(2):97-101. doi: 10.1053/j.scrs.2017.04.008.
13. Shah SS, Senapati S, Klacsmann F, Miller DL, Johnson JJ, Chang HC, et al. Current technologies and recent developments for screening of HPV-associated cervical and oropharyngeal cancers. *Cancers (Basel).* 2016;8(9):85. doi: 10.3390/cancers8090085.
14. Brianti P, Flammineis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol [Internet].* 2017 [cited 2021 Oct 18];40(2):80-5. PubMed PMID: 28368072. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28368072/>.
15. Denny L. Epidemiology and burden of disease associated with HPV infection. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2016;5:189-95. doi: 10.1007/s13669-016-0174-y.
16. Moscicki AB, Darragh TM, Berry-Lawhorn JM, Roberts JM, Khan MJ, Boardman LA, et al. Screening for anal cancer in women. *J Lower Genital Tract Dis.* 2015;19(3 Suppl 1):S27-42. doi: 10.1097/LGT.0000000000000117.
17. Altice FL, Marinovich A, Khoshnood K, Blankenship KM, Springer SA, Selwyn PA. Correlates of HIV infection among incarcerated women: implications for improving detection of HIV infection. *J Urban Health.* 2005;82(2):312-26. doi: 10.1093/jurban/jti055.
18. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol J.* 2008;111(1):167-77. doi: 10.1097/01.AOG.0000296488.85807.b3.
19. Wright TCJR, Behrens CM, Ranger-Moore J, Rehm S, Sharma A, Stoler MH, et al. Triaging HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results from a sub-study nested into the ATHENA trial. *Gynecol Oncol J.* 2017;144(1):51-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.10.031.
20. Campos NG, Tsu V, Jeronimo J, Njama-Meya D, Mvundura M, Kim JJ. 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 Plan.* 2017 Sep 1;32(7):956-68. doi: 10.1093/heapol/czw182.
21. Chen K, Ouyang Y, Hillemanns P, Jentshke M. Excellent analytical and clinical performance of a dry self-sampling device for Human Papillomavirus detection in an urban Chinese referral population. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(12):1839-45. doi: 10.1111/jog.13132.
22. Rocha DA, Azevedo MJN, Batista SJS, Beltrão ÊS, Moraes CO, Araújo AF, et al. *T. vaginalis* in riverside women in Amazonia, Brazil: an experience using the

- EVALYN® BRUSH vaginal self-collection device. *J Infect Dev Ctries.* 2019;13(11):1029-37. doi: 10.3855/jidc.11385.
23. Lorenzi AT, Fregnani JH, Possati-Resende JC, Scapulatempo Neto C, Villa LL, Longatto-Filho A. Self-collection for high-risk HPV detection in Brazilian women using the careHPV™ test. *Gynecol Oncol.* 2013;(1):131-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.07.092.
 24. Bik EM, Bird SW, Bustamante JP, Leon LE, Nieto PA, Addae K, et al. A novel sequencing-based vaginal health assay combining self-sampling, HPV detection and genotyping, STI detection, and vaginal microbiome analysis. *PLoS ONE.* 2019;14(5):e0215945. doi: 10.1371/journal.pone.0215945.
 25. Torres KL, Mariño JM, Rocha DAP, Mello MB, Farah HHM, Reis RDS, 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.* 2018;13(7):e0201262. doi: 10.1371/journal.pone.0201262.
 26. Baros A, Badea M, Bohiltea R, Cirtoiu MM. New molecular markers for cervical precancer detection optimization. Immunocytochemistry test: P16/Ki-67 dual staining (CINtec PLUS test). *Gineco.eu* [Internet]. 2016 [cited 2021 Out 18];12:180-2. Available from: https://www.researchgate.net/publication/313399057_New_molecular_markers_for_cervical_precancer_detection_optimization_Immunocytochemistry_test_P16Ki-67_dual_staining_CINtec_PLUS_test. doi: 10.18643/gieu.2016.180.
 27. Areán-Cuns C, Mercado-Gutiérrez M, Paniello-Alastruey I, Mallor-Giménez F, Córdoba-Iturriagagoitia A, Lozano-Escario M, et al. Dual staining for p16/Ki67 is a more specific test than cytology for triage of HPV-positive women. *Virchows Arch* [Internet]. 2018 [cited 2021 Out 18];473(5):599-606. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00428-018-2432-z#citeas>. doi: 10.1007/s00428-018-2432-z.
 28. Li Y, Liu J, Gong L, Sun X, Long W. Combining HPV DNA load with p16/Ki-67 staining to detect cervical precancerous lesions and predict the progression of CIN1-2 lesions. *Virol J.* 2019;16(1):117. doi: 10.1186/s12985-019-1225-6.
 29. Ebisch RMF, Horst J, Hermesen M, Rijstenberg LL, Vedder JEM, Bulten J, et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology as triage test for high-risk Human Papillomavirus-positive women. *Mod Pathol.* 2017;(30):1021-31. doi: 10.1038/modpathol.2017.16.
 30. Peeters E, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology. *Cancer Cytopathol.* 2019;127(3):169-80. doi: 10.1002/cncy.22103.
 31. Prigenzi KCK, Heinke T, Salim RC, Focchi GRA. Dual p16 and Ki-67 expression in liquid-based cervical cytological samples compared to pap cytology findings,

- biopsies, and HPV testing in cervical cancer screening: a diagnostic accuracy study. *Acta Cytol.* 2018;62(2):104-14. doi: 10.1159/000487504.
32. Jeronimo J, Castle PE, Temin S, Denny L, Gupta V, Kim JJ, et al. Secondary prevention of cervical cancer: ASCO resource-stratified clinical practice guideline. *J Glob Oncol.* 2016;3(5):635-57. doi: 10.1200/JGO.2016.006577.
 33. Cohen N, Gupta M, Doerwald-Munoz L, Jang D, Young JE, Archibald S, et al. Developing a new diagnostic algorithm for Human Papilloma Virus associated oropharyngeal carcinoma: an investigation of HPV DNA assays. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;46(1):11. doi: 10.1186/s40463-017-0189-z.
 34. Brasil. Ministério da Justiça e Segurança Pública. Levantamento nacional de informações penitenciárias - INFOPEN mulheres. 2a ed. Brasília: Ministério da Justiça e Segurança Pública, Departamento Penitenciário Nacional; 2017.
 35. Souza CM, Silva LR, Pessoni GC, Silva LD, Carneiro MAS, Santos SHR, et al. Alterações celulares em exame colpocitológico de reeducandas do complexo prisional da região metropolitana de Goiânia. *DST J Bras Doenças Sex Transm* [Internet]. 2011 [citado 18 Out 2021];23(1):12-5. Disponível em: <http://ole.uff.br/wp-content/uploads/sites/303/2018/02/r23-1-2011-4-Alteracoes-Celulares-em-Exame-Colpocitologico-de-Reeducandas.pdf>. doi: 10.5533/2177-8264-201123104.
 36. Lima LM, Hoelzle CR, Simões RT, Lima MIM, Fradico JRB, Mateo ECC, et al. Sexually transmitted infections detected by multiplex real time PCR in asymptomatic women and association with cervical intraepithelial neoplasia. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet]. 2018 [cited 2021 Out 18];40:540-6. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/9sDs9Ph38zgQkKbQ3MtPPcN/?lang=en>.
 37. Lermen HS, Gil BL, Cúnico SD, Jesus LO. Saúde no cárcere: análise das políticas sociais de saúde voltadas à população prisional brasileira. *Physis.* 2015;25(3):905-24. doi: <https://doi.org/10.1590/S0103-73312015000300012>.

ANEXO I - DISPOSITIVO DE AUTOCOLETA COARI®



Bula



Kolplast ci Ltda.
marca de respeito

Bula_COARI.pdf 1 18/09/2017 16:42:44

Modo de Uso



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.

Instruções de uso

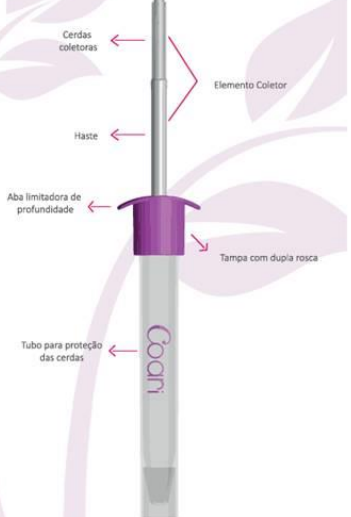
Você tem em mãos o **Coari**, dispositivo para auto coleta da Kolplast. Leia as instruções abaixo com atenção ou siga as orientações prestadas pelo profissional de saúde.



Antes da coleta



Depois da coleta



Cerdas coletoras

Elemento Coletor

Haste

Aba limitadora de profundidade

Tampa com dupla rosca

Tubo para proteção das cerdas



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



Passo 10
Entregue o **Coari** conforme as orientações recebidas.



Kolplast ci Ltda.
marca de respeito

Kolplast CISA
Est. Mun. Benedito de Souza, n. 418, Bairro da Mina, Itupeva-SP CEP: 13295-000
CNPJ: 39.231.530/0001-493 Indústria brasileira Certificação: ISO 9001 ISO 13485
Atendimento: 55 11 4961 0900 www.kolplast.com.br vendas@kolplast.com.br

ANEXO II – PARECER DO CEP (CAPÍTULO 1)

	UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS - UFAM	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: AUTOCOLETA E TESTE DE DNA HPV COMO MÉTODO DE RASTREAMENTO DE CANCER DE COLO UTERINO EM MULHERES PRIVADAS DE LIBERDADE NO AMAZONAS		
Pesquisador: HILKA FLAVIA BARRA DO ESPIRITO SANTO ALVES PEREIRA		
Área Temática:		
Versão: 1		
CAAE: 15976719.3.0000.5020		
Instituição Proponente: Universidade Federal do Amazonas - UFAM		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 3.421.145		
Situação do Parecer: Aprovado		
Necessita Apreciação da CONEP: Não		
MANAUS, 27 de Junho de 2019 Assinado por: Elíana Maria Pereira da Fonseca (Coordenador(a))		

ANEXO III – PARECER DO CEP (CAPÍTULO 2)



PODER EXECUTIVO
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

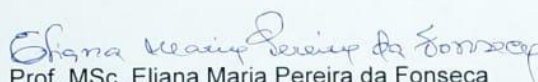


DECLARAÇÃO

Declaramos para os devidos fins, que o Projeto abaixo discriminado foi **APROVADO**, na reunião do Colegiado do CEP/UFAM, na data 23/03/20.

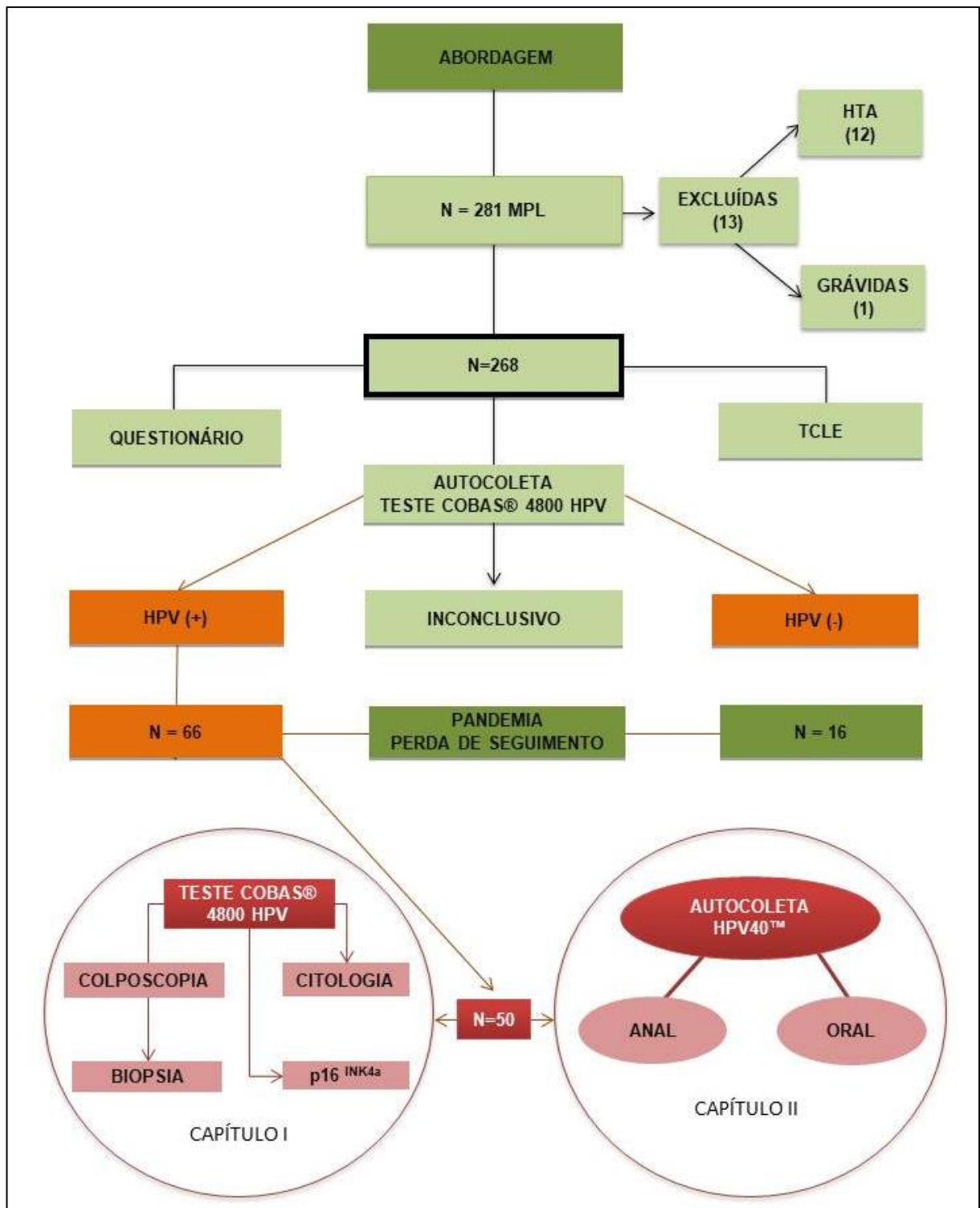
CAAE	TÍTULO	PESQUISADOR RESPONSÁVEL	UNIDADE
29520620.2.0000.5020	Infecção oral, cervico vaginal e perianal pelo vírus hpv em mulheres privada de liberdade diagnosticada através da auto coleta	Hilka Flavia Barra do Espírito Santo Alves Pereira	Faculdade de Medicina

Manaus, 20 de abril de 2021


Prof. MSc. Eliana Maria Pereira da Fonseca
Coordenadora do CEP/UFAM

Prof.ª Eliana Fonseca
Coordenadora do comitê de Ética
em Pesquisa da UFAM

APÊNDICE I – FLUXOGRAMA DE ALOCAÇÃO DE PACIENTES DO ESTUDO



Legenda:

HPV: Papilomavírus Humano;

HTA: Histerectomia Total Abdominal;

MPL: Mulheres Privadas de Liberdade;

N: número de mulheres;

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

APÊNDICE II – QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS

1. Código no projeto _____
2. Data da abordagem: ____/____/____
3. Unidade Prisional: () semi-aberto e albergue feminino () centro de detenção provisória () penitenciária feminina de Manaus ()
- 3.1 Tipos de Regime Prisional: () fechado () Provisório () Semi-aberto
() Aberto
4. Iniciais da Paciente: _____ 5. Data de nascimento: ____/____/____
6. Idade: _____ 7. Cor: () branca () parda () negra
8. Telefones: _____
9. Endereço: _____
10. Local do Nascimento: _____
11. Estado Civil: solteira () casada () viúva () divorciada ()

ASPECTOS SOCIOECONÔMICOS

12. Qual é o seu grau de escolaridade?

Ensino fundamental incompleto () Ensino fundamental completo ()

Ensino médio incompleto () Ensino médio completo () Ensino superior completo ()
13. Ocupação: _____
14. Qual a renda total da sua família?

bolsa família () 1 salário mínimo () 2-3 salários mínimos ()

≥ 4 salários mínimos ()

HISTÓRIA CLÍNICA

15. Que idade foi sua primeira relação? () 16. Quantos parceiros? ()

17. Quantas gestações a senhora já teve? _____ P () C ()

18. Número de abortos () 19. Qual idade do primeiro parto? ()

20. Número de filhos? () 21. Com que frequência a senhora usa(va) preservativo com este(s) parceiro(s)? Sempre () às vezes () nunca ()

22. Se não usava, qual o motivo?

23. A senhora usa algum método anticoncepcional (exceto camisinha)?

Pílula (anticoncepcional oral) () Anticoncepcional injetável () Dispositivo intra-uterino (DIU) () Outro () Especificar:

24. A senhora já teve alguma doença sexualmente transmissível?

Sim () Não ()

25. Se sim, qual é esta doença? _____

26. Já teve diagnóstico por infecção por HPV ou NIC Sim () Não () Não sabe ()

27. A senhora já ouviu falar do HPV? Sim () Não ()

28. Na sua casa alguém já foi vacinado contra o HPV? Sim () Não ()

29. Está apresentando alguma queixa clínica no momento? Sim () Não ()

30. Se sim, quais ?

Úlceras genitais () Verrugas () Dificuldade de urinar ()

Corrimento vaginal () Coceira ()

Dor pélvica () Sangramento após relação sexual () Outras () Especificar:

31. A senhora fuma? Sim () Não () **Se não, pular para a questão 38**

32. Se sim, com que frequência? Ocasionalmente (às vezes) () diariamente ()

33. Por quanto tempo? () 34. Número de cigarros por dia? ()

35. A senhora já fumou? Sim () Não ()

36. Se sim, por quanto tempo? () 37. Número de cigarros por dia? ()

38. Já usou algum tipo de droga? Sim () não ()

39. Qual o tipo? _____ Quanto tempo? ()

40. A senhora ingere bebida alcoólica mais de três vezes na semana? Sim ()
Não ()

41. A senhora toma algum medicamento diariamente? Sim () Não ()

42. Se sim, qual foi o tipo? Anti-hipertensivo () Para controle do diabetes ()
Antibiótico () Antifúngico () Antiinflamatório () Analgésico () Outro ()
Especificar: _____

43. Qual foi a data da sua última menstruação? ____/____/____

44. Quando realizou seu último exame preventivo?

Nunca realizou () há 6 meses () há 1 ano () há 2 anos () há mais de 3 anos
() não lembra ()

45. Se nunca realizou, quais motivos ou dificuldades apresentadas para a não
realização do exame?

Acesso difícil () falta de tempo () nunca ouviu falar do exame ()

vergonha () medo ()

46. Qual foi o resultado do seu ultimo preventivo?

_____ data: ____/____/____

AVALIAÇÃO DA ACEITAÇÃO DA AUTOCOLETA

47. A senhora gostou da autocoleta? Sim () Não () 48. Se não gostou, por quê?

49. Achou difícil o manuseio do dispositivo de autocoleta? Sim () Não ()

50. Se sim, quais dificuldades foram

encontradas? _____

51. A senhora sentiu algum desconforto durante a realização da autocoleta? Sim ()
Não ()

52. Se sim, qual o tipo de desconforto? _____

53. Você faria novamente? Sim () Não ()

54. Você prefere a autocoleta ou a coleta com um profissional de saúde?

Autocoleta () profissional de saúde ()

55. Por quê?

ANÁLISE DA AMOSTRA

56. As cerdas da escova estavam recolhidas? Sim () Não ()

57. Presença de sangue? Sim () Não ()

58. Observações importantes: _____

SISTEMA PRISIONAL

59. Tempo neste presídio: em meses: ()

60. Tempo de prisão total: em meses: ()

61. Motivo da prisão: _____

62. Esteve preso antes: sim () não ()

63. Lugar que esteve preso: _____

64. Tempo que esteve preso: em meses: ()

65. Quantas ficam na sua cela: ()

APÊNDICE III - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Página 1 de 5



**Poder Executivo
Ministério da Educação
Universidade Federal do Amazonas
Faculdade de Medicina
Departamento de Saúde Materno Infantil**



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Convido a Senhora para participar do projeto de pesquisa intitulado **“INFECÇÃO ORAL, CERVICO VAGINAL E PERIANAL PELO VÍRUS HPV EM MULHERES PRIVADA DE LIBERDADE DIAGNOSTICADA ATRAVÉS DA AUTO COLETA”** que será desenvolvido por: e Hilka Flávia Barra do Espírito Santo Alves Pereira e Agnaldo Lopes da Silva, pesquisadores da Universidade Estadual de São Paulo, que trarão informações sobre o benefício da técnica em que a própria mulher coleta o seu material de colo de útero, orofaringe e região perianal (autocoleta) para investigar lesões a presença de HPV em mulheres privada de liberdade no sistema prisional do Amazonas.

- a) O objetivo principal deste estudo é analisar o impacto do rastreamento de lesões precursoras e de câncer através da pesquisa de HPV a partir de amostras auto coletadas em população de mulheres privadas de liberdade no Amazonas.
- b) Avaliar a correlação da presença do HPV em amostras de cavidade oral /orofaringe e genital nas mulheres privadas de liberdade no Amazonas.
- c) Identificar a prevalência de infecção por HPV entre mulheres privadas de liberdade no Amazonas;
- d) Identificar os genótipos do HPV nas mulheres privadas de liberdade no Amazonas,
- e) Avaliar a aceitabilidade para a auto coleta como método de coleta para o rastreamento de lesões precursoras e câncer de colo de útero.
- f) Descrever os fatores de risco para a infecção pelo HPV;
- g) Descrever a frequência de outras Infecções sexualmente transmissíveis na população estudada;



Poder Executivo
Ministério da Educação
Universidade Federal do Amazonas
Faculdade de Medicina
Departamento de Saúde Materno Infantil



- h) Descrever a frequência de alterações no exame colpocitologia em meio líquido entre as mulheres com infecção para HPV de alto risco detectadas na etapa de rastreio.
- i) Descrever a frequência da superexpressão das proteínas P16 e ki67 entre as mulheres com infecção para HPV de alto risco detectadas na etapa de rastreio.
- j) Comparar a performance do exame colpocitologia em meio líquido e da pesquisa da superexpressão das proteínas P16 e ki67 como testes de triagem para os casos com positivos para HPV de alto risco detectados na etapa de rastreio.
- k) Descrever as características clínicas ao exame colposcópico das mulheres estudadas infectadas por HPV de alto risco;
- l) Descrever as características histopatológicas presentes nas lesões biopsiadas no momento do exame colposcópico.
- m) Verificar a concordância da presença de HPV em amostras de cavidade oral /orofaringe e genital
- n) Avaliar a genotipagem do HPV presente nas amostras (avaliar se há concordância entre os subtipos)
- o) Testar a viabilidade do uso do dispositivo para autocoleta do HPV COARI® em amostras de cavidade oral /orofaringe.

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, orofaringe e região perianal em ambiente reservado (banheiro) e o material será encaminhado para realização de testes laboratoriais cujos resultados serão utilizados unicamente para os objetivos da pesquisa. Os resultados destes testes serão disponibilizados a senhora e ao seu médico.

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



**Poder Executivo
Ministério da Educação
Universidade Federal do Amazonas
Faculdade de Medicina
Departamento de Saúde Materno Infantil**



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.

A pesquisa oferece riscos que 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 reservado (banheiro) não oferecendo riscos específicos, não irá provocar dor, sendo apenas um pequeno desconforto (semelhante à aplicação de creme vaginal). Caso a senhora apresente alguma alteração como sangramento ou dor, será assistida pela equipe do estudo.

Após a coleta as amostras serão armazenadas em temperatura ambiente por 7 dias (tempo de envio de 7 dias), as mesmas serão enviadas para a realização de todos os exames. O teste DNA-HPV/Roche e o teste de IST (nas mulheres que forem positivas ou inconclusivas) serão realizados no Laboratório IPOG- Instituto de Pesquisa em Oncologia Ginecológica Ltda, localizado em São Paulo, Rua Araguari 835, 16º andar, Moema. Além disso, mulheres que apresentarem teste positivo para o HPV 16/18 e outros tipos de HPV, terão suas amostras enviadas ao Laboratório Biogenetics, situado na Rua Rafael Marino Neto, 600, Jardim Karalba, CEP 38411-186, Uberlândia-Minas Gerais, para realização da identificação e genotipagem pelo teste HPV40™. As mulheres que forem submetidas a colpocitologia em meio líquido terão suas amostras enviadas ao Laboratório de Anatomia Patológica e Citopatologia LTDA, situado na Rua Manicore 536, Cachoeirinha, CEP 69065100, Manaus-AM. Já os exames imunocitoquímicos avaliação de p16 e Ki67 e imunohistoquímica, serão realizados pelo Laboratório Centro de Procedimentos Diagnósticos da Amazônia LTDA-CPDA, situado a Rua Ramos Ferreira, 1075, Centro, CEP 69010120, Manaus-AM. Os exames histopatológicos serão realizados na Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas, localizado na Rua Francisco Orellana, 215, Planalto, CEP 69040-010, Manaus – AM. Todas as amostras serão usadas somente para os objetivos deste projeto específico e, ao final das análises, serão descartadas.

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



**Poder Executivo
Ministério da Educação
Universidade Federal do Amazonas
Faculdade de Medicina
Departamento de Saúde Materno Infantil**



próprio câncer de colo de útero mais precocemente aumentando a chance de prevenção desta doença. Como também identificar as mulheres que apresentam HPV de alto risco (são aqueles que estão relacionados ao câncer de colo uterino) e quando for realizado esse diagnostico a senhora será orientada para o tratamento em Unidade Referenciada.

As mulheres que apresentam o HPV 16 e 18 serão submetidas a exame colposcópico e coleta de material para citologia em meio líquido, realizados por médica especialista em patologia do trato genital inferior. O exame colposcópico e a coleta para a colpocitologia de meio líquido podem causar desconforto e sangramento que será minimizado com medicamento e curativo a ser realizado pela equipe que estará assistindo a senhora.

Todos os voluntários participantes deste trabalho terão suas identidades preservadas e todo e qualquer resultado da pesquisa será publicado em anonimato de vossa participação.

A senhora não terá despesas pessoais em qualquer fase do estudo e também não haverá pagamento relacionado à sua participação. Em caso de danos diretos ou indiretos, imediatos ou tardios decorrentes da participação no estudo, a senhora tem direito à assistência integral gratuita e pelo tempo que for necessário, de acordo com os Itens II.3.1 e II.3.2, da Resolução CNS nº. 466 de 2012. Além disso, estão asseguradas o direito a solicitar indenizações e cobertura material para reparação a dano causado pela pesquisa, de acordo com a Resolução CNS nº 466 de 2012, IV.3.h, IV.4.c e V.7. Este estudo não envolve avaliação de novos medicamentos nem nada que possa comprometer a sua saúde, responsabilizarão por prestar assistência integral relacionado à pesquisa e que provoque eventual necessidade de indenização.

Os pesquisadores Hilka Flávia Barra do Espírito Santo Alves Pereira e Agnaldo Lopes da Silva Filho responsáveis pelo projeto estarão disponíveis nesse número de telefone (92) 99981-109, no número de telefone fixo (92) 3305-4950, no endereço institucional Rua Afonso Pena, 1053 - Centro, Manaus - AM, 69020-160, Faculdade de Medicina- UFAM e pelo e-mail: hilkaespiritosanto@me.com, para esclarecimento de qualquer dúvida ou informação que queira referente à sua participação no estudo,



Poder Executivo
Ministério da Educação
Universidade Federal do Amazonas
Faculdade de Medicina
Departamento de Saúde Materno Infantil



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 a segurança de todos os participantes das pesquisas. O CEP/UFAM fica na Escola de Enfermagem de Manaus (EEM/UFAM) - Sala 07, Rua Teresina, 495 – Adrianópolis – Manaus – AM, Fone: (92) 3305-1181 Ramal 2004 / (92) 99171-2496, E-mail: cep@ufam.edu.br. O CEP/UFAM é um colegiado multi e transdisciplinar, independente, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

CONSENTIMENTO PÓS INFORMAÇÃO

Eu, _____
_____, declaro que concordo em participar da pesquisa. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

Data ____/____/____

Assinatura do participante

ou



Impressão do
dedo polegar

Assinatura do pesquisador