

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PATRICIA LEEN KOSAKO CERUTTI

AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DO PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) E  
DO IMPACTO DA DETECÇÃO MOLECULAR EM MULHERES RASTREADAS  
PARA O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO POR AUTOCOLETA  
CERVICOVAGINAL

PALOTINA

2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PATRICIA LEEN KOSAKO CERUTTI

AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DO PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) E  
DO IMPACTO DA DETECÇÃO MOLECULAR EM MULHERES RASTREADAS  
PARA O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO POR AUTOCOLETA  
CERVICOVAGINAL

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Paraná do Setor de Palotina para obtenção de título de Mestre em Biotecnologia aplicada à Saúde do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Ana Paula Carneiro  
Brandalize

PALOTINA

2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR  
BIBLIOTECA DO CAMPUS TOLEDO

**C418 Cerutti, Patrícia Leen Kosako**

**Avaliação da prevalência do papiloma vírus humano (HPV) e do impacto da detecção molecular em mulheres rastreadas para o câncer do colo do útero por autocoleta cervicovaginal / Patrícia Leen Kosako Cerutti, - Toledo, 2024.**

90 f.: il.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-graduação em Biotecnologia. Setor Palotina. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Paula Carneiro Brandalize

1. Câncer. 2. Colo do útero; 3. Cervical. 4. HPV. I. Brandalize, Ana Paula Carneiro. II Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia. Setor Palotina. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDU 616-006.52



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR PALOTINA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO BIOTECNOLOGIA -  
40001016083P6

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação BIOTECNOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **PATRICIA LEEN KOSAKO CERUTTI** intitulada: **AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DO HPV E DO IMPACTO DA DETECÇÃO MOLECULAR EM MULHERES RASTREADAS PARA O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO POR AUTOCOLETA CERVICOVAGINAL**, sob orientação da Profa. Dra. ANA PAULA CARNEIRO BRANDALIZE, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

PALOTINA, 30 de Agosto de 2024.

Assinatura Eletrônica

02/09/2024 14:10:45.0

ANA PAULA CARNEIRO BRANDALIZE

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

02/09/2024 15:32:49.0

ANA CARLA ZARPELON SCHUTZ

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

04/09/2024 07:45:46.0

CRISTINA DE OLIVEIRA RODRIGUES

Avaliador Externo (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA - CHC - UFPR)

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora e professora **Dr<sup>a</sup>. Ana Paula Brandalize**, pela sua dedicação, paciência e orientação ao longo deste processo de pesquisa. Sem a sua orientação cuidadosa, apoio inabalável e sabedoria acadêmica, este trabalho não teria sido possível. Agradeço por sempre acreditar em mim, desafiando-me a ir além dos meus limites e inspirando-me a crescer academicamente. Sua orientação foi fundamental para o meu crescimento profissional e pessoal, e por isso, deixo aqui o meu sincero agradecimento e reconhecimento por todo o seu trabalho e empenho.

A professora **Dr<sup>a</sup>. Gabrielle Caroline Peiter Nardi** por estar presente num momento importante do trabalho, que com habilidade e competência auxiliou, sobretudo, nas realizações das PCRs, no laboratório de genética da UFPR CAMPUS TOLEDO e disponibilização do tempo para análise dos dados no equipamento de biologia molecular em tempo real para captura híbrida.

A **Nova Biotecnologia**, em especial ao **Vinicius**, pelo apoio e colaboração inestimável durante a realização dos ensinamentos para extração do DNA. Sua expertise e dedicação foram fundamentais para a obtenção dos dados necessários, e sou profundamente grata pela contribuição e suporte oferecidos.

As acadêmicas do curso de Medicina da UFPR – Campus Toledo **Joana, Pamella, Milena, Alexia, Rafaela e Carolina** que não mediram esforços para ajudar na fase de coleta de dados, participando de todas as campanhas de coletas das unidades de saúde às comunidades e compartilhando comigo as expectativas em cada etapa do estudo.

As enfermeiras **Márcia, Janaina e Eunice**, da Secretaria de Saúde do município de Toledo/Pr, que se empenharam na busca das pacientes selecionadas, bem como na organização das consultas para realização dos exames citológicos, pela disponibilidade em auxiliar para o progresso da pesquisa.

A equipe técnica da **UFPR Campus Toledo** que colaborou com a pesquisa, em especial a **Cinthia**.

As minhas colegas médicas, **Naura, Soledad, Luana e Dagna** que auxiliaram nas coletas, expresso meu mais sincero agradecimento a vocês pela

valiosa contribuição na coleta de dados para esta pesquisa.

Ao Professor **Maurício**, pela ajuda nas análises estatística dos dados da população estudada

Às pacientes pela boa vontade ao participarem da pesquisa. Muito obrigada por aceitarem participar voluntariamente da minha pesquisa de mestrado. O apoio, a colaboração e a confiança que demonstraram ao compartilhar suas experiências e informações foram essenciais para que este estudo fosse realizado.

Ao **CPAC**, Laboratório de Patologia que gentilmente analisou os exames citológicos coletados na pesquisa.

À minha querida secretária **Vânia**, por contribuir durante o meu percurso acadêmico, com sua habilidade em lidar com as demandas do dia a dia do consultório com eficiência e sua disposição em ir além das expectativas para garantir que todas as tarefas fossem realizadas com excelência.

Aos amores da minha vida, meu marido **Gleyson** e meu filho **Davi**. Ao marido, seu apoio incondicional, compreensão e disposição para assumir responsabilidades adicionais permitiram que eu me dedicasse integralmente aos estudos, sabendo que nossa casa estava em boas mãos. Ao meu filho, sua compreensão, seu sorriso inspirador e seu amor incondicional iluminaram meus dias mais desafiadores. Vocês foram minha âncora durante essa jornada, e eu sou imensamente grata por ter vocês ao meu lado.

À minha família por ter me ajudado e me apoiado, em especial aos meus pais, **Mitishiro** e **Marie**. Vocês me deram asas para voar, mas também raízes para me manter firme. Pai, sua sabedoria, exemplo de trabalho árduo e dedicação à família sempre me inspiraram. Mãe, teu infinito amor foi minha fonte de incentivo diário. Aos queridos irmãos, **Patrick** e **Carolina**, que foram apoio ao longo da minha jornada no mestrado. Sem o amor de vocês, não teria alcançado este importante marco.

Por fim, a **Deus**, pois só **Ele** é a fonte de todas as bênçãos e realizações em nossas vidas. Sua mão amorosa em cada página escrita, em cada descoberta feita. Sem sua orientação divina, esta conquista não seria possível.

*Para todas as mulheres que lutam  
contra o câncer do colo do útero:  
“Nada na vida deve ser temido,  
somente compreendido. Agora é  
hora de compreender mais para  
temer menos”  
Marie Curie*

## RESUMO

O câncer do colo do útero é um importante problema de saúde pública no Brasil, sendo o terceiro tipo de câncer mais incidente entre as mulheres. A persistência do HPV de alto risco é a principal causa do câncer cervical e estratégias para melhorar a adesão ao rastreamento, como a autocoleta para análise molecular, têm sido investigadas. Objetivos: descrever a prevalência dos tipos de HPV e avaliar o impacto da autocoleta de amostra cervicovaginal como método de rastreamento populacional do câncer do colo do útero. Metodologia: Trata-se de um estudo prospectivo, observacional, transversal e quantitativo, realizado com 200 mulheres em idade preconizada para rastreamento do câncer do colo do útero, atendidas em unidades básicas de saúde ou um consultório particular, entre outubro de 2023 e junho de 2024. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e as voluntárias assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). As amostras cervicais foram coletadas para exame citopatológico e a autocoleta foi realizada para testes moleculares de detecção de HPV oncogênico por PCR em tempo real. Resultados: Aproximadamente 6% das mulheres apresentaram alterações no exame citopatológico, sendo 66,7% lesão intraepitelial de baixo grau e 16,7% células escamosas atípicas. A prevalência da infecção por HPV de alto risco foi 17,4%, sendo o HPV 39/68 o mais prevalente (26,47%), seguido do HPV 16 (14,71%). A sensibilidade do teste molecular para todos os tipos de HPV foi de 50%, e a especificidade de 82,70%. A acurácia diagnóstica do teste molecular de 82,01%. Discussão: a prevalência de alterações nos testes de HPV é maior que a porcentagem de alterações celulares observados no teste citopatológico, indicando que o teste molecular é importante para verificar a infecção por HPV de alto risco. A autocoleta é uma possibilidade viável para prevenção do câncer do colo do útero e identifica corretamente pacientes infectados por HPV, apresentando alta especificidade e acurácia diagnóstica. Conclusão: Conclui-se que a autocoleta é efetiva para detectar HPV por teste molecular e em conjunto com o exame citopatológico pode melhorar a abrangência dos exames de rastreamento para o câncer do colo do útero. A identificação da prevalência de diferentes tipos de HPV de alto risco em diferentes populações é necessária para que políticas de saúde pública mais efetivas possam ser implantadas.

Palavras-chave: Câncer do colo do útero; Câncer Cervical; HPV; Autocoleta; Exame de rastreamento.

## ABSTRACT

Cervical cancer is a significant public health issue in Brazil, ranking as the third most common type of cancer among women. The persistence of high-risk HPV is the main cause of cervical cancer, and strategies to improve screening adherence, such as self-sampling for molecular analysis, have been investigated. **Objectives:** To describe the prevalence of HPV types and assess the impact of self-sampling of cervicovaginal specimens as a method for population-based cervical cancer screening. **Methodology:** This is a prospective, observational, cross-sectional, and quantitative study conducted with 200 women of the recommended age for cervical cancer screening, attended at primary healthcare units or a private clinic between October 2023 and June 2024. This study was approved by the Research Ethics Committee, and the volunteers signed the informed consent form (ICF). Cervical samples were collected for cytological examination, and self-sampling was performed for molecular testing to detect oncogenic HPV by real-time PCR. **Results:** Approximately 6% of the women showed abnormalities in the cytological examination, with 66.7% having low-grade squamous intraepithelial lesions and 16.7% atypical squamous cells. The prevalence of high-risk HPV infection was 17.4%, with HPV 39/68 being the most prevalent (26.47%), followed by HPV 16 (14.71%). The sensitivity of the molecular test for all HPV types was 50%, and its specificity was 82.70%. The diagnostic accuracy of the molecular test was 82.01%. **Discussion:** The prevalence of HPV abnormalities is higher than the percentage of cellular abnormalities observed in the cytological test, indicating that the molecular test is essential to detect high-risk HPV infections. Self-sampling is a feasible option for cervical cancer prevention and correctly identifies HPV-infected patients, showing high specificity and diagnostic accuracy. **Conclusion:** It is concluded that self-sampling is effective in detecting HPV through molecular testing and, combined with cytological examination, can improve the coverage of cervical cancer screening tests. Identifying the prevalence of different high-risk HPV types in different populations is necessary for the implementation of more effective public health policies.

**Keywords:** Cervical cancer; HPV; Self-collection; Screening test.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ESTIMATIVA DE CASOS DE CÂNCER NO BRASIL .....	18
FIGURA 2 - CAPSÍDEO DO HPV DERIVADO DE UMA RECONSTRUÇÃO DE IMAGEM DE MICROSCOPIA CRIOELETRÔNICA DO HPV TIPO 16.....	21
FIGURA 3 - REPRESENTAÇÃO ESTRUTURAL DO GENOMA DO HPV 16 ..	22
FIGURA 4 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA INFECÇÃO PELO HPV NA MUCOSA CERVICAL E SUAS DIFERENTES LESÕES ESCAMOSAS INTRAEPITELIAIS .....	24
FIGURA 5 - ESTUDO POP BRASIL: DADOS DE EFETIVIDADE DA VACINAÇÃO COM A VACINA QUADRIVALENTE .....	27

## LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

TABELA 1 - PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES ATENDIDAS PARA EXAME DE RASTREAMENTO DE CÂNCER DO COLO DO ÚTERO EM IDADE PRECONIZADA PELO MS .....	41
TABELA 2 - RESULTADO DOS EXAMES CITOPATOLÓGICOS EM MULHERES EM RASTREAMENTO POPULACIONAL PARA CÂNCER DO COLO DO ÚTERO POR FAIXA ETÁRIA .....	43
TABELA 3 - RESULTADO DOS EXAMES MOLECULARES PARA GENOTIPAGEM DE HPV POR AUTOCOLETA DE AMOSTRAS CERVICAIS	46
TABELA 4 - RESULTADO DOS EXAMES CITOPATOLÓGICOS E TESTES MOLECULARES PARA HPV EM PACIENTES RASTREADAS PARA O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO (MATRIZ DE CONFUSÃO) .....	47
TABELA 5 - ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DO TESTE MOLECULAR .....	48
GRAFICO 1 – PREVALÊNCIA DOS TIPOS DE AUTORISCO DE HPV NAS AMOSTRAS DE AUTOCOLETA .....	44

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGC	Células atípicas de significado indeterminado de células glandulares
AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
ASC	Células atípicas de significado indeterminado
ASC - US	Células atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas
ASC-H	Célula atípica de significado indeterminado não se pode afastar lesão de alto grau
CEP/SD	Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde
Covid-19	Coronavírus disease 2019
DNA	Ácido desoxirribonucleico
HPV	Papiloma Vírus Humano
HRP	<i>Human Reproduction Program</i>
HSIL	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
IARC	Agência Internacional de Pesquisa em câncer
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalos de Confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva
LSIL	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
LCR	<i>Long Control Region</i>
MS	Ministério da Saúde
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
NIC I	Neoplasia Intraepitelial Cervical grau I
NIC II	Neoplasia Intraepitelial Cervical grau II
NIC III	Neoplasia Intraepitelial Cervical grau III
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PAHO	<i>Pan American Health Organization</i>
PAP TEST	Teste de Papanicolaou
PBS	Solução Salina Tamponada com Fosfato

PCR	Reação em cadeia da Polimerase
PNI	Programa Nacional de Imunização
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
PPL	População privada de liberdade
PR	Paraná
Pb	Pares de base
P53	Proteína p53
pRb	Proteína do retinoblastoma
SECTICS	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TM	Trans masculinos
UBS	Unidade Básica de Saúde
UFPR	Universidade Federal do Paraná
VLPs	Partículas <i>virus-like</i>
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
VIA	Inspeção visual do colo do útero com ácido acético
WHO	<i>World Health Organization</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS

'	Apóstrofo
°C	Graus centígrados
=	Igualdade
>	Maior
+/-	Mais ou menos
<	Menor
µL	Microlitro
mL	Mililitro
x	Multiplicação
nM	Nanômetro
-	Negativo
nº	Número
%	Percentual

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>18</b>
2.1 Objetivo Geral .....	18
2.2 Objetivos Específicos .....	18
<b>3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>19</b>
3.1 CÂNCER DO COLO DO ÚTERO: EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO .....	19
3.2 ETIOPATOGENIA DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO .....	21
3.3 PREVENÇÃO E RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO	26
3.3.1 Vacinação .....	26
3.3.2 Rastreamento do Câncer do Colo do Útero .....	28
3.3.3 Autocoleta de Amostra Cervicovaginal .....	32
<b>4. MATERIAL E MÉTODO</b> .....	<b>36</b>
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	36
4.2 ASPECTOS ÉTICOS .....	36
4.3 AMOSTRA .....	36
4.4 COLETA DA AMOSTRA E DE DADOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS ...	37
4.5 EXTRAÇÃO DE DNA E GENOTIPAGEM DO HPV .....	38
4.6 EXAME CITOPATOLÓGICO .....	39
4.7 ANÁLISES ESTATÍSTICAS .....	39
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>40</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>49</b>
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	<b>58</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>59</b>
<b>ANEXO A – QUESTIONÁRIO</b> .....	<b>74</b>
<b>ANEXO B – FOLDER</b> .....	<b>77</b>
<b>ANEXO C - TCLE</b> .....	<b>78</b>
<b>ANEXO D – BULA</b> .....	<b>81</b>
<b>ANEXO E - CONJUNTO DE PRIMERS E SONDAS PARA DETECÇÃO MULTIPLEX DE HPV</b> .....	<b>86</b>

## 1. INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer do colo do útero ainda é uma importante questão de saúde pública. É o terceiro tipo de câncer mais incidente entre mulheres e o quarto tipo de câncer que mais mata. Embora a incidência e a mortalidade tenham diminuído nas últimas décadas devido a implantação de programas de rastreamento e prevenção, como o exame do Papanicolaou e a vacinação contra o papilomavírus humano - HPV, o câncer do colo do útero ainda é uma das principais causas de morte por câncer entre as mulheres (INCA, 2023).

A maior parte dos casos de câncer do colo do útero tem como origem a infecção pelo HPV. Este é transmitido pelo contato direto com a pele e mucosa infectadas, principalmente durante o contato sexual. Atualmente, são conhecidos mais de 218 tipos de HPV, sendo que alguns deles estão relacionados ao desenvolvimento de câncer, em especial os tipos 16 e 18. Em geral, a infecção é assintomática, mas também pode causar lesões verrucosas ou microlesões de caráter transitório e que irão regredir espontaneamente (FEBRASGO, 2017; GOMES *et al.*, 2022; GUEDES *et al.*, 2021).

As lesões precursoras podem ser totalmente curáveis quando identificadas e tratadas precocemente. Estas lesões, assim como as neoplasias em estágio inicial, não costumam apresentar sintomas, tornando indispensável o rastreamento populacional, independentemente da presença ou não de sinais e sintomas. Estas lesões precursoras podem ser diagnosticadas de forma precoce por meio do exame citopatológico, também conhecido como exame Papanicolaou. Quando não há a presença de lesões, a infecção pelo HPV pode ser confirmada através de testes moleculares que detectam a presença do DNA viral (MUKHERJEE *et al.*, 2023; MUÑOZ-BELLO *et al.*, 2022; OBEID *et al.*, 2020). O câncer do colo do útero, por sua vez, está associado aos casos de infecção persistente pelos tipos oncogênicos, sendo que em mulheres com sistema imunológico funcional, são necessários entre 15 a 20 anos para progressão das lesões para um tumor maligno (BRASIL, 2022; OPAS, 2024).

No Brasil, a recomendação do Ministério da Saúde é que o rastreamento seja realizado por meio do exame citopatológico com início aos 25 anos, mantendo-se até 64 anos. Estes exames devem ser realizados anualmente e, após dois resultados negativos, a cada três anos (INCA, 2016). Apesar de ser o

exame de referência para o rastreamento deste tipo de câncer, são encontradas limitações que reduzem a cobertura populacional, influenciando nas taxas de incidência e de mortalidade da doença. Por ser considerado um método mais invasivo, pode gerar receio na população alvo, por diversos fatores como constrangimento, ansiedade e medo antes e durante o procedimento, o que resulta na redução da aceitabilidade. Ademais, grupos minoritários, como em mulheres trans masculinos (TM), que requerem conhecimento especializado não são usualmente abrangidos nas diretrizes nem nas campanhas, o que os afasta dos serviços de saúde (FLORIDO, 2020; TAVARES DA MOTA *et al.*, 2021).

Na prática, a estratégia nacional de rastreamento é reconhecida como oportunística, uma vez que a maioria das pessoas acabam realizando o exame após procurar os serviços de saúde por outros motivos. Esse quadro, associado a ausência de um sistema de informação em saúde nacional unificado, resulta em uma parcela da população que acaba sendo super rastreada, enquanto a outra segue sem nenhum acompanhamento, não sendo possível nem identificar (INCA, 2016; SERRANO *et al.*, 2022).

Nesse sentido, têm sido estudados métodos alternativos de rastreio para suprir algumas lacunas apresentadas pelo exame citopatológico. A autocoleta para análise molecular de amostra cervicovaginal, procurando por material genético de HPV oncogênico, por exemplo, apresenta vantagens para pacientes com dificuldade de acesso às unidades de saúde, além de fornecer maior privacidade e menor constrangimento (MADZIMA *et al.*, 2017; OLIVEIRA, 2022; MIRANDA *et al.*, 2022). Logo, é primaz a investigação de alternativas para maximizar a cobertura de rastreamento, visando a redução do impacto do diagnóstico e do tratamento tardio, relacionados ao câncer do colo do útero na saúde pública (PEREIRA, 2021).

Em março de 2024, o Ministério da Saúde tornou pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, os testes moleculares para detecção de HPV oncogênico. Para tanto é utilizada a técnica de amplificação de ácidos nucleicos baseada em PCR (reação em cadeia da polimerase), com genotipagem parcial ou estendida do HPV. De acordo com as Diretrizes do Ministério da Saúde, através da Portaria SECTICS/MS nº 3 (BRASIL, 2024). Este foco de prevenção primária e secundária do câncer do colo

do útero com base em testes moleculares, vem se consolidando em vários países (CONITEC, 2024).

Estudos mostram novas tecnologias que têm sido somadas ao arsenal diagnóstico disponível para detecção precoce desse tipo de neoplasia (MELNIKOV, 2018; BOUVARD *et al.*, 2021; GODOY *et al.*, 2022; SILVEIRA *et al.*, 2023). Dentre estas, estão a citologia em meio líquido, os testes para detecção do HPV por meio da autocoleta, os testes rápidos e os testes moleculares (PANTANO, 2021; WHO, 2021; ARBYN *et al.*, 2022).

A autocoleta também tem se mostrado uma alternativa que permite aumentar a cobertura do exame em regiões de difícil acesso, pois não demanda o deslocamento das pacientes e nem o enfrentamento de condicionamentos sociais e culturais que impede a obtenção de amostra cervical (LORENZI *et al.*, 2013). No entanto, ainda são poucos estudos que aplicam a autocoleta, como meio de rastreamento do câncer do colo do útero na população preconizada pelo Ministério da Saúde.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral:

Descrever a prevalência dos tipos de HPV e avaliar o impacto da aplicação da autocoleta de amostra cervicovaginal como método de rastreamento populacional do câncer do colo do útero.

### 2.2 Objetivos específicos:

- Descrever a prevalência da infecção do colo do útero por HPV em um grupo de mulheres em idade preconizada para rastreamento do câncer do colo do útero;
- Determinar o tipo de HPV diagnosticado por autocoleta aos achados citopatológicos do exame do Papanicolaou;
- Determinar o valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do teste molecular;
- Avaliar a eficácia do diagnóstico molecular de HPV por autocoleta em relação ao exame citopatológico convencional para rastreamento de câncer do colo do útero.

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA


#### 3.1 CÂNCER DO COLO DO ÚTERO: EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

O câncer do colo do útero pode ser evitável, quando aplicadas medidas de rastreamento e prevenção da doença a nível populacional. Contudo, ele continua sendo a terceira neoplasia mais diagnosticada no mundo, com cerca de 662.000 novos casos e 350.000 mortes por ano (INCA, 2023; BRAY *et al.*, 2024). As taxas mais elevadas de incidência e mortalidade do câncer do colo do útero no mundo registram-se em países subdesenvolvidos. Isso reflete fatores como a falta de acesso à vacinação contra HPV, aos serviços de rastreio e tratamento inadequados, além de determinantes sociais e econômicos destas populações (WHO, 2024). Todavia, nos Estados Unidos, o câncer do colo do útero é o terceiro tipo de câncer ginecológico mais comum entre os cânceres ginecológicos (SIEGEL *et al.*, 2024).

As estimativas publicadas pelo INCA para novos casos de câncer no Brasil no ano de 2023, apontavam o câncer do colo do útero como o terceiro mais comum entre as mulheres, ficando atrás apenas do câncer de mama e do câncer de cólon e reto (Figura 1) (INCA, 2023).

FIGURA 1 - ESTIMATIVA DE CASOS DE CÂNCER NO BRASIL

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por gênero exceto pele não melanoma

Localização Primária	Casos	%		Localização Primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%		Mama feminina	73.610	30,1%
Cólon e reto	21.970	9,2%		Cólon e reto	23.660	9,7%
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5%		Colo do útero	17.010	7,0%
Estômago	13.340	5,6%		Traqueia, brônquio e pulmão	14.540	6,0%
Cavidade oral	10.900	4,6%		Glândula tireoide	14.160	5,8%
Esôfago	8.200	3,4%		Estômago	8.140	3,3%
Bexiga	7.870	3,3%		Corpo do útero	7.840	3,2%
Laringe	6.570	2,7%		Ovário	7.310	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%		Pâncreas	5.690	2,3%
Fígado	6.390	2,7%		Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

\*Números arredondados para múltiplos de 10.<sup>1</sup>

Homens Mulheres

RISCO ESTIMADO EM 13,25 CASOS DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO A CADA 100 MIL MULHERES

FONTE: Adaptado de INCA, 2023.

No Brasil, a mortalidade do câncer do colo do útero representa 6,1% entre todos os casos de câncer. Para o ano de 2025, o país deverá ter 17 mil novos

casos de câncer do colo do útero, o que representa uma taxa bruta de incidência de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2023). Ademais, observou-se uma variação regional nas taxas de mortalidade, sendo 4,37 mortes a cada 100 mil mulheres nos estados da região Sul, ao passo que, ao Norte, foram 9,52 mortes a cada 100 mil mulheres (GOMES *et al.*, 2022).

Apesar de altamente evitável, a doença mata 35,7 mil mulheres a cada ano nas Américas, sendo que a maioria (80%) desses casos ocorre na América Latina e no Caribe. As taxas de mortalidade são três vezes mais altas na América Latina e no Caribe, do que na América do Norte. Esses dados destacam as desigualdades existentes em termos de renda, gênero e acesso aos serviços de saúde nestas regiões. Se essas tendências atuais continuarem, estima-se que as mortes por câncer do colo do útero nas Américas aumentarão para 51,5 mil em 2030 devido ao crescimento da população e ganhos na expectativa de vida (OPAS, 2024).

Pesquisas têm buscado estabelecer uma associação entre os fatores de risco, para desenvolver o câncer do colo do útero. Além da infecção por HPV, fatores como: idade, histórico reprodutivo e conjugal, nível educacional, crenças religiosas, ocupação e padrões de comportamento sexual. Dentre os fatores de risco conhecidos estão o tabagismo, múltiplos parceiros sexuais, multiparidade, uso prolongado de contraceptivos orais, relações sexuais desprotegidas e fatores genéticos (APPLEBY, 2007; FEBRASGO, 2017; LI *et al.*, 2023; SUNG *et al.*, 2021).

Um dos fatores de risco ambientais estabelecido é o hábito de fumar. Ele aumenta significativamente a probabilidade de desenvolvimento de câncer cervical, reduzindo tanto a quantidade, quanto a eficácia das células de Langerhans, que desempenham um papel crucial na ativação da resposta imunológica local contra o HPV (SZYMONOWICZ & CHEN, 2020). Esse risco está diretamente relacionado ao número diário de cigarros consumidos, e é mais pronunciado quando o tabagismo é iniciado em idade precoce (MALEVOLTI *et al.*, 2023).

O elevado número de gestações, também é um fator constantemente associado ao câncer do colo do útero em mulheres infectadas por HPV. Esse risco é duplicado nas mulheres que deram à luz quatro vezes, quando

comparadas com aquelas que tiveram apenas uma ou nenhuma gestação (SHARMA & PATTANSHETTY, 2018).

Por outro lado, no que diz respeito aos contraceptivos orais, vários estudos populacionais têm sugerido um aumento na incidência de câncer cervical para mulheres que usaram contraceptivos orais por mais de 5 anos, mas outros estudos disponíveis chegam a resultados controversos e contraditórios quanto à ação dos contraceptivos combinados orais no desenvolvimento do câncer do colo do útero (BOVO *et al.*, 2023).

Da mesma forma, pacientes imunossuprimidos e que recebem tratamento com imunossuppressores apresentam um risco aumentado de desenvolvimento de câncer, assim como pacientes acima de 30 anos, uma vez que ocorre regressão espontânea da maioria das lesões abaixo dessa idade (FEBRASGO, 2017; IARC, 2007; TAVARES DA MOTA *et al.*, 2021).

### 3.2 ETIOPATOGENIA DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

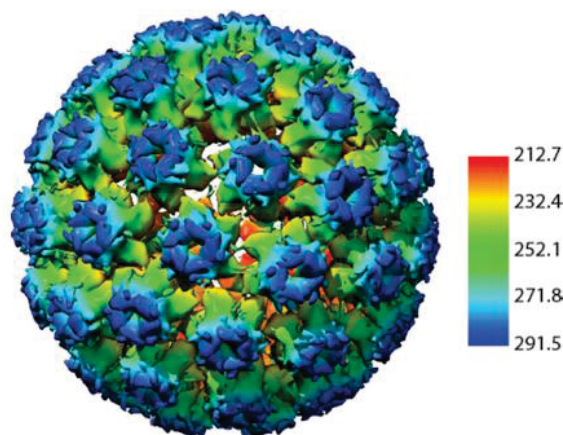
A infecção por HPV é fundamental para o desenvolvimento da neoplasia cervical e pode ser detectada em 99,7% dos cânceres do colo do útero. Estudos demonstraram que as infecções pelos HPVs oncogênicos são majoritariamente responsáveis pela progressão de lesões malignas no colo uterino, tornando primordial a compreensão da patogênese desse vírus no organismo do indivíduo infectado (DE MARTEL *et al.*, 2020; HARIRI *et al.*, 2011; HARTWIG *et al.*, 2017; PATEL *et al.*, 2013; WALBOOMERS *et al.*, 1999).

A transmissão do HPV ocorre principalmente através do contato humano, não se limitando apenas à relação sexual. O uso correto de preservativos pode reduzir significativamente o risco de transmissão do vírus. É crucial notar que a transmissão genital pode ocorrer mesmo na ausência de penetração, simplesmente pelo contato direto de pele com pele entre os órgãos genitais dos parceiros, pode permitir a troca de fluidos corporais, facilitando a disseminação do vírus (MANINI & MONTOMOLI, 2018; SHEW *et al.*, 2013).

O HPV é um vírus não envelopado de DNA pertencente à família *Papillomaviridae*. Tal família compreende um grupo heterogêneo de vírus espécie-específicos, que apresentam tropismo por células epiteliais escamosas e glandulares. Após a infecção, podem causar lesões como verrugas, papilomas

e condilomas no local. Suas partículas virais têm diâmetro de aproximadamente 55 nm, apresentando-se sob a forma icosaédrica de simetria pentagonal (Figura 2) (VAN REGENMORTEL, 2002; DA SILVA *et al.*, 2023).

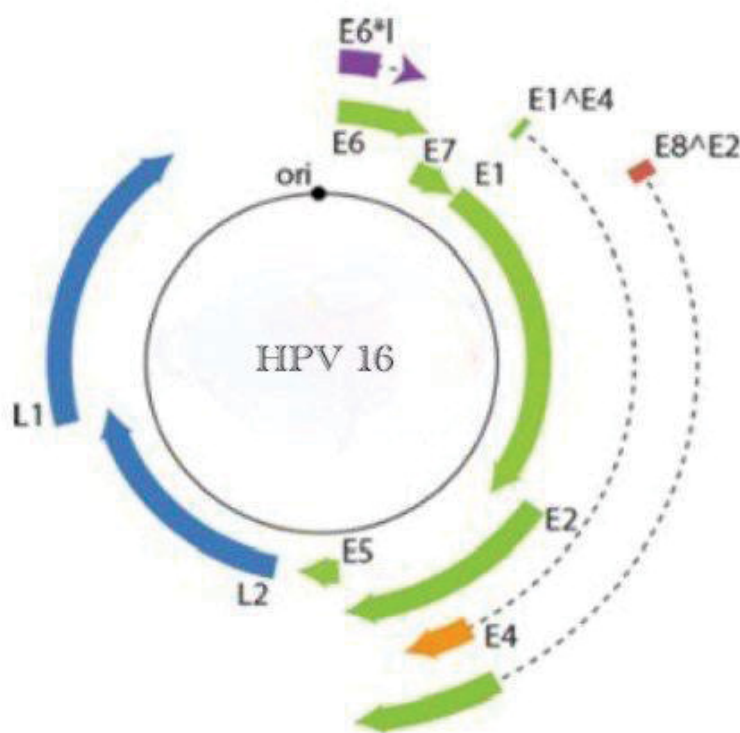
FIGURA 2 - CAPSÍDEO DO HPV DERIVADO DE UMA RECONSTRUÇÃO DE IMAGEM DE MICROSCOPIA CRIOELETRÔNICA DO HPV TIPO 16



FONTE: Adaptado por Van Doorslaer *et al.*, 2018.

O seu genoma é formado por dupla hélice de DNA circular, sendo dividido em três regiões principais: uma região que codifica os oncogenes virais, outra região que codifica as proteínas que formam o capsídeo do vírus e a região relacionada à replicação e transcrição do vírus (Figura 3).

FIGURA 3 - REPRESENTAÇÃO ESTRUTURAL DO GENOMA DO HPV 16



FONTE: Adaptado por Van Doorslaer *et al.*, 2018.

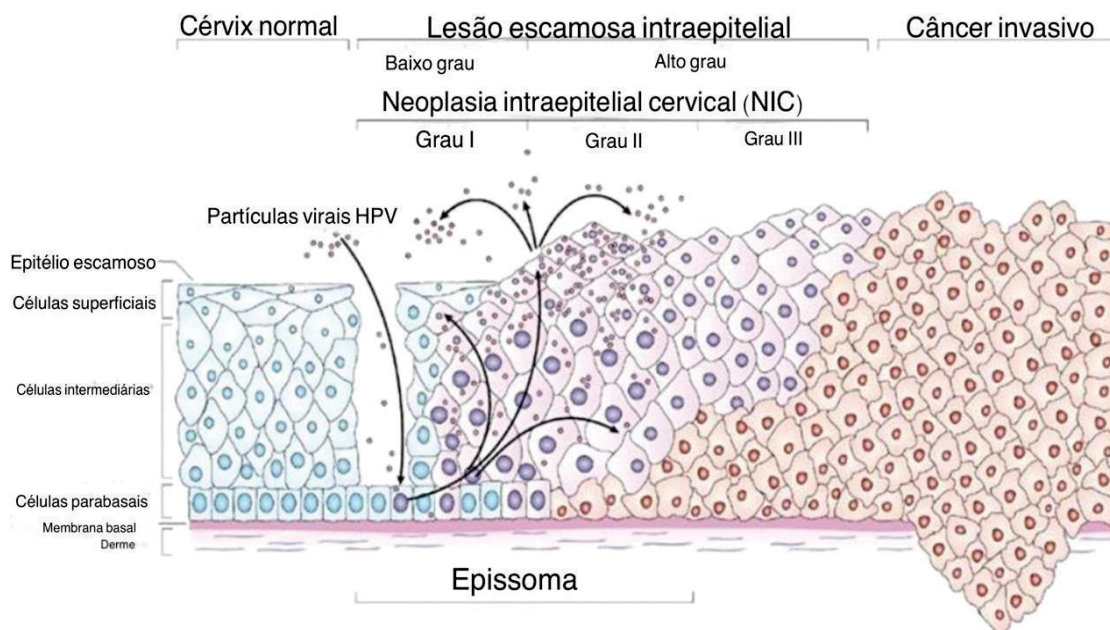
Ao todo, são expressas sete proteínas específicas do vírus: **PRECOCE** (EARLY = genes E) dividida em E1, E2, E3, E4, E5, E6 e E7; **TARDIA** (LATE = genes L) dividida em L1 e L2; e **REGIÃO REGULATÓRIA CONTRACORRENTE** (LCR = long control region), região que regula a replicação viral e a expressão de genes (DE VILLIERS *et al.*, 2004). Os genes L codificam as proteínas do capsídeo viral e os genes E codificam as proteínas com funções reguladoras da atividade celular, destacando-se as oncoproteínas E6 e E7, que interferem com a função dos genes celulares supressores de tumores p53 e pRB (VAN DOORSLAER *et al.*, 2018).

Nessa perspectiva, é importante dar ênfase aos principais genes que auxiliam no desenvolvimento desta patogênese, sendo seis da região inicial (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) e dois da tardia (L1 e L2). Após a infecção viral, é por meio da proteína de superfície L1 que o HPV se liga na membrana basal da célula e expõe a proteína L2, favorecendo a colonização no epitélio. Além disso, as proteínas E6 e E7 dos tipos altamente carcinogênicos podem regular o crescimento celular e favorecer a progressão de lesões pré-malignas, uma vez que inativam proteínas supressoras de tumor como pRB e p53 (RODEN &

STERN, 2018). Essas proteínas pRB e p53 desempenham um papel na regulação da divisão celular, sendo responsáveis pelo controle do ciclo celular e reparo do DNA. Quando inativadas pelas oncoproteínas virais, a progressão tumoral é acelerada. (BALASUBRAMANIAM *et al.*, 2019; EVRIARTI & YASMON, 2019; HAREZA, WILCZYNSKI & PARADOWSKA, 2022; LEUNG *et al.*, 2014; LONGWORTH & LAIMINS, 2004; VIEIRA *et al.*, 2022).

A fisiopatogenia começa com a transmissão do HPV por meio do contato sexual, o que propicia a ocorrência de microlesões na mucosa e pequenos traumas nas camadas superiores do epitélio, com conseqüente invasão viral às células da camada basal do endo e ectocérvice (Figura 4). Os achados citopatológicos está descrito no item 4.6. A maioria das infecções por HPV é transitória e é eliminada pelo sistema imunológico do indivíduo entre de 1 a 2 anos. No entanto, em alguns casos, a infecção persiste e pode levar à transformação maligna da célula ao longo de décadas. Durante a infecção persistente, os genes virais E6 e E7 são expressos. Essas proteínas são oncogênicas e desempenham um papel crucial na carcinogênese cervical (FAN *et al.*, 2023). A proteína E6 inativa a proteína supressora de tumor p53, enquanto a proteína E7 inativa a proteína supressora de tumor Rb, promovendo a proliferação celular descontrolada e a resistência à apoptose. A progressão para o câncer cervical invasivo geralmente ocorre após um longo período, durante o qual as células infectadas passam por alterações genéticas adicionais que resultam na transformação maligna (DE SAN JOSÉ, BROTONS & PAVÓN, 2018).

FIGURA 4 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA INFECÇÃO PELO HPV NA MUCOSA CERVICAL E SUAS DIFERENTES LESÕES ESCAMOSAS INTRAEPITELIAIS



FONTE: Adaptado de San José *et al.*, 2018.

Uma vez estabelecida a infecção, pode ocorrer a progressão de células displásicas para um carcinoma com potencial invasivo. Contudo, a história natural da doença revela um desenvolvimento lento e gradual, possibilitando uma longa janela de oportunidade, tanto para prevenção, quanto para a identificação de lesões pré-malignas, como diagnóstico precoce (MAGALHÃES *et al.*, 2021).

Atualmente, foram descritos cerca de 218 tipos de HPV como causadores de infecções em humanos (MAGALHÃES *et al.*, 2021). Metade desses, apresenta potencial oncogênico, provendo transformação celular e desenvolvimento de lesões precursoras ao câncer. Os HPVs são divididos em dois grupos, de acordo com o potencial oncogênico: os de baixo risco, são os tipos 6, 11, 40, 42, 43, 54, 61, 70, 72, 81, CP6 108, os quais desenvolvem os condilomas e lesões de baixo grau; e os de alto risco que são os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 (BALMAGAMBETOVA *et al.*, 2019; GEBREGZABHER *et al.*, 2021; INDARTI *et al.*, 2019; TEKKESIN *et al.*, 2022).

São reconhecidos 40 tipos que apresentam potencial oncogênico ao câncer do colo do útero, anogenital e orofaríngeo (CHOI *et al.*, 2023; PRATI, MARANGONI & BOCCARDO, 2018). Nota-se a associação entre a presença

dos tipos HPV 16 e 18 com progressão para câncer cervical, uma vez que são encontrados em 70% das lesões de alto grau (SUNG *et al.*, 2021). As infecções persistentes com genótipos de HPV de alto risco 16 e 18 são a principal causa de câncer e podem resultar na integração do HPV no genoma do hospedeiro (MOLINA *et al.*, 2024). O teste de genotipagem ampliado é uma metodologia diagnóstica que possibilita uma melhor estratificação do risco e a detecção de infecções múltiplas por HPV. Na Itália, foi detectado 14 tipos de HPV de alto risco, nomeadamente 12 oncogênicos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) e 2 genótipos provavelmente oncogênicos (66, 68) (CENCI, 2023).

A maioria dos cânceres e doenças relacionadas ao HPV é causada por 9 tipos de HPV. Os tipos 16 e 18 do HPV são responsáveis pela maioria dos cânceres anogenitais e aproximadamente 52% das lesões cervicais de alto grau. As lesões cervicais são denominadas neoplasias intraepiteliais cervicais - NIC, e são categorizadas de acordo com a proporção de cada tipo de células e da espessura do epitélio. Tais parâmetros servem de referência para as recomendações de seguimento após o resultado do exame citopatológico, usado para rastreamento. As NIC de grau I são mais leves, uma vez que a maioria sofre regressão em até 2 anos, não progredindo para graus mais avançados. Por outro lado, as NIC de grau II e III indicam uma maior gravidade do quadro, já que evidenciam uma possível evolução para câncer na ausência de tratamento precoce (INCA, 2016). Dos tipos de HPV de alto risco, os tipos 31, 33, 45, 52 e 58 estão associados a 18% de câncer do colo do útero e 40% dos casos de displasia cervical de alto grau (NIC II e NIC III) (BRUN *et al.*, 2021).

### 3.3 PREVENÇÃO E RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

#### 3.3.1 Vacinação

A vacinação contra o HPV é altamente recomendada e pode prevenir de 70% a 90% das neoplasias relacionadas a esta infecção. O ideal é que tanto homens quanto mulheres sejam vacinados antes do início da atividade sexual, garantindo assim uma proteção de 100% contra os tipos de HPV incluídos na vacina. Atualmente existem três tipos de vacinas profiláticas para o HPV, sendo elas: a vacina nonavalente, a quadrivalente e a bivalente (ROSALIK, TARNEY &

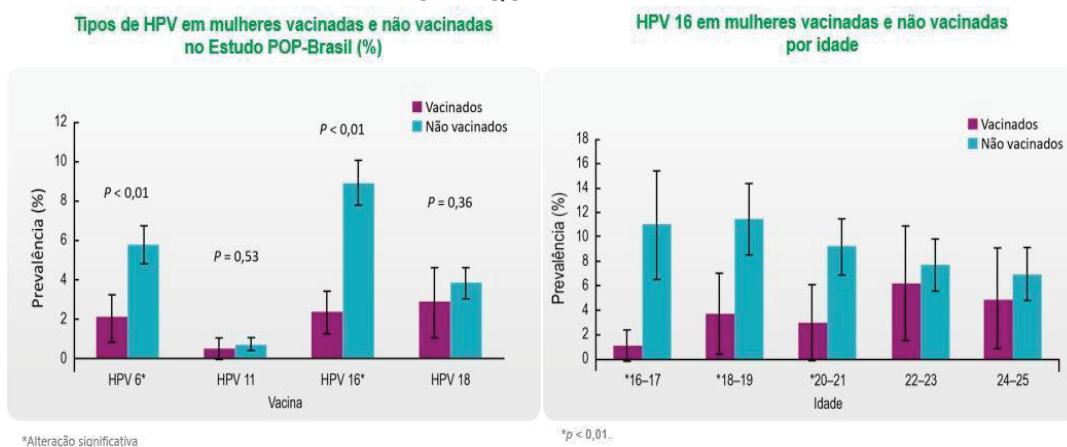
HAN, 2021; WANG *et al.*, 2020). Acredita-se que ao menos 118 milhões de mulheres pelo mundo já receberam uma dose da vacina contra o HPV. Destas, apenas 1% é de países de baixa e média renda (BRUNI *et al.*, 2016).

Um estudo publicado no ano de 2021, investigou os impactos do programa nacional de vacinação contra o HPV na Inglaterra e no Reino Unido, sobre a incidência de câncer cervical e lesões NIC III. Este programa nacional de vacinação contra o HPV foi implantado em 2008 para meninas adolescentes, de 12 a 13 anos, visando prevenir infecções por tipos de HPV oncogênicos, especialmente HPV-16 e HPV-18 (vacina bivalente). Os resultados indicaram uma significativa redução na incidência de NIC III em mulheres vacinadas, em comparação com aquelas não vacinadas. Além disso, houve uma diminuição na prevalência de infecções por HPV de alto risco entre as mulheres vacinadas. Sugerem assim, impacto positivo e direto da vacinação na redução das lesões cervicais pré-cancerígenas, que são precursoras do câncer cervical invasivo. Os autores concluem que o programa nacional de vacinação contra o HPV na Inglaterra e no Reino Unido, tem sido eficaz na prevenção do câncer cervical, destacando a importância contínua da vacinação e do monitoramento epidemiológico para melhorar os resultados da saúde das mulheres. O programa praticamente eliminou o câncer do colo do útero em mulheres nascidas a partir de 1º de setembro de 1995. Estimou-se que a vacina, nesse período, tenha prevenido cerca de 450 casos do câncer do colo do útero e 17,2 mil casos de alterações celulares (FALCARO *et al.*, 2021).

O Ministério da Saúde brasileiro, preconiza a vacinação de meninas e meninos de 9 a 14 anos de idade, além do grupo prioritário que inclui pessoas com sistema imune comprometido, vítimas de violência sexual e outras condições específicas conforme dispõe o Programa Nacional de Imunizações (PNI), podendo receber a vacina até os 45 anos. O Brasil, por meio do SUS, disponibiliza a vacina tetravalente que protege as infecções e HPV dos tipos mais frequentes: 6, 11, 16 e 18 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, NOTA TÉCNICA Nº 41, 2024). Embora a administração da vacina seja recomendada aos indivíduos que ainda não iniciaram sua vida sexual, acredita-se que a vacinação daqueles que contraíram a infecção e a eliminaram espontaneamente, também seja importante, uma vez que poderia reduzir as chances de recorrência (ROSALIK, TARNEY & HAN, 2021).

Um estudo multicêntrico, denominado como “POP Brasil”, analisou dados de 5.945 mulheres vacinadas, comparando a incidência de infecções por HPV e de lesões cervicais pré-cancerígenas, antes e depois da implementação do programa de vacinação. Foi observada a efetividade da vacina quadrivalente do HPV na redução significativa da incidência de infecções por HPV de alto risco e de lesões cervicais pré-cancerígenas, entre as mulheres vacinadas em comparação com as não vacinadas (Figura 5). Estes dados reforçam que a vacinação universal pode desempenhar um papel importante na redução do ônus do câncer cervical e de outras doenças associadas ao HPV entre as mulheres jovens no Brasil (WENDLAND *et al.*, 2021).

FIGURA 5 - ESTUDO POP BRASIL: DADOS DE EFETIVIDADE DA VACINAÇÃO COM A VACINA QUADRIVALENTE



FONTE: Adaptado por Wendland *et al.*, 2021

Um recente estudo de revisão sistemática e meta-análise avaliou 21 estudos observacionais que avaliaram a efetividade da vacina de HPV. A revisão demonstrou que a vacina para o HPV é mais efetiva quando aplicada em idades jovens, reduzindo em até 90% a chance de desenvolver câncer do colo do útero (ELLINGSON *et al.*, 2023).

### 3.3.2 Rastreamento do Câncer do Colo do Útero

Adicionalmente à prevenção do câncer cervical, temos a detecção precoce da doença através do rastreamento do câncer do colo do útero. Este é um mecanismo de identificação de mulheres que apresentam um risco

aumentado de desenvolver ou que já possuem a doença, mas são assintomáticas. Esse processo tem como base o emprego de exames como o citopatológico de Papanicolaou. Através deste exame é possível identificar casos considerados positivos, por apresentarem lesões pré-malignas ou até mesmo o câncer (INCA, 2016).

Georgios Papanicolaou (1883-1962) foi um médico grego e pesquisador, que após anos de pesquisa identificou células cancerígenas no esfregaço cervical, tornando-se, portanto, fidedigna a técnica que faz diagnósticos de diversas patologias que acometem o colo do útero, principalmente o câncer por infecção persistente do HPV (PRA *et al.*, 2021). Ele é conhecido por criar o “Pap test”, teste de Papanicolaou ou coloração de Papanicolaou, comumente conhecido como Papanicolaou, que revolucionou a detecção precoce do câncer cervical (TAN & TATSUMURA, 2015).

O exame do Papanicolaou é o método mais utilizado para o diagnóstico precoce de lesões cervicais, incluindo lesões precursoras do câncer cervical e a própria doença em estágios iniciais, mesmo em mulheres assintomáticas. É um exame reconhecido por sua rapidez, baixo custo e eficácia na detecção precoce. Segundo o Ministério da Saúde, o exame citopatológico deve ser feito anualmente, a partir dos 25 anos, em mulheres com vida sexual ativa. Caso a paciente tenha pelo menos dois exames negativos consecutivos, o rastreamento pode ocorrer a cada três anos. O rastreamento deve seguir até os 64 anos de idade quando, se houver no mínimo dois exames negativos, a coleta do citopatológico pode ser suspensa. Para manter o custo-benefício do rastreamento de câncer no Brasil, deve-se seguir as recomendações de periodicidade, de acordo com a faixa etárias e as demais especificações descritas nas Diretrizes de Rastreamento de Câncer de Colo de Útero do Ministério da Saúde (INCA, 2016).

O exame, baseia-se na análise citológica de uma amostra cervicovaginal, na qual são coletadas células da ectocérvice e endocérvice do colo de útero, tendo em vista que as principais manifestações do vírus são encontradas na junção escamo colunar. O objetivo é classificar as células encontradas e detectar as que indicam potencial de malignidade, como, por exemplo, células com apresentação nuclear com morfologias e tamanhos atípicos e figuras mitóticas anormais, além da perda da maturação citoplasmática (FEBRASGO, 2017).

Para a obtenção de uma amostra adequada, recomenda-se a realização da coleta com instrumentos apropriados. O espéculo garante a visualização do colo uterino e do canal vaginal, já a espátula de Ayres e a escova cervical tem a função de realizar a descamação celular do cérvix, coletando material para análise. É essencial que seja realizado uma boa distribuição das células na lâmina possibilitando a visualização microscópica delas. Caso haja escassez celular, presença de contaminantes, sangue, piócitos ou sobreposição celular, essa leitura é prejudicada, sendo necessária a repetição do exame em 6 a 12 semanas – tempo para a renovação do epitélio (INCA, 2016).

O exame citológico de Papanicolaou apresenta eficácia de 80% para detecção de lesões do colo do útero, mas com suas limitações. As limitações técnicas incluem o processo de coleta e preparação das amostras para análise, além da interpretação dos resultados que pode ser subjetiva. Outras limitações, são associadas a aplicação de um método mais invasivo, que pode gerar receio na população alvo por constrangimento, ansiedade e medo antes e durante o procedimento, reduzindo sua aceitabilidade. Ademais, grupos minoritários que requerem conhecimento especializado não são usualmente abrangidos nas diretrizes nem nas campanhas, o que os afasta dos serviços de saúde (FLORIDO & ELIAN, 2020; TAVARES DA MOTA *et al.*, 2021). Adiciona-se a isto outros fatores limitantes como, por exemplo, as barreiras geográficas, os horários inconvenientes e esquecimentos, tendo em vista que a paciente precisa se deslocar até o serviço de saúde de referência para realizar a coleta, questões religiosas e culturais, que levam ao sentimento de constrangimento e de desconforto perante a coleta (PEREIRA, 2021).

A nível nacional, a cobertura de rastreamento varia de acordo com a região. Segundo dados da Pesquisa Nacional de Saúde - PNS, realizada entre o Ministério da Saúde e o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Em 2019, estados do Sul e do Sudeste apresentaram uma média acima de 84%, enquanto o Nordeste alcançou 76,4% da população indicada, o que os mantém abaixo da média nacional de 81,3% de cobertura de rastreamento (IBGE 2021; GUEDES *et al.*, 2021).

Nas últimas décadas, apesar do elevado número de óbitos por câncer do colo do útero, as taxas de incidência e mortalidade por câncer cervical apresentaram redução em países desenvolvidos. Tal fator é fortemente atribuído

a melhoria do acesso à saúde e a implementação de programas de rastreamento e prevenção da doença. Entretanto, em países de baixa e média renda, ainda pode ser encontrada uma cobertura de rastreamento de apenas 44%. No Brasil, as projeções apontam que até 2030, as taxas de mortalidade se manterão maiores nas regiões norte e nordeste, o que pode ser correlacionado às condições socioeconômicas inferiores nessa parte do país (SUNG *et al.*, 2021; GOMES *et al.*, 2022).

Além do exame citopatológico, os testes baseados em biologia molecular podem auxiliar no rastreamento do câncer cervical. Estes visam facilitar a triagem de resultados citológicos com atipias e auxiliar na indicação de seguimento de mulheres em tratamento para NIC II e NIC III. Esses testes são utilizados para detecção de material genético DNA de HPV oncogênico em amostras cervicovaginais (INCA, 2016; FEBRASGO, 2017).

A associação entre a coleta do citopatológico e o exame molecular em mulheres acima de 30 anos têm apresentado alta sensibilidade e, conseqüentemente, alto valor preditivo negativo. Isto pode influenciar tanto no aumento do intervalo de segurança entre as coletas para três anos, quanto na redução de seguimento invasivo desnecessário após um falso positivo. Caso seja detectado material genético do HPV e alguma alteração citopatológica, a mulher é encaminhada para a colposcopia, apresentando um desempenho diagnóstico mais sensível (GRAVITT *et al.*, 2008; INCA, 2024; LEINONEN *et al.*, 2009; QIAO *et al.*, 2008).

Com o aprimoramento nas técnicas de diagnóstico molecular, em março de 2024, o Ministério da Saúde incorporou ao SUS o diagnóstico de HPV a partir de teste molecular. O objetivo é aumentar a eficácia na prevenção do câncer do colo do útero, para oferecer resultados mais específicos e acurados. O uso de testes primários de HPV provou ser mais eficaz na identificação de lesões pré-cancerosas de alto grau, levando a melhores resultados clínicos em mulheres (MOLINA *et al.*, 2024). Quando comparado ao exame de Papanicolaou, o teste molecular apresentou maior sensibilidade, o que torna essencial para rastreamento e detecção precoce de forma eficaz do câncer cervical. Além disso, sua implementação é facilitada devido à sua fácil padronização, o que o torna escolha prática e eficaz para melhorar a prevenção e o diagnóstico precoce (INCA, 2024).

Segundo as últimas diretrizes da Organização Mundial da Saúde - OMS sobre triagem e gerenciamento de mulheres com exames positivos para o HPV, existem evidências convincentes de que os testes são superiores ao Papanicolaou ou à inspeção visual do colo do útero com ácido acético na detecção de lesões pré-cancerosas de detecção precoce do câncer cervical (WHO, 2021). A OMS e *Human Reproduction Programme* - HRP já recomendam a substituição gradual da citologia oncótica de Papanicolaou ou a inspeção visual com ácido acético pelo teste molecular do HPV. Essa mudança de abordagem é considerada uma estratégia importante para aprimorar os programas de rastreamento e prevenção em nível global (OPAS, 2021).

O teste molecular para o HPV identifica os genótipos de alto risco responsáveis por praticamente todos os casos de câncer do colo do útero. De acordo com dados do *Pathology Outlines*, existe relação direta entre o HPV e o câncer do colo do útero, que mostram que o vírus está presente no DNA de 99,7% dos tumores malignos no colo do útero (TURASHVILI, 2023). Diferentemente dos métodos que requerem uma inspeção visual, essa ferramenta fornece um diagnóstico objetivo, eliminando qualquer margem para interpretações duvidosas dos resultados. Essa abordagem direta e precisa torna o processo de detecção do HPV mais confiável e claro, proporcionando uma base sólida para decisões clínicas e intervenções preventivas (CONITEC, 2024).

Os testes moleculares de HPV tem sido proposto como teste de triagem alternativos devido a maior reprodutividade e sensibilidade (GODOY, 2022). Estudos já demonstraram que a triagem baseada em HPV fornece maior proteção contra o câncer do colo do útero invasivo em comparação com a citologia e que, devido à sua alta capacidade preditiva negativa, há a possibilidade de estender os intervalos de triagem para 5 anos (BOUVARD *et al.*, 2021; FONTHAM *et al.*, 2020); (KYRGIU *et al.*, 2020).

### 3.3.3 Autocoleta de Amostra Cervicovaginal

Uma alternativa para o rastreamento de câncer do colo do útero é a autocoleta de amostra cervicovaginal. O objetivo da utilização desta técnica é superar as limitações atuais da coleta do citopatológico, indo ao encontro da

proposta da OMS de aumentar a cobertura mundial do rastreamento do câncer do colo do útero para 70% até 2030 (MIRANDA *et al.*; 2022; WHO, 2020).

Um estudo realizado na Holanda, investigou o desempenho clínico do teste de HPV de alto risco em amostras de autocoleta versus amostras coletadas por profissionais de saúde, no rastreamento primário os resultados mostraram que as amostras de autocoleta foram tão eficazes, tanto quanto as amostras coletadas por profissionais para a detecção de HPV de alto risco. Além disso, a autocoleta foi bem aceita pelas mulheres, que relataram níveis significativamente menores de vergonha, nervosismo, desconforto ou dor. No entanto, a confiança na amostragem correta foi significativamente maior durante a coleta por profissional da área da saúde. Os achados sugerem que a autocoleta de amostras de HPV pode ser uma estratégia eficaz para melhorar a cobertura dos programas de saúde pública, aumentando a detecção precoce de lesões cervicais e reduzindo a incidência de câncer cervical (CAMARA *et al.*, 2021; POLMAN *et al.*, 2019).

O desenvolvimento de técnicas para a autocoleta objetiva abranger pessoas e lhes viabilizar o direito à saúde de forma universal e igualitária. A implementação desse instrumento transpassaria barreiras físicas, possibilitando não só o rastreamento em regiões remotas, comunidades rurais irregulares, com déficit de profissionais da saúde e de infraestrutura, como também resultaria na maior flexibilização em relação a horários e locomoção aos serviços de saúde (MADZIMA *et al.*, 2017; PEREIRA, 2021; SUNG *et al.*, 2021).

Para a realização do teste de identificação de DNA do HPV por meio da autocoleta, é necessária a distribuição de kits individuais com o material adequado, além do fornecimento de instruções precisas às pacientes, pormenorizando cada passo com linguagem prática e acessível. O kit, após validação pelas agências reguladoras, poderá ser retirado no serviço de saúde ou encaminhado para a residência da usuária, permitindo a escolha do ambiente onde a coleta será realizada e flexibilizando o processo (MADZIMA *et al.*, 2017; WHO, 2020).

Contudo, a literatura indica que o impacto seria ainda mais significativo na superação de barreiras emocionais e psicossociais, tendo em vista que esse método dispensa a ação direta de um segundo indivíduo no momento da coleta. É esse diferencial que amplia e oportuniza a assistência para populações

vulneráveis pelo sub rastreamento. Ademais, a autocoleta como alternativa de rastreamento sem a intervenção médica direta seria primaz em situações que demandam isolamento social, como foi evidenciado durante a pandemia de Covid-19 (GÖK *et al.*, 2010; MIRANDA *et al.*, 2022; OLIVEIRA, 2008; SUNG *et al.*, 2021).

No Brasil, o desempenho da autocoleta de material cervical para a pesquisa de material genético de HPV foi observado em um estudo realizado com mulheres de uma cidade do estado do Amazonas. Essa população encontra-se mais vulnerável ao agravamento da doença, em situações de isolamento e de baixo ou nenhum acesso ao serviço de saúde, já que, na maioria das vezes, depende do transporte fluvial. Após a autocoleta, foi analisada a experiência das participantes que apresentaram resultados confirmados para NIC II, NIC III e câncer. Foi possível concluir que a autocoleta para triagem cervical baseada em HPV é uma alternativa viável e promissora ao método convencional de coleta realizada por profissionais de saúde. A pesquisa demonstrou que a autocoleta é bem aceita pelas mulheres, proporcionando maior privacidade e conforto. Embora tenha sido identificada uma sensibilidade ligeiramente inferior em comparação com as amostras coletadas por profissionais, os resultados ainda são considerados satisfatórios para identificação de infecções por HPV e rastreamento de câncer cervical. A implementação da autocoleta poderia potencialmente aumentar a cobertura de triagem e reduzir as barreiras associadas à adesão aos exames ginecológicos tradicionais (SENA, 2019).

Em 2022, 48 países já tinham programas de rastreamento baseados em detecção do HPV. Deste, 35% reportaram ter introduzido a autocoleta em seus programas, sendo a maioria deles aplicados para populações sub rastreadas (Argentina, Austrália, Dinamarca, Equador, Finlândia, França e Suíça) ou como parte do rastreamento disponível na atenção primária (Albânia, Kênia, Guatemala, Honduras, Malásia, Noruega, Peru, Ruanda e Uganda) (SERRANO *et al.*, 2022).

A preferência por métodos de autocoleta para detecção do HPV em mulheres trans masculinos (TM), ou seja, são pessoas que têm identidade de gênero do espectro masculino, mas foram designadas como femininas ao nascer, tem sido cada vez mais discutida devido a preocupações sobre a

acessibilidade e o conforto dos exames tradicionais, como o Papanicolaou. Estudos sugerem que a autocoleta pode oferecer uma alternativa viável e menos invasiva, aumentando a adesão ao rastreamento e respeitando o corpo e a identidade de mulheres transexuais (MCDOWELL *et al.*, 2017; TAVARES DA MOTA *et al.*, 2021). No estudo de Goldstein (2020), o autor avaliou a taxa de rastreamento do câncer cervical entre indivíduos transexuais após a introdução do swab autocoletado para o teste de DNA HPV mostrou que o teste de esfregaço por autocoleta pode aumentar as taxas de adesão às recomendações de rastreio entre uma população que de outra forma seria pouco rastreada (GOLDSTEIN *et al.*, 2020).

## 4. MATERIAL E MÉTODO

### 4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo prospectivo, observacional, transversal, quantitativo e descritivo de mulheres voluntárias em idade para rastreamento populacional de câncer de colo de útero, atendidas em Unidades Básicas de Saúde - UBS e um consultório particular no município de Toledo.

### 4.2 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná (CEP/SD), com número de aprovação 6.328.270 do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE: 73989823.0.0000.0102). Durante o atendimento nas unidades de saúde e no consultório privado, as mulheres elegíveis foram informadas sobre os objetivos do estudo e aquelas que concordaram em participar, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO C).

### 4.3 AMOSTRA

Foram incluídas neste estudo mulheres em idade preconizada pelo Ministério da Saúde para rastreamento do câncer do colo do útero, que procuraram UBS do Município de Toledo ou um consultório particular da cidade para fazer a coleta do exame do Papanicolaou. O recrutamento de voluntárias ocorreu entre o período de outubro de 2023 a junho de 2024.

Foram recrutadas 200 mulheres. O tamanho amostral mínimo foi definido com base em estudos brasileiros publicados anteriormente (LORENZI, 2019; PANTANO *et al.*, 2021). Os critérios de inclusão da amostra foram: pessoas com útero, na faixa etária propícia para o rastreamento de câncer de colo de útero segundo as recomendações do Ministério da Saúde (25 - 64 anos), falantes da língua portuguesa, com condições físicas e mentais para realizar a autocoleta e que realizaram no mesmo dia a coleta do citopatológico na UBS ou na clínica particular de ginecologia. Os critérios de exclusão foram: ter realizado

histerectomia por causas que não sejam malignidade ou lesões pré-malignas, gestante, estar fora da faixa etária preconizada para coleta de citopatológico e pacientes que nunca tiveram relações sexuais.

#### 4.4 COLETA DE DADOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS

As pacientes foram convidadas para participar como voluntárias do projeto de pesquisa na sala de espera da UBS ou consultório particular. Estas pacientes tiveram consultas marcadas para realizar o exame Papanicolaou na presença de um médico ginecologista ou profissional de saúde da família, como exame de rotina. As pacientes que aceitaram participar deste estudo responderam a um questionário clínico e epidemiológico (ANEXO A). O questionário foi impresso e continha 40 perguntas divididas em seis tópicos, tais como: informações relacionadas à identificação do indivíduo, dados sociodemográficos, informações sobre hábitos e saúde da mulher.

Após a aplicação do questionário, a participante recebeu um folder com um material explicativo sobre o procedimento a ser realizado para a autocoleta cervicovaginal (ANEXO B). Recebeu também um kit contendo um tubo tipo Falcon fechado, contendo meio de transporte líquido para células (solução salina equilibrada de Hanks e soro bovino fetal), além de uma escova cervical.

As participantes foram então encaminhadas ao consultório médico e preparadas para a realização da coleta de amostra endocervical para o exame Papanicolaou. As amostras relacionadas à realização do Papanicolaou foram encaminhadas para análise citopatológica em laboratório especializado.

Logo após, as pacientes foram direcionadas ao banheiro do consultório ou a um espaço reservado na própria sala de exame para a realização da autocoleta. Elas realizaram todo o procedimento sozinhas e foram orientadas a introduzir a escova cervical na vagina, conforme material de apoio (ANEXO B), girando a escova por cinco vezes no mesmo sentido. Após retirar a escova de dentro da vagina, a participante colocou a escova em tubo Falcon identificado contendo 10 mL de líquido de preservação celular.

Após a autocoleta, os tubos foram devolvidos aos pesquisadores que codificaram as amostras, identificaram os tubos e os armazenaram no congelador da geladeira local a  $-20^{\circ}\text{C}$  até o fim do turno da coleta.

Posteriormente, os tubos foram transportados em caixa térmica contendo gelo reciclável até o Laboratório de Genética da Universidade Federal do Paraná - UFPR Campus Toledo e armazenados em ultra-freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

#### 4.5 EXTRAÇÃO DE DNA E GENOTIPAGEM DO HPV

As amostras provenientes da autocoleta foram retiradas do ultra-freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$  e deixadas em temperatura ambiente até o completo descongelamento. Uma alíquota de 1 mL foi transferida para um microtubo para posterior centrifugação a 14.000 RPM por 5 minutos. O sobrenadante foi removido com uma pipeta Pasteur de plástico, mantendo-se o *pellet* residual. Foi adicionado ao *pellet* 500  $\mu\text{L}$  de Tampão Fosfato Salina (*PHOSPHATE-BUFFERED SALINE*) 1X PH 7,2 com código: 13-30259-05, 500 mL (PBS) 1x e homogeneizado. A amostra foi novamente centrifugada a 14.000 RPM por 5 minutos e o sobrenadante descartado. O *pellet* foi então ressuscitado em 500  $\mu\text{L}$  de PBS.

Para a extração do DNA foi utilizado o kit de extração rápida de DNA/RNA da marca Nova Biotecnologia. Para a extração, 100  $\mu\text{L}$  da amostra foi ressuscitada e adicionado 100  $\mu\text{L}$  do reagente do kit de extração rápida à amostra. A mistura foi incubada a  $56^{\circ}\text{C}$  por 10 minutos, seguida de  $95^{\circ}\text{C}$  por 10 minutos. Após a incubação, o sobrenadante foi cuidadosamente transferido para um novo microtubo.

A genotipagem do HPV foi realizada através da técnica de PCR em tempo real, utilizando o kit comercial HPV-RNASE P-96 da empresa Nova Biotecnologia. O kit apresenta um conjunto de primers (*forward* e *reverse*) e sondas fluorescentes marcadas na extremidade 5' e NFQ (*non-fluorescent quencher*) na extremidade 3' para os subtipos de HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68). No Controle interno da reação, o conjunto apresenta primers e sonda marcado com o fluoróforo Cy5 para a RNASE P. A metodologia foi realizada conforme protocolo da empresa. Brevemente, foi preparado 3 mix da reação em tubo de 1,5mL. Cada mix continha 12,5  $\mu\text{L}$  de Master Mix 2X, 5  $\mu\text{L}$  de primers e sondas, 0,2  $\mu\text{L}$  de Taq DNA Polimerase, 2,3  $\mu\text{L}$  de água ultrapura. Após, foi adicionado 20  $\mu\text{L}$  de cada Mix em tubos de 0,2mL, além de 5  $\mu\text{L}$  dos controles positivos em poços diferentes e 5  $\mu\text{L}$  de DNA viral extraído. O volume total da reação foi de 25  $\mu\text{L}$ . As configurações do

equipamento para a PCR foram: um ciclo de 95°C por 2 minutos; seguidos de 40 ciclos: 95°C por 15 segundos, 56°C por 30 segundos e 68°C por 30 segundos. Cada MIX é composto por diferentes fluoróforos, sendo eles: MIX 1- HPV16 (FAM), HPV 39,68 (HEX) e HPV 31,52 (ROX); MIX 2- HPV 51, 59, 66 (FAM), HPV18 (HEX), HPV 56 (ROX); e MIX 3- HPV45, 58, HPV 33 (HEX), HPV 35 (ROX) e RNaseP (Cy5). As reações de PCR em tempo real foram realizadas utilizando o termociclador (Bioer, *Real-Time PCR Detection System Line Gene 9600 Plus*).

#### 4.6 EXAMES CITOPATOLÓGICOS

Os resultados dos exames citopatológicos foram obtidos via prontuário eletrônico de cada paciente. Os dados dos resultados citopatológicos foram estruturados de acordo com a seguinte classificação: **NORMAL**: negativo para lesão precursora ou câncer no anatomopatológico; **ALTERAÇÕES CELULARES BENIGNAS: INFLAMAÇÃO (CERVICITE)**: Pode ser causada por infecções, irritações ou inflamações, por fungos ou bactérias, como candidíase ou *Gardnerella vaginalis* e atrofia com inflamação, metaplasia escamosa imatura ou reparação. **ATIPIAS CELULARES: CÉLULAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO DE CÉLULAS ESCAMOSAS (ASC) OU CÉLULAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO DE CÉLULAS GLANDULARES (AGC)**. Em células escamosas: **LESÃO INTRAEPITELIAL DE BAIXO GRAU – LSIL**, compreendendo o efeito citopático pelo HPV e **NIC I**), **LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU – HSIL**, compreendendo **NIC II** e **NIC III**, **LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU**, não podendo excluir microinvasão ou **CARCINOMA EPIDERMÓIDE INVASOR**. E para células glandulares: **ADENOCARCINOMA IN SITU (AIS)**, **ADENOCARCINOMA INVASOR**, podendo ser cervical, endometrial ou sem outras especificações (INCA, 2024; UFRGS, 2024).

#### 4.7 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As informações obtidas a partir do questionário, foram tabuladas com auxílio do *Microsoft Office Excel* e *R Studio*. Para a análise descritiva foram

usados determinadas a frequência absoluta e relativa para cada variável. Para avaliar o desempenho do teste molecular em comparação com o teste Papanicolaou (considerado o padrão ouro), foi utilizada uma matriz de confusão. Esta matriz permitiu a categorização dos resultados em quatro grupos: verdadeiros positivos, verdadeiros negativos, falsos positivos e falsos negativos. Com base nesses grupos, foram calculadas as medidas de acurácia diagnóstica, incluindo sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, além das prevalências aparente e verdadeira. Para cada uma dessas medidas, foi determinado o intervalo de confiança de 95%. Estas análises foram realizadas tanto para todos os tipos de HPV de alto risco oncogênico quanto para os tipos de HPV 16 e 18. Isto se deve ao fato de os genótipos dos HPVs 16 e 18 estarem mais frequentemente associados à evolução do processo carcinogênico em câncer cervical pela persistência da infecção (BONDE et al., 2020).

## 5. RESULTADOS

Um total de 200 mulheres foram recrutadas para participar deste estudo, o entanto, apenas 196 mulheres se enquadraram nos critérios de elegibilidade. A Tabela 1 apresenta o perfil clínico-epidemiológico das pacientes atendidas para o exame de rastreamento de câncer do colo do útero. A idade média das participantes foi de 45,4 anos (DP +/- 10,2 anos). Dentre as faixas etárias avaliadas, a maioria das pacientes está na faixa de 45 a 54 anos (33,1%), seguida pela de 35 a 44 anos (27,0%). Mulheres entre 55 e 64 anos representaram 21% da amostra e aquelas entre 25 e 34 anos 18,9% da amostra. A maioria das participantes realizou atendimento pelo SUS (71,9%). A maioria delas era casada (59,2%) e católica (75,0%). O nível de escolaridade das pacientes variou, com a maior parte tendo completado o ensino superior (37,8%), seguido por ensino médio completo (28,1%). Quanto às características clínicas das pacientes, a maioria das pacientes nunca fumou (81,1%), enquanto 14,8% são ex-tabagistas. Apenas 4% da amostra continua fumando, com consumo variando entre 2 ou mais cigarros por dia. Em relação aos antecedentes obstétricos, 35,7% relatou ter 2 filhos e 22,4% apenas 1 filho.

Em relação à prevenção do câncer do colo do útero, 73,5% das pacientes relataram não ter realizado a vacina para HPV. Quanto à frequência de realização dos exames preventivos citopatológicos, a maioria (60,51%) das pacientes faz o exame anualmente. No entanto, 17,44% realiza a cada dois anos e 16,92% mais de três anos. Apenas 2,56% nunca haviam realizado o exame.

TABELA 1 - PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES ATENDIDAS PARA EXAME DE RASTREAMENTO DE CÂNCER DO COLO DO ÚTERO EM IDADE PRECONIZADA PELO MS

	N	%
<b>Idade</b>		
Entre 25 e 34 anos	37	18,9
Entre 35 e 44 anos	53	27,0
Entre 45 e 54 anos	65	33,1
Entre 55 e 64 anos	41	21,0
<b>Atendimento</b>		
SUS	141	71,9
Particular	55	28,1
<b>Estado civil</b>		
Casada	116	59,2
Divorciada	18	9,20
Solteira	34	17,3
União estável	21	10,7
Viúva	7	3,6
<b>Religião</b>		
Católica	147	75,0
Espírita	2	1,0
Evangélica/Protestante	38	19,4
Sem religião	2	1,0
Agnóstica/Ateísta	1	0,5
Outro	6	3,1
<b>Nível de escolaridade</b>		
E. Básico Completo	9	4,6
E. Básico Incompleto	27	13,8
E. Médio Completo	55	28,1
E. Médio Incompleto	20	10,2
E. Superior Completo	74	37,8
E. Superior Incompleto	11	5,6
<b>Tabagismo</b>		
Nunca	159	81,1
Ex-tabagista	29	14,8
Sim, 2 a 5 cigarros/dia	2	1,0
Sim, 6 a 9 cigarros/dia	2	1,0
Sim, > 9 cigarros/dia	4	2,0
<b>Antecedentes obstétricos</b>		
Sim, 1 filho(a)	44	22,4
Sim, 2 filhos(as)	70	35,7
Sim, 3 filhos(as)	30	15,3
Sim, 4 filhos(as)	14	7,1
Sim, mais que 4 filhos(as)	7	3,6
Não	31	15,8
<b>Vacina do HPV</b>		
Não	144	73,5
Não sabe informar	30	15,3
Sim	22	11,2

<b>Frequência do preventivo</b>		
6 em 6 meses	4	2,05
1 vez ao ano	118	60,51
A cada 2 anos	34	17,44
Mais de 3 anos	33	16,92
Nunca realizou	5	2,56
Não sabe	1	0,51

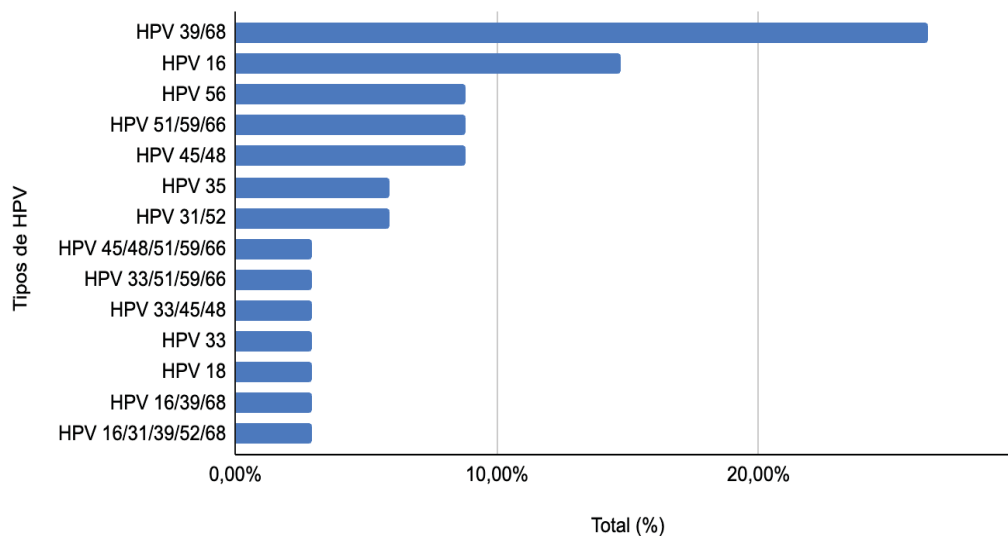
Todas as amostras coletadas para o exame citopatológico foram consideradas adequadas (satisfatórias). Os resultados dos exames citopatológicos foram categorizados por faixas etárias e estão apresentados na Tabela 2. Aproximadamente 94% das mulheres apresentaram resultados normais para o exame Papanicolaou no momento do estudo. Dentre os casos considerados anormais (6,1%) dentro da faixa etária de 25 a 34 anos, as alterações encontradas foram principalmente células escamosas atípicas (16,7%) e lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) (66,7%). Para a faixa etária de 35 a 44 anos, a prevalência de resultados normais foi de 26,6%, enquanto 33,3% das amostras apresentaram células escamosas atípicas. Para a faixa etária de 45 a 54 anos, a maior parte das amostras foi classificada como normal (33,7%). No entanto, 25% mostraram células escamosas atípicas e 33,3% apresentaram LSIL. No último intervalo de faixa etária avaliado, de 55 a 64 anos, a proporção de resultados normais foi de 20,7%, sendo que 25% das amostras apresentaram células escamosas atípicas. Também foi identificado um caso de lesão intraepitelial de alto grau para esta faixa etária.

TABELA 2 - RESULTADO DOS EXAMES CITOPATOLÓGICOS EM MULHERES EM RASTREAMENTO POPULACIONAL PARA CÂNCER DO COLO DO ÚTERO POR FAIXA ETÁRIA

CITOPATOLÓGICO	25 - 34 anos		35 - 44 anos		45 - 54 anos		55 - 64 anos		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Normal	35	19%	49	26,6%	62	33,7%	38	20,7%	184	93,9%
Anormal com células escamosas atípicas (ASC)	2	16,7%	4	33,3%	3	25%	3	25%	12	6,1%
<i>Lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL)</i>	2	66,7%	-	-	-	-	1	33,3%	3	25%
<i>Significado indeterminado / Não se pode afastar lesão de alto grau (ASC-H)</i>	-	-	-	-	2	66,7%	1	33,3%	3	25%
<i>Significado indeterminado / Possivelmente não neoplásica (ASC-US)</i>	-	-	4	80%	1	20%	-	-	5	41,7%
<i>Lesão intraepitelial de alto grau (H-SIL)</i>	-	-	-	-	-	-	1	100%	1	8,3%
Total	37	18,9%	53	27%	65	33%	41	21%	196	100%

A prevalência dos tipos de HPV de alto risco detectados nas amostras, também representados no Gráfico 1, para o HPV 39/68 foi o tipo mais prevalente de 26,47% detectados. A maior prevalência foi observada na faixa etária de 25-34 anos (11,76%), seguida pelas faixas de 45-54 e 55-64 anos, cada uma com 5,88%; para o HPV 16, segundo tipo mais prevalente 14,71%. Este tipo foi encontrado principalmente nas faixas etárias de 35-44 anos e 45-54 anos (5,88% cada), com um caso na faixa de 55-64 anos (2,94%); para HPV 56 em 8,82%. Os casos estavam distribuídos nas faixas etárias de 25-34, 35-44 e 55-64 anos, cada uma com 2,94; para o HPV 45/48 também foi detectado em 8,82%. Sendo que 5,88% estão na faixa etária de 35-44 anos e 2,94% na faixa de 25-34 anos; para o HPV 51/59/66, também foi detectado em 8,82%, todos na faixa etária de 35-44 anos.

GRÁFICO 1 - PREVALÊNCIA DOS TIPOS DE ALTO RISCO DE HPV NAS AMOSTRAS DE



Os genótipos de HPV detectados, separados por idade das pacientes, estão apresentados na Tabela 3, que apresenta os resultados dos exames moleculares para genotipagem de HPV, realizados por meio de autocoleta de amostras cervicais em diferentes faixas etárias. A prevalência geral da infecção por HPV de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 66 e 68) nestas amostras foi de 17,4%. Destas, 4,6% das pacientes encontravam-se na faixa etária entre 25 e 34 anos, 5,1% na faixa de 35 a 44 anos, 4,1% na faixa de 45 a 54 anos e 3,6% na faixa de 55 a 64 anos.

A Tabela 3 apresenta os resultados dos exames moleculares para genotipagem de HPV, realizados através da autocoleta de amostras cervicais, distribuídos por diferentes faixas etárias. A prevalência dos tipos de HPV detectados foram: HPV 39/68 foi o genótipo mais prevalente correspondendo a 26,47% do total. A maior incidência foi observada na faixa etária de 25-34 anos (11,76%), e nas faixas de 45-54 e 55-64 anos, cada uma com correspondendo a 5,88%; HPV 16, o segundo genótipo mais prevalente 14,71%, sendo que os casos foram distribuídos principalmente nas faixas de 35-44 e 45-54 anos, correspondendo a 5,88% em cada e 2,94% na faixa de 55-64 anos; O HPV 56, HPV 45/48 e HPV 51/59/66, foram detectados em 8,82% do total, sendo que o HPV 56 foi encontrado nas faixas de 25-34, 35-44 e 55-64 anos (2,94% em cada), o HPV 45/48 foi mais prevalente na faixa etária de 35-44 anos (5,88%) e na faixa de 25-34 anos (2,94%) e para o HPV 51/59/66 foi detectado exclusivamente na faixa etária de 35-44 anos (8,82%); para os HPV 35, HPV

31/52 e HPV 16/39/68, cada um desses genótipos foi identificado em 5,88% do total da amostra, sendo que o HPV 35 foi encontrado nas faixas etárias de 25-34 e 45-54 anos e o HPV 31/52 na faixa etária de 55-64 anos.

Algumas das pacientes apresentaram diferentes genótipos combinados, com prevalência de 23,52% sendo eles: HPV 51/59/66 na faixa etária de 35-44 anos; HPV 16/39/68 na faixa etária de 25 a 34 anos; HPV 33/45/48 na faixa etária de 55 a 64 anos; HPV 33/51/59/66 na faixa etária de 45 a 54 anos; HPV 45/48/51/59/66 na faixa etária de 45 a 54 anos; HPV 16/31/39/52/68 na faixa etária de 45 a 54 anos. A presença de vários tipos de HPV nestas diferentes combinações foi observada em apenas uma amostra para cada combinação de genótipos.

TABELA 3 - RESULTADO DOS EXAMES MOLECULARES PARA GENOTIPAGEM DE HPV POR AUTOCOLETA DE AMOSTRAS CERVICAIS<sup>1</sup>

HPV	25 - 34 anos		35 - 44 anos		45 - 54 anos		55 - 64 anos		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Não detectado</b>	28	14,3%	42	21,5%	5	29,2%	7	17,5%	161	82,5%
<b>Detectado</b>	9	4,6%	10	5,1%	8	4,1%	7	3,6%	34	17,4%
<b>HPV 16</b>	-	-	2	5,88%	2	5,88%	1	2,94%	5	14,71%
<b>HPV 18</b>	-	-	1	2,94%	-	-	-	-	1	2,94%
<b>HPV 56</b>	1	2,94%	1	2,94%	-	-	1	2,94%	3	8,82%
<b>HPV 33</b>	1	2,94%	-	-	-	-	-	-	1	2,94%
<b>HPV 35</b>	1	2,94%	-	-	1	2,94%	-	-	2	5,88%
<b>HPV 45/48</b>	1	2,94%	2	5,88%	-	-	-	-	3	8,82%
<b>HPV 39/68</b>	4	11,76%	1	2,94%	2	5,88%	2	5,88%	9	26,47%
<b>HPV 31/52</b>	-	-	-	-	-	-	2	5,88%	2	5,88%
<b>HPV 51/59/66</b>	-	-	3	8,82%	-	-	-	-	3	8,82%
<b>HPV 16/39/68</b>	1	2,94%	-	-	-	-	-	-	1	2,94%
<b>HPV 33/45/48</b>	-	-	-	-	-	-	1	2,94%	1	2,94%
<b>HPV 33/51/59/66</b>	-	-	-	-	1	2,94%	-	-	1	2,94%
<b>HPV 45/48/51/59/66</b>	-	-	-	-	1	2,94%	-	-	1	2,94%
<b>HPV 16/31/39/52/68</b>	-	-	-	-	1	2,94%	-	-	1	2,94%

<sup>1</sup> Detalhamento de resultados moleculares com 2 e 3 tipos de HPV: (\*): HPV 16 e HPV 39/68; (\*\*): HPV 51,59,66 e HPV 45/48; HPV 51,59,66 e HPV 33; (\*\*\*): HPV 45/48 e HPV 33; (\*\*\*\*): HPV 16, HPV 39/68 e HPV 31/52.

A Tabela 4 apresenta os resultados positivos e negativos dos testes citopatológicos e moleculares em pacientes em idade para rastreamento populacional para câncer do colo do útero. Dentre as amostras com resultado do exame citopatológico positivo (6,1%), apenas 1,5% também obteve resultado positivo para algum tipo de HPV. Destas, 4,6% obteve resultado negativo para algum tipo de HPV. Entre as amostras com resultado citopatológico negativo (93,9%), 15,8% apresentaram a presença de algum tipo de HPV de alto risco na amostra. Quando avaliada a distribuição específica para os HPVs dos tipos 16 e 18, foi observado que 0,5% da amostra apresentaram resultado positivo para os dois exames de rastreamento. Já para as amostras com resultado citopatológico negativo 90,4% apresentou também resultado negativo para o HPV 16 e 18 para autocoleta.

TABELA 4 - RESULTADO DOS EXAMES CITOPATOLÓGICOS E TESTES MOLECULARES PARA HPV EM PACIENTES RASTREADAS PARA O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

MOLECULAR	CITOPATOLÓGICO					
	Positivo		Negativo		Total	
<b>Resultado HPV - todos os tipos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Positivo	3	1,5%	31	15,8%	34	17,3%
Negativo	9	4,6%	152	78,1%	162	82,7%
Total	12	6,1%	184	93,9%	196	100%
<b>Resultado HPV - Tipo 16 e 18</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Positivo	1	0,5%	7	3,5%	8	4,0%
Negativo	11	5,6%	177	90,4%	188	96%
Total	12	6,1%	184	93,9%	196	100%

A Tabela 5 apresenta a acurácia diagnóstica do teste molecular utilizado para a detecção de todos os tipos de HPV e especificamente para os tipos de HPV 16 e 18. A prevalência geral da infecção por todos os HPVs na amostra de autocoleta foi de 17,99% (IC 95%: 12,79% - 24,22%). Em relação aos tipos HPV 16 e 18, a prevalência geral foi de 4,23% (IC 95%: 1,84% - 8,17%). Para a prevalência verdadeira, aproximadamente 2% (IC 95%: 0,58% - 5,33%) da população realmente tem a condição, conforme determinado pelo padrão ouro (Papanicolaou).

A sensibilidade do teste molecular para todos os tipos de HPV foi de 50,00% (IC 95%: 6,76% - 93,24%) enquanto que a especificidade do teste molecular foi de 82,70% (IC 95%: 76,47% - 87,86%). Quando avaliada a especificidade para os tipos de HPV 16 e 18, ela aumenta para 95,68% (IC 95%: 91,66% - 98,11%). O valor preditivo positivo para todos os HPVs foi de 5,88% (IC 95%: 0,72% - 19,68%). O valor preditivo negativo do teste molecular para todos os tipos de HPV foi de 98,71% (IC 95%: 95,42% - 99,84%). Considerando os tipos de HPV 16 e 18, o valor preditivo negativo foi de 97,79% (IC 95%: 94,44% - 99,39%). A acurácia diagnóstica do teste molecular quando comparado ao citopatológico foi de 82,01% (IC 95%: 75,78% - 87,21%) para todos os tipos de HPV e de 93,65% (IC 95%: 89,17% - 96,68%) para os tipos HPV 16 e 18. A proporção de indivíduos corretamente classificados foi considerada alta (93.65%), indicando que a maioria dos casos foram classificados corretamente.

TABELA 5 - ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DO TESTE MOLECULAR

Medida	TODOS HPVs		HPV 16 e 18	
	Valor	IC 95%	Valor	IC 95%
Prevalência Aparente	0,1799	(0,1279 - 0,2422)	0,0423	(0,0184 - 0,0817)
Verdadeira Prevalência	0,0212	(0,0058 - 0,0533)	0,0212	(0,0058 - 0,0533)
Sensibilidade	0,5000	(0,0676 - 0,9324)	0,0000	(0,0000 - 0,6024)
Especificidade	0,8270	(0,7647 - 0,8786)	0,9568	(0,9166 - 0,9811)
Valor Preditivo Positivo	0,0588	(0,0072 - 0,1968)	0,0000	(0,0000 - 0,3694)
Valor Preditivo Negativo	0,9871	(0,9542 - 0,9984)	0,9779	(0,9444 - 0,9939)
Acurácia	0,8201	(0,7578 - 0,8721)	0,9365	(0,8917 - 0,9668)

## 6. DISCUSSÃO

O exame de rastreamento para detecção precoce do câncer do colo do útero, preconizado pelo MS, é o exame citopatológico ou Papanicolaou (BRASIL, 2022). Um dos pontos fortes deste estudo é aplicar, em um estudo de mundo real, o método da autocoleta em pacientes da atenção primária de saúde. Poucos são os estudos que aplicam a autocoleta nestas pacientes. No Brasil, a maioria dos estudos é realizada em populações vulneráveis, como pacientes com doenças infectocontagiosas ou pacientes em localização geográfica isolada (PANTANO, *et al.*, 2021; PEREIRA *et al.*, 2023; TORRES, *et al.*, 2018).

No presente estudo, a maioria dos exames citopatológicos (93,9%) tiveram resultados normais. Entre os exames moleculares, a prevalência da infecção foi maior (18%) que a de alterações citopatológicas. Esses achados são semelhantes aos relatados em outros estudos que mostram que a autocoleta pode detectar uma proporção substancial de infecções por HPV, enquanto exames citopatológicos frequentemente mostram alterações menores ou normais, sugerindo que a combinação de ambos pode melhorar a precisão do rastreamento (YEH *et al.*, 2019).

A maior prevalência de alteração de células escamosas atípicas anormais foi observada em mulheres acima dos 30 anos, nas faixas etárias de 35-44 anos, 45-54 anos, e 55-64 anos, com 33,3%, 25%, e 25%, respectivamente. Segundo Gravdal (*et al.*, 2021) uma proporção menor de mulheres mais jovens foi diagnosticada em estágios mais avançados e uma proporção ligeiramente maior foi diagnosticada com adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso comparando mulheres acima de 30 anos. O risco cumulativo de morte por câncer cervical foi menor para pacientes com menos de 30 anos. As anormalidades observadas, principalmente em mulheres de acima de 30 anos, indicam a necessidade de um acompanhamento mais atento nessa faixa etária, especialmente para detectar lesões que podem progredir para câncer do colo do útero (GRAVDAL, 2021).

As lesões de baixo grau (LSIL) são mais prevalentes em mulheres mais jovens (25-34 anos), enquanto lesões de alto grau são mais raras, mas preocupantes quando encontradas, sugerindo um risco maior de progressão para neoplasia. É relevante notar que a maioria das alterações observadas nesta

faixa etária são lesões de baixo grau, o que pode ser indicativo de uma fase inicial do processo patológico. Para estas pacientes é necessário acompanhamento adicional com a evolução da idade. O câncer do colo do útero está associado aos casos de infecção persistente pelos tipos oncogênicos, levando entre 15 a 20 anos para progressão das lesões iniciais para um tumor maligno (BRASIL, 2022; OPAS, 2024). Para pacientes com resultados de LSIL ou ASC - US e um teste de HPV positivo, a colposcopia é recomendada (PERKINS, 2023).

Nas faixas etárias de 45 a 54 anos, a prevalência de alterações do exame citopatológico foi maior (33,7%). Esses dados são consistentes com o perfil de risco para câncer do colo do útero, onde a incidência aumenta com a idade, especialmente após os 30 anos (DE SAN JOSÉ *et al.*, 2018; ZANINE, 2018). Estas pacientes requerem um monitoramento adicional, como a colposcopia, devido a faixa etária avançada. Para as pacientes com resultados de citologia de HSIL, com resultados positivos no teste de HPV, o tratamento consiste em colposcopia com biópsia ou tratamento excisional (BURNES *et al.*, 2020).

A análise dos resultados citopatológicos por faixa etária revela uma predominância de resultados normais, mas também destaca a importância de identificar e monitorar alterações citopatológicas, especialmente em faixas etárias mais avançadas. A detecção de lesões LSIL e HSIL sugere a necessidade de acompanhamento contínuo para garantir a detecção precoce e o tratamento de potenciais lesões precoces ou progressivas (MONTEIRO, 2022). Estes dados são fundamentais para otimizar os programas de rastreamento e melhorar as estratégias de prevenção do câncer cervical, ajustando as abordagens às características específicas de cada faixa etária.

No presente estudo, a prevalência da infecção por HPVs de alto risco foi de aproximadamente 18%. Outros estudos similares a estes observaram uma prevalência similar ao avaliar mulheres em rastreamento para câncer do colo do útero em outras regiões do Brasil (LEVI *et al.*, 2019; SILVEIRA *et al.*, 2023; TRAORE *et al.*, 2024).

Está bem estabelecido que o HPV 16 é o genótipo de HPV de alto risco mais frequentemente relacionado ao câncer cervical. Isso provavelmente se deve à maior persistência da infecção com HPV 16 quando comparado a outros tipos de HPV (BONDE *et al.*, 2020). No entanto, o presente estudo demonstrou

que os tipos mais prevalentes foram os relacionados ao HPV 39/68, representando 26,47% das detecções. Este resultado pode estar associado ao fato de que o teste molecular utilizado não permite distinguir entre os dois tipos de HPV. Desta maneira, as prevalências registradas ficaram agrupadas dentro da mesma classe 39/68. Outro fator que pode estar relacionado a menor prevalência dos tipos 16 e 18 é a possibilidade de haver cada vez mais mulheres vacinadas para o HPV. Uma meta-análise revelou que a prevalência dos tipos HPV 16 e 18 decaiu significativamente de 83% para 66% depois que os programas de vacinação foram implementados por pelo menos 5 anos (DROLET *et al.*, 2019).

No presente estudo, 73,5% das mulheres referiram não ser vacinadas para o HPV. A vacina quadrivalente, oferecida pelo SUS, é eficaz contra os tipos HPV 6, 11, 16 e 18 (KAMOLRATANAKUL *et al.*, 2021), que também pode contribuir para diminuir a prevalência destes tipos ao longo dos anos. A alta prevalência dos genótipos de HPV 39/68 traz uma importante informação para a melhora das políticas de saúde pública em nossa população. A vacina nonavalente, disponível na rede particular, cobre os tipos de HPV 6, 11, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 (EUROPEAN, 2023). Embora genótipos adicionais tenham sido incorporados à nova vacina, os tipos 39 e 68 não estão cobertos. Paz-Zulueta e colaboradores investigaram a prevalência dos genótipos de HPV de alto risco, com foco no efeito protetor das vacinas quadrivalente e nonavalente, bem como sua associação com lesões de alto grau. O estudo destacou que, apesar da ampla cobertura da vacina nonavalente, alguns genótipos de alto risco, como o 39 e 68, ainda não são cobertos por essa vacina. Esses genótipos estão associados a lesões intraepiteliais de alto grau, o que ressalta a necessidade contínua de vigilância epidemiológica e desenvolvimento de vacinas que cubram uma gama maior de genótipos de HPV (PAZ ZULUETA *et al.*, 2018).

A OMS recomendou em 2021 a substituição do exame citopatológico pelo teste molecular para o HPV quando os recursos financeiros forem suficientes. Esta recomendação tem suporte no conhecimento científico acerca da persistência das infecções de HPVs de alto risco, principalmente pelos tipos 16 e 18 (WHO, 2021). Estudos populacionais que confirmem a prevalência destes tipos oncogênicos de HPV em diferentes regiões do Brasil são necessários para

que medidas efetivas de prevenção possam ser estabelecidas (BRUNI *et al.*, 2023).

Em algumas amostras, foi possível observar a presença de genótipos combinados de HPV, confirmando a infecção de 23,52% das pacientes para mais de um tipo de HPV oncogênico na mesma amostra. Quanto à prevalência de tipos de HPVs combinados em amostras provenientes de autocoleta, estudos observaram que a infecção por múltiplos tipos de HPV é comum (LI *et al.*, 2024; OUH *et al.*, 2018; SONG *et al.*, 2020). No entanto, a prevalência observada em estudos populacionais pode variar amplamente, dependendo da metodologia utilizada e do tipo de população estudada (BRUNI *et al.*, 2022). A presença de múltiplas infecções pode complicar a interpretação dos resultados e inflacionar as taxas de prevalência, especialmente em ambientes onde o rastreamento de múltiplos genótipos é realizado de maneira sistemática.

Quando observou-se os resultados negativos para o exame citopatológico, quase 16% da amostra obteve o resultado positivo para qualquer tipo de HPV de alto risco. Se levarmos em consideração que os resultados positivos para o teste molecular são mais prevalentes que o teste citopatológico, o número de colposcopias indicadas também deveria ser maior, especialmente entre a faixa etária maior que 45 anos. Um estudo brasileiro publicado em 2022 demonstrou que, quando utilizado o teste molecular para HPV, o número de colposcopias indicadas aumenta 3,7 vezes quando comparado aos resultados dos exames citopatológicos convencionais. Da mesma forma, a associação do teste molecular foi capaz de identificar câncer em estágio micro invasivo (estágio IA), comparado a 9% em teste citopatológico. Isto resulta em uma possibilidade de realizar o diagnóstico de forma mais precoce, sendo até 10 anos antes quando comparado a utilização do citopatológico convencional (TEIXEIRA, *et al.*, 2022). A detecção precoce de câncer do colo do útero está associada a um tratamento mais efetivo, de menor custo e menos mutilante, apresentando uma taxa de cura de quase 100% (HARTMAN *et al.*, 2017).

Um estudo realizado no Brasil, avaliou a autocoleta em 2.000 pacientes com idade entre 18-77 anos e observou uma prevalência de HPV de alto risco de 12,3%, muito similar a observada neste estudo. Aproximadamente 86% das amostras normais também tiveram resultados negativos para o HPV, sendo que no presente estudo este resultado foi de 76%. Entre os exames citopatológicos

positivos, 40% foram ASC-US. Destas, 36,6% também foram positivas para HPV de alto risco (LORENZI *et al.*, 2013).

Ao avaliar parâmetros importantes para determinar a acurácia diagnóstica do teste molecular utilizado, a prevalência verdadeira foi estimada em 2%. Esse desvio observado pode ser atribuído a variações no padrão ouro (Papanicolaou) utilizado para validação do método. Este resultado sugere que a prevalência real pode ser menor do que a detectada inicialmente (ARBYN *et al.*, 2022; EUN & PERKINS, 2020).

A diferença entre a prevalência aparente e a verdadeira em testes moleculares para HPV é frequentemente descrita na literatura. Arbyn *et al.* (2022) discutiram como a sensibilidade dos testes moleculares para HPV, combinada com possíveis limitações do teste citopatológico (Papanicolaou), pode resultar em uma prevalência aparente que é maior do que a prevalência verdadeira. Eles destacam que a sensibilidade e a especificidade dos testes de genotipagem variam dependendo do tipo de HPV e do método utilizado para a coleta de amostras, o que pode levar a resultados superestimados em termos de prevalência aparente (ARBYN *et al.*, 2022). No presente estudo, é possível afirmar que devido a utilização metodologia de PCR em tempo real, aliada a verificação de quantidade de material genético suficiente, tanto a sensibilidade quanto a especificidade do teste são altas. Ao mesmo tempo, a co-amplificação de um controle interno também serve para evitar a identificação de resultados falsos negativos, tornando o teste molecular efetivo.

A prevalência aparente maior que a verdadeira é importante para entender a carga de infecções em uma população, mas deve ser interpretada com cautela (EUN & PERKINS, 2022). Ao interpretar os resultados de prevalência aparente *versus* verdadeira em exames de HPV, é crucial levar em conta as variações nos métodos diagnósticos e as características da população estudada. A literatura sugere que, embora a prevalência aparente forneça uma visão inicial da carga da infecção, a prevalência verdadeira ajustada para possíveis erros diagnósticos oferece uma estimativa mais precisa do risco para a população. Portanto, é fundamental que esses dados sejam considerados em conjunto com outras informações epidemiológicas para uma compreensão mais completa da situação (BRUNI *et al.*, 2022).

Conforme discutido por Schiffman *et al.*, (2018), o teste molecular para a detecção de HPV, seja coletado pelo médico ou por autocoleta, é mais sensível do que a citologia. Um único teste de HPV detecta 90% dos pré-cânceres e cânceres. Entender a carga e infecção por HPV, mesmo que a prevalência aparente seja maior, é fundamental para direcionar programas de vacinação e rastreamento, especialmente em populações de alto risco. Neste sentido, mesmo com as limitações observadas, a detecção de uma alta prevalência aparente pode ajudar a identificar subgrupos populacionais que necessitam de atenção mais rigorosa (SCHIFFMAN *et al.*, 2018; GRAVITT *et al.*, 2017).

A análise da acurácia diagnóstica revelou que o teste molecular para HPV teve uma sensibilidade para todos os tipos de HPV de 50%, enquanto que a especificidade foi de aproximadamente 83% (IC 95%: 76,47% - 87,86%). A baixa sensibilidade observada pode estar relacionada à escolha do método citopatológico como padrão ouro para realização dos testes estatísticos. Outro fator que pode estar relacionado a esta observação é a possível variabilidade na detecção de tipos específicos de HPV, como HPV 16 e 18, que são de alto risco para o câncer cervical. Os resultados referentes à especificidade do teste molecular tanto para todos os tipos de HPV quanto para os tipos de HPV 16 e 18, foi semelhante à encontrada em outros estudos, como destacado pela revisão sistemática de Arbyn *et al.* (2022). A alta especificidade é crucial para a minimização de falsos positivos em populações rastreadas (ARBYN *et al.*, 2022).

A comparação entre os resultados do teste molecular de autocoleta e do exame citopatológico convencional para todos os tipos de HPV, mostrou uma alta acurácia diagnóstica (82,01%), indicando que o teste molecular por autocoleta é uma opção viável e eficaz para o diagnóstico do HPV. Da mesma forma, foi observado que o teste molecular é bastante específico na identificação de casos negativos. Os dados desse estudo mostraram que o teste molecular teve uma alta acurácia geral, especialmente para HPV 16 e 18. A especificidade foi alta para ambos os tipos de HPV, indicando que o teste é eficaz em identificar corretamente a ausência de HPV. O valor preditivo negativo também foi muito alto, refletindo a confiabilidade do teste na exclusão da infecção. No entanto, o baixo valor preditivo positivo sugeriu que um resultado positivo deva ser interpretado com cautela, muito embora este valor esteja atrelado à questão de não termos um teste comparável ao de HPV para ser utilizado como padrão ouro

nas análises estatísticas. Esses achados devem ser considerados ao utilizar o teste em estratégias de rastreamento populacional e ao avaliar a necessidade de testes complementares, como a colposcopia, para melhorar a detecção de casos positivos. Pacientes que não receberam colposcopia dentro de 12 meses de um resultado anormal, tiveram um risco maior de câncer cervical subsequente em comparação com aquelas que receberam (ALIMENA *et al.*, 2023).

Ao verificar a alta efetividade dos testes moleculares a partir de autocoleta, destaca-se a necessidade de um olhar cuidadoso direcionado a políticas de saúde pública associadas ao rastreamento deste tipo de câncer. O primeiro deles está relacionado à produção de kits de autocoleta com custo-benefício apropriado. A experiência de países como a Suécia, onde a análise de custo-efetividade demonstrou que a triagem primária baseada em testes de HPV é preferível, especialmente para mulheres não vacinadas.

Outros estudos de custo-efetividade, sobre a autocoleta de amostras cervicovaginais para o rastreamento do câncer do colo do útero, demonstraram que essa estratégia pode ser uma alternativa viável para aumentar a adesão ao rastreamento e reduzir custos, especialmente em populações de difícil acesso. Conforme discutido por Campos *et al.*, (2017), a autocoleta mostrou boa acurácia na detecção de infecções por HPV de alto risco na Uganda, o que a torna uma ferramenta potencialmente eficaz em programas de rastreamento populacional (CAMPOS, *et al.*, 2017). Já no ano de 2020, a mesma autora demonstrou que esta é uma opção viável e eficaz para o diagnóstico do HPV em mulheres que não participam regularmente do rastreamento de câncer do colo do útero em El Salvador (CAMPOS *et al.*, 2020).

Além disso, a possibilidade da autocoleta ser efetuada em um ambiente restrito, confortável e particular, reforça a individualidade e o protagonismo da pessoa como agente responsável pela própria saúde. Essa autonomia é o alicerce para o envolvimento de pessoas resistentes a coleta do exame Papanicolaou, seja por constrangimento, medo ou preconceitos, seja por pertencerem a subgrupos com particularidades de cuidado, como a população privada de liberdade (PPL) e homens trans com útero ou a população rastreada pelo MS (OLIVEIRA, 2008; GÖK, 2010; FLORIDO, 2020; PEREIRA, 2021).

Este estudo apresentou algumas limitações que devem ser consideradas: o primeiro está relacionado à falta de um kit comercial que possa detectar

genótipos individuais de HPV de alto risco. De maneira geral, os kits disponíveis agrupam genótipos menos frequentes para baratear o custo do kit. Neste estudo em especial, tal fato dificultou a determinação da real prevalência associada aos genótipos de HPV 39 e 68; o segundo se deve a utilização dos resultados do teste citopatológico como padrão ouro para determinar a efetividade da aplicação da autocoleta e teste molecular de HPV. Uma alternativa viável seria a utilização da detecção de HPV a partir de amostra coletada pelo mesmo profissional de saúde que coletou o Papanicolaou. Tais resultados poderiam ser utilizados como padrão ouro e reforçar a efetividade da autocoleta pela paciente. Por último, a inclusão de um maior número amostral possibilitaria determinar associações entre os diferentes resultados observados no Papanicolaou *versus* resultados do teste molecular (incluindo associações com diferentes genótipos de HPV de alto risco).

Devido ao aumento nos casos de câncer do colo do útero, a ampliação dos diagnósticos precoces da doença é urgente, especialmente através da aplicação de técnicas avançadas de biologia molecular no SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024). A biologia molecular oferece uma abordagem precisa e sensível para a detecção precoce de alterações genéticas associadas ao câncer cervical, permitindo a identificação de lesões precursoras e a intervenção oportuna. Ao integrar métodos moleculares nos programas de rastreamento e diagnóstico, podemos melhorar significativamente a eficácia na identificação precoce da doença, proporcionando às mulheres melhores oportunidades de tratamento e reduzindo a incidência de casos avançados e fatais de câncer de colo uterino (ZANINE *et al.*, 2018).

Portanto, é essencial que as políticas de saúde pública considerem tanto o desenvolvimento tecnológico, quanto às estratégias de implementação para maximizar os benefícios da autocoleta e melhorar os resultados de saúde da população (FOGELBERG *et al.*, 2020). A ausência de tecnologia nacional para autocoleta de amostras para prevenção do câncer do colo do útero pode repercutir negativamente no custo-efetividade, quando comparado ao citopatológico, uma vez que torna o sistema dependente de exportação. Outro ponto importante diz respeito à própria implantação da técnica da autocoleta a partir da formulação de uma nova diretriz de rastreamento, como já observado

em outros países que inseriram a autocoleta como rotina na atenção primária (DEFO *et al.*, 2020).

## 7. CONCLUSÃO

Este estudo confirmou que a autocoleta cervicovaginal é uma opção viável para o diagnóstico de infecções de HPV de alto risco. Desta maneira, a aplicação da autocoleta, foi eficaz para coleta de amostras adequadas e consequente maior efetividade em detectar a infecção por HPV. A alta prevalência aparente encontrada no estudo ressalta a importância de monitorar e avaliar continuamente os métodos de triagem para adaptar as estratégias às necessidades da população. A validação e o aprimoramento contínuo dos testes são cruciais para garantir a eficácia dos programas de rastreamento e para reduzir a incidência de câncer cervical. No caso da população estudada, é preciso direcionar ações que possibilitem a identificação dos tipos de HPV 39 e 68, que se mostraram altamente prevalentes.

O MS preconiza uma cobertura de 80% para toda a população em idade para realizar o rastreamento de câncer do colo do útero (INCA, 2023). Embora o Brasil se mantenha muito próximo da cobertura preconizada, ainda há desigualdades significativas no acesso ao Papanicolaou, especialmente entre mulheres de menor nível socioeconômico e de regiões menos desenvolvidas do país (DA SILVA *et al.*, 2023). Esta pesquisa destacou a possibilidade de empregar a autocoleta para ampliar o acesso ao exame de Papanicolaou e para garantir uma detecção precoce do câncer do colo do útero.

A combinação da autocoleta para detecção do HPV ao exame citopatológico pode proporcionar uma estratégia de triagem mais eficaz, aproveitando as vantagens de ambos os métodos para melhorar a detecção precoce do câncer do colo do útero. A especificidade alta do teste molecular reforça sua utilidade na confirmação da ausência de infecção, enquanto a sensibilidade indica áreas para aprimoramento.

Por fim, é essencial que futuros estudos abordem as limitações observadas neste estudo e explorem a implementação de novas biotecnologias e abordagens que possam melhorar a detecção precoce e a precisão dos testes para HPV. A colaboração entre pesquisadores, clínicos e autoridades de saúde é fundamental para avançar na luta contra o câncer do colo do útero e melhorar a saúde das mulheres.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALIMENA S, LYKKEN JM, TIRO JA, CHUBAK J, KAMINENI A, HAAS JS, WERNER C, KOBRIN SC, FELDMAN S. **Timing of Colposcopy and Risk of Cervical Cancer.** *Obstet Gynecol.* 2023 Nov 1;142(5):1125-1134. doi: 10.1097/AOG. 0000000000005313. Epub 2023 Aug 21. PMID: 37607530; PMCID: PMC10637756.

APPLEBY, P. B. V., DE G. A. B.; C. D.; F.; G.; G. J.; P. J.; PLUMMER, M.; S. S. (2007). **Cervical cancer and hormonal contraceptives:** collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*, 370(9599). Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61684-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61684-5)

ARBYN, M., LATSUZBAIA, A., CASTLE, P., SAHASRABUDDHE, V. V., DAVY VANDENBROECK, D. V. **HPV testing of self-samples: Influence of collection and sample handling procedures on clinical accuracy to detect cervical precancer.** *The Lancet Regional Health – Europe.* Elsevier. March 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2022.100332>.

BALASUBRAMANIAM, S. D. BALAKRISHNAN, V., OON, C. E., & KAUR, G. (2019). **Key molecular events in cervical cancer development.** In *Medicina (Lithuania)* - (Vol. 55, Issue 7). Disponível em: <https://doi.org/10.3390/medicina55070384>.

BALMAGAMBETOVA, S. K., TINELLI, A., URAZAYEV, O. N., SAKIEVA, K. Z., KOYSHYBAEV, A. K., ZHOLMUKHAMEDOVA, D. A., & URAZAYEVA, S. T. (2019). **HPV types distribution in general female population and in women diagnosed with cervical cancer across western Kazakhstan.** *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 20(4). Disponível em: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.4.1089>

BONDE, J. H., SANDRI, M. T., GARY, D. S., & ANDREWS, J. C. (2020). Clinical Utility of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review. In **Journal of Lower Genital Tract Disease** (Vol. 24, Issue 1). Disponível em: <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000494>.

BOVO, A. C., PEDRÃO, P. G., GUIMARÃES, Y. M., GODOY, L. R., RESENDE, J. C. P., LONGATTO-FILHO, A., & REIS, R. DOS. (2023). **Combined Oral Contraceptive Use and the Risk of Cervical Cancer: Literature Review.** *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 45(12). Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1776403>.

BOUVARD, V., WENTZENSEN, N., MD, ANNE MACKIE, M.B., JOHANNES BERKHOF, B.S., BROTHERTON, J., GIORGI-ROSSI, P., KUPETS, R., LAUBY-SECRETAN, B. **The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening.** Publicado em 10 de novembro de 2021. *N Engl J Med* 2021; 385: 1908 – 1918. doi: 10.1056/NEJMsr2030640. VOL. 385 Nº 20.

BRASIL, 2022. Ministério da Saúde. **HPV**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/aceso-a-informacao/perguntas-frequentes/hpv>>. Acesso em: 22 out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA. 2022. **Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica**. Rio de Janeiro, 2022.

BRAY, F., LAVERSANNE, M., SUNG, H., FERLAY, J., SIEGEL, R. L., SOERJOMATARAM, I., & JEMAL, A. (2024). **Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries**. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229–263. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.

BRUNI L, DIAZ M, BARRIONUEVO-ROSAS L, HERRERO R, BRAY F, BOSCH FX, DE SANJOSÉ S, CASTELLSAGUÉ X. **Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis**. *Lancet Glob Health*. 2016 Jul;4(7):e453-63. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30099-7. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2017 Jul; 5(7):e662. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30186-9. PMID: 27340003. Acesso em: 28 out. 2022.

BRUNI, L., ALBERO, G., SERRANO, B., MENA, M., COLLADO, J., GÓMEZ, D., MUÑOZ, J., BOSCH, F., & DE SANJOSÉ, S. (2021). **Human Papillomavirus and Related Diseases Report in World**. *ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre)*. Disponível em: <<https://hpvcentre.net/datastatistics.php>>. Acesso em: 4 fev. 2024.

BRUNI, L., SERRANO, B., Roura, E., ALEMANY, L., COWAN, M., HERRERO, R., POLJAK, M., MURILLO, R., BROUTET, N., RILEY, L. M., & DE SANJOSE, S. (2022). Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis. *The Lancet Global Health*, 10(8). Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00241-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00241-8)>. Acessado em 01 jun. 2024.

BRUNI, L., ALBERO, G., ROWLEY, J., ALEMANY, L., ARBYN, M., GIULIANO, A. R., MARKOWITZ, L. E., BROUTET, N., & TAYLOR, M. (2023). **Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis**. *The Lancet Global Health*, 11(9). Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00305-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00305-4)

BURNES JV, SCHROEDER JM, WARREN JB. **Cervical Colposcopy: Indications and Risk Assessment**. *Am Fam Physician*. 2020 Jul; 1; 102(1): 39-48. PMID: 32603071.

CAMARA, H., ZHANG, Y., LAFFERTY, L., VALLELY, A. J., GUY, R., & KELLY-HANKU, A. (2021). **Self-collection for HPV-based cervical screening: a qualitative evidence meta-synthesis**. *BMC Public Health*, 21 (1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11554-6>.

CAMPOS NG, TSU V, JERONIMO J, NJAMA-MEYA D, MVUNDURA M, KIM JJ. (2017). Cost-effectiveness of an HPV self-collection campaign in Uganda: comparing models for delivery of cervical cancer screening in a low-income setting. 2017. *Health Policy Plan.* 2017 Sep 1;32(7):956-968. doi: 10.1093/heapol/czw182. Erratum *in: Health Policy Plan.* 2017 Dec 1;32(10):1491. doi: 10.1093/heapol/czx076. PMID: 28369405; PMCID: PMC5886074. CDC, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Human papillomavirus (HPV) infection.** Disponível em: <<https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/hpv.htm>>. Acessado em 14 de junho de 2023.

CAMPOS NG, ALFARO K, MAZA M, SY S, MELENDEZ M, MASCH R, SOLER M, CONZUELO-RODRIGUEZ G, GAGE JC, ALONZO TA, CASTLE PE, FELIX JC, CREMER M, KIM JJ. (2020). **The cost-effectiveness of human papillomavirus self-collection among cervical cancer screening non-attenders in El Salvador.** *Prev Med.* 2020 Feb;131:105931. doi: 10.1016/j.ypmed.2019.105931. Epub 2019 Nov 23. PMID: 31765712.

CENCI, M., ROSSI, F., & PISANI, T. (2023). Detection of 14 High-risk Human Papillomavirus (HPV) Genotypes Within the Italian Cervical Cancer Screening. *In: Vivo*, 37(5). Disponível em: <https://doi.org/10.21873/invivo.13314>

CHOI, S., ISMAIL, A., PAPPAS-GOGOS, G., & BOUSSIOS, S. (2023). **HPV and Cervical Cancer: A Review of Epidemiology and Screening Uptake in the UK.** *In Pathogens* (Vol. 12, Issue 2). Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens12020298>.

CONITEC, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024. **Teste Molecular para Detecção de HPV.** Relatório de Recomendação nº 878. Brasília, DF. Fevereiro, 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/testagem-molecular-para-deteccao-de-hpv-e-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero/view>>. Acessado em 03 maio 2024.

DA SILVA, G. R. C. M., NEVES, J. DE S., DE LIMA, M. G. S., & REZENDE, G. DE O. (2023). **Aspectos epidemiológicos do hpv no Brasil e Amazonas.** *Revista Contemporânea*, 3(12), 24994–25007. Disponível em: <https://doi.org/10.56083/RCV3N12-018>.

DE MARTEL, C., GEORGES, D., BRAY, F. *et al.* (2020). **Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis.** *Lancet Glob Health.* 2020;8: e180–e190.

DE SANJOSE, S.; BROTONS, M. & PAVÓN. 2018. **The natural history of human papillomavirus infection.** *In Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* (Vol. 47). Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015>.

DE VILLIERS, E. M., *et al.* **Classification of papillomaviruses.** *Virology*, v.324, n.1, Jun 20, p.17-27. 2004.

DEFO, F., V., & FOKOM DOMGUE, J. (2020). **Why Consider Self-Sampling for Cervical Cancer Screening in Low- and Middle-Income Countries?** *AMA Journal of Ethics*, 22(2). Disponível em: <https://doi.org/10.1001/amajethics.2020.116>

DOORBAR, J. **Host control of human papillomavirus infection and disease.** *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 47:27-4.

DOORSLAER, K.V., CHEN, Z., BERNARD, H., CHAN, P.K.S., DESALLE, R., DILLNER, J., FORSLUND, O., HAGA, T., MCBRIDE, A. A., VILLA, L.L., BURK, R. D. AND ICTV REPORT CONSORTIUM. **ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae.** *Journal of General Virology*, vol 99, issue 8. Disponível em: 21 June 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001105>.

DROLET, M., BÉNARD, É., PÉREZ, N., BRISSON, M., ALI, H., BOILY, M. C., BALDO, V., BRASSARD, P., BROTHERTON, J. M. L., CALLANDER, D., CHECCHI, M., CHOW, E. P. F., COCCHIO, S., DALIANIS, T., DEEKS, S. L., DEHLENDORFF, C., DONOVAN, B., FAIRLEY, C. K., FLAGG, E. W., YU, B. N. (2019). **Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis.** *The Lancet*, 394(10197), 497–509. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30298-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30298-3)

ELLINGSON, M. K., SHEIKHA, H., NYHAN, K., OLIVEIRA, C., R., & NICCOLAI, L. M. (2023). **Human papillomavirus vaccine effectiveness by age at vaccination: A systematic review.** In *Human Vaccines and Immunotherapeutics* (Vol. 19, Issue 2). Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2239085>.

EVRIARTI, P. R., & YASMON, A. (2019). **Patogenesis Human Papillomavirus (HPV) pada Kanker Serviks.** *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*, 8 (1). Disponível em: <https://doi.org/10.22435/jbmi.v8i1.2580>.

EUN TJ, PERKINS RB. **Screening for Cervical Cancer.** *Med Clin North Am.* 2020 Nov;104(6):1063-1078. doi: 10.1016/j.mcna.2020.08.006. PMID: 33099451; PMCID: PMC8881993.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2023. **Gardasil.** Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9>>. Acesso em 12 jun 2023.

FALCARO, M., CASTAÑÓN, A., NDLELA, B., CHECCHI, M., SOLDAN, K., LOPEZ-BERNAL, J., ELLISS-BROOKES, L., & SASIENI, P. (2021). **The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study.** *The Lancet*, 398 (10316). Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02178-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02178-4).

FAN, J., FU, Y., PENG, W., LI, X., SHEN, Y., GUO, E., LU, F., ZHOU, S., LIU, S., YANG, B., QIN, X., HU, D., XIAO, R., LI, X., YANG, S., YUAN, C., SHU, Y., HUANG, H., WAN, T., SUN, C. (2023). **Multi-omics characterization of silent and productive HPV integration in cervical cancer**. *Cell Genomics*, 3(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2022.100211>.

FEBRASGO, 2017. **Rastreo, diagnóstico e tratamento do câncer de colo de útero**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2017. Disponível em: <<https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/rastreo-diagnostico-e-tratamento-do-cancer-de-colo-de-utero/>>. Acesso em: 22 out. 2022.

FLORIDO, L. M.; ELIAN, E. M. **Desafios do rastreo de câncer de colo em homens transgêneros**. *Cadernos da Medicina - UNIFESO*, v. 2, n. 3, 2020. Disponível em: <<https://revista.unifeso.edu.br/index.php/cadernosdemedicinaunifeso/article/view/1998/781>>. Acesso em: 28 out. 2022.

FOGELBERG, S., CLEMENTS, M. S., PEDERSEN, K., SY, S., SPARÉN, P., KIM, J. J., & BURGER, E. A. (2020). **Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary HPV testing for unvaccinated women in Sweden**. *PLoS ONE*, 15(9 September). Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239611>

FONTHAM, E. T. H., WOLF, A. M. D., CHURCH, T. R., ETZIONI, R., FLOWERS, C. R., HERZIG, A., GUERRA, C. E., OEFFINGER, K. C., SHIH, Y. T., WALTER, L. C., KIM, J. J., ANDREWS, K. S., DESANTIS, C. E., FEDEWA, S. A., MANASSARAM-BAPTISTE, D., SASLOW, D., WENDER, R. C., & SMITH, R. A. (2020). **Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society**. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70 (5). Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21628>

GEBREGZABHER, E., SEIFU, D., TIGNEH, W., BOKRETSION, Y., BEKELE, A., ABEBE, M., LILLSUNDE-LARSSON, G., KARLSSON, C., & KARLSSON, M. G. (2021). **Detection of High- And Low-Risk HPV DNA in Archived Breast Carcinoma Tissues from Ethiopian Women**. *International Journal of Breast Cancer*, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2021/2140151>

GÖK M, HEIDEMAN DA, VAN KEMENADE FJ, BERKHOF J, ROZENDAAL L, SPRUYT JW, VOORHORST F, BELIËN JA, BABOVIC M, SNIJDERS PJ, MEIJER CJ. **HPV testing on self-collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study**. *BMJ* 2010; 340:c1040. Gravitt PE *et al*. New technologies in cervical cancer screening. *Vaccine*. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20223872/> >. Acesso em: 28 out. 2022.

GOMES, L. C. *et al*. **Epidemiologia do câncer cervical no Brasil: uma revisão integrativa / Epidemiology of cervical cancer in Brazil: an integrative review**. *Journal of Nursing and Health*, v. 12, n. 2, 2022. Disponível em:

<<https://periodicos.ufpel.edu.br/ojs2/index.php/enfermagem/article/view/21749>>  
 . Acesso em: 22 out. 2022.

GRAVDAL BH, LÖNNBERG S, SKARE GB, SULO G, BJORGE T. **Cervical cancer in women under 30 years of age in Norway: a population-based cohort study**. *BMC Womens Health*. 2021 Mar 18;21(1):110. doi: 10.1186/s12905-021-01242-3. PMID: 33736628; PMCID: PMC7977265.

GRAVITT PE, COUtlÉE F, IFTNER T, SELLORS JW, QUINT WG, WHEELER CM. New technologies in cervical cancer screening. *Vaccine*. 2008 Aug 19;26 Suppl 10: K42-52. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.05.002. PMID: 18847556. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18847556/>>. Acesso em: 21 out. 2022.

GODOY, L.R., POSSATI-RESENDE, J.C., GUIMARÃES, Y.M., PEDRÃO, P.G., DOS REIS, R., LONGATTO-FILHO, A. **Implementação de testes de HPV na América Latina: o que aprendemos; o que deveríamos ter aprendido e o que podemos fazer melhor?**. *Cânceres*. 2022; 14(11):2612. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers14112612>.

GOMES, C. L., PINTO, C. M., REIS, B. J., & SILVA, D. S. (2022). **Epidemiologia do câncer cervical no Brasil: uma revisão integrativa**. *Journal of Nursing and Health*, 12(2). <https://doi.org/10.15210/jonah.v12i2.2237>

GOLDSTEIN, Z., MARTINSON, T., RAMACHANDRAN, S., LINDNER, R., & SAFER, J. D. (2020). **Improved Rates of Cervical Cancer Screening among Transmasculine Patients through Self-Collected Swabs for High-Risk Human Papillomavirus DNA Testing**. *Transgender Health*, 5(1). <https://doi.org/10.1089/trgh.2019.0019>

GUEDES, R. N. ; N. P. E. L. R. ; (2021). **Pesquisa Nacional de Saúde 2019: Ciclos de vida: Brasil**. *INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA-IBGE*. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101846>

HAREZA, D. A., WILCZYNSKI, J. R., & PARADOWSKA, E. (2022). **Human Papillomaviruses as Infectious Agents in Gynecological Cancers — Oncogenic Properties of Viral Proteins**. In: *International Journal of Molecular Sciences*. (Vol. 23, Issue 3). Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms23031818>.

HARIRI S, DUNNE E, SARAIYA M, *et al*. **Papilomavírus humano**. *Manual de vigilância VPD*. (5º) 2011:1–11.

HARTMAN, C. A., TEIXEIRA, J. C., BARBOSA, S. B., FIGUEIREDO, S. M., ANDRADE, L. A. L. D. A., & BASTOS, J. F. B. (2017). Analysis of Conservative Surgical Treatment and Prognosis of Microinvasive Squamous Cell Carcinoma of the Cervix Stage IA1: Results of Follow-Up to 20 Years. *In.: International*

**Journal of Gynecological Cancer.** 27(2). Disponível em: <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000887>.

HARTWIG, S., GUILY, J.L.S., DOMINIAK-FELDEN, G. *et al.* **Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe.** *Infect Agent Cancer.* 2017; 12: 19.

IBGE, 2021. **Pesquisa Nacional de Saúde 2019: Ciclos de vida: Brasil.** Rio de Janeiro: IBGE, 2021. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101846>>. Acesso em: 28 out. 2023.

INCA, 2016. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero.** Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/diretrizes-brasileiras-para-o-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero>>. Acesso em: 07 jul. 2024.

INCA, 2023. Estimativa 2023-2025: incidência de câncer no Brasil. In **INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.** (Ed.), 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/relatorios/dados-e-numeros-sobre-cancer-do-colo-do-utero-relatorio-anual-2023>

INCA, 2024. **Mudança nas diretrizes do rastreamento do câncer do colo do útero.** Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2024/inca-alerta-gestores-para-mudanca-nas-diretrizes-do-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero>>. Acesso em: 18 jun 2024.

INDARTI, J., FERNANDO, D., FERNANDO, F., PUTRI, R. A., MAHARDIKA, A., & IKHSAN, M. (2019). **Incidence of Positive Human Papillomavirus High Risk in Negative Cytology Result.** *Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology*, 7(4). <https://doi.org/10.32771/inajog.v7i4.1158>.

INTERNATIONAL AGENCY OF RESEARCH ON CANCER (IARC). **Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Human papillomaviruses.** Lyon: WHO; IARC, 2007. 636p. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, v. 90). Disponível em: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono90.pdf>. Acesso em 22 out. 2022.

KYRGIU, M., ARBYN, M., BERGERON, C., BOSCH, F. X., DILLNER, J., JIT, M., KIM, J., POLJAK, M., NIEMINEN, P., SASIENI, P., KESIC, V., CUZICK, J., & GULTEKIN, M. (2020). **Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC).** *In British Journal of Cancer* (Vol. 123, Issue 4). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0920-9>.

LEINONEN M, NIEMINEN P, KOTANIEMI-TALONEN L, MALILA N, TARKKANEN J, LAURILA P, ANTTILA A. **Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting.** *J Natl Cancer Inst.* 2009 Dec 2;101(23):1612-23. doi: 10.1093/jnci/djp367. Epub 2009 Nov 9. PMID: 19903804. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19903804/>>. Acesso em 22 out. 2022.

LEVI JE, MARTINS TR, LONGATTO-FILHO A, COHEN DD, CURY L, FUZA LM, VILLA LL, ELUF-NETO J. **High-Risk HPV Testing in Primary Screening for Cervical Cancer in the Public Health System, São Paulo, Brazil.** *Cancer Prev Res (Phila).* 2019 Aug;12(8):539-546. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0076. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31189569.

LEUNG, C. O., *et al.*, **miR-135a leads to cervical cancer cell transformation through regulation of beta- catenin via a SIAH1-dependent ubiquitin proteasome pathway.** *Carcinogenesis*, v.25, p.25. 2014.

LI J, LAI H, QIN H, ZHOU D, ZHAO Y, SHENG X. **Current status of high-risk HPV infection and correlation with multiple infections in cervical lesions in Western Guangzhou.** *Front Med (Lausanne).* 2024 Apr. 17;11:1252073. doi: 10.3389/fmed.2024.1252073. PMID: 38695017; PMCID: PMC11061398.

LI, X. Y., LI, G., GONG, T. T., LV, J. LE, GAO, C., LIU, F. H., ZHAO, Y. H., & WU, Q. J. 2023. **Non-Genetic Factors and Risk of Cervical Cancer: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies.** In: *International Journal of Public Health* (Vol. 68). Disponível em: <https://doi.org/10.3389/ijph.2023.1605198>.

LONGWORTH, M. S. e LAIMINS, L. A. **Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia.** *Microbiol Mol Biol Rev*, v.68, n.2, Jun, p.362-372. 2004.

LORENZI, A. T., FREGNANI, J. H. T. G., POSSATI-RESENDE, J. C., NETO, C. S., VILLA, L. L., & LONGATTO-FILHO, A. (2013). **Self-collection for high-risk HPV detection in Brazilian women using the careHPV™ test.** *Gynecologic Oncology*, 131(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.07.092>

LORENZI, N. P. C. (2019). **Autocoleta cervicovaginal no rastreamento do câncer do colo do útero: aceitabilidade, detecção de Papilomavírus Humano de alto risco oncogênico e pesquisa de biomarcadores.**

MCDOWELL, M., PARDEE, D. J., PEITZMEIER, S., REISNER, S. L., AGÉNOR, M., ALIZAGA, N., BERNSTEIN, I., & POTTER, J. (2017). **Cervical cancer screening preferences among trans-masculine individuals: Patient-collected human papillomavirus vaginal swabs versus provider-administered pap tests.** *LGBT Health*, 4(4). Disponível em: <https://doi.org/10.1089/lgbt.2016.0187>

MADZIMA, T. R. *et al.* **“Emerging role of HPV self-sampling in cervical cancer screening for hard-to-reach women: Focused literature review.”** *Canadian*

*Family physician Medecin de famille canadien*, 2017. Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Emerging-role-of-HPV-self-sampling-in-cervical-for-Madzima-Vahabi/cea3f4576d9ca3205885b35d7e89972a84005bf4>>. Acesso em 21 out. 2022.

MAGALHÃES GM, VIEIRA ÉC, GARCIA LC, DE CARVALHO-LEITE M de LR, GUEDES ACM, ARAÚJO MG. **Atualização sobre o vírus do papiloma humano - parte I: epidemiologia, patogênese e espectro clínico**. An Bras Dermatol [Internet]. 2021 Jan; 96(1): 1–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.11.003> Acesso em 05 jun 2024.

MALEVOLTI, M. C., LUGO, A., SCALA, M., GALLUS, S., GORINI, G., LACHI, A., & CARRERAS, G. (2023). **Dose-risk relationships between cigarette smoking and cervical cancer: a systematic review and meta-analysis**. In *European Journal of Cancer Prevention* (Vol. 32, Issue 2). Disponível em: <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000773>.

MANINI, I., & MONTOMOLI, E. (2018). **Epidemiology and prevention of Human Papillomavirus**. *Annali Di Igiene Medicina Preventiva e Di Comunita*, 30(4). Disponível em: <https://doi.org/10.7416/ai.2018.2231>.

MELNIKOW, J.; HENDERSON, JT; BURDA, BU; SENGER, CA; DURBIN, S.; WEYRICH, MS.(2018). **Triagem para câncer cervical com teste de papilomavírus humano de alto risco: relatório de evidências atualizado e revisão sistemática para a Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA**. *JAMA* 2018, 320, 687–705. doi:10.1001/jama.2018.10400.

MIRANDA, L. A. S. da C., BATISTA, L. M., GONÇALVES, J. C. R. A importância da auto-coleta no rastreamento do câncer de colo de útero: The importance of self-screening for cervical cancer screening. In: **Journal Archives of Health**, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 395–400, 2022. Disponível em: <https://ojs.latinamericanpublicacoes.com.br/ojs/index.php/ah/article/view/961>. Acesso em: 4 ago. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONITEC, 2024. **Testagem molecular para detecção de HPV e rastreamento do câncer do colo do útero**. Brasília DF.

MOLINA MA, STEENBERGEN RDM, PUMPE A, KENYON AN, MELCHERS WJG. **HPV integration and cervical cancer: a failed evolutionary viral trait**. *Trends Mol Med*. 2024 Jun 8: S1471-4914(24)00131-X. doi: 10.1016/j.molmed.2024.05.009. Epub ahead of print. PMID: 38853085.

OBEID, D. A., ALMATROUK, S. A., KHAYAT, H. H., AL-MUAMMER, T. A., TULBAH, A. M., ALBADAWI, I. A., AL-AHDAL, M. N., & ALHAMLAN, F. S. (2020). **Human papillomavirus type 16 and 18 viral loads as predictors associated with abnormal cervical cytology among women in Saudi Arabia**. *Heliyon*, 6(2). Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03473>

OLIVEIRA, R. G. **Adesão ao método de autocoleta para rastreamento de lesões precursoras do câncer do colo do útero.** [Dissertação de Mestrado] Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher. IFF-FIOCRUZ; 2008.

OLIVEIRA, B. L. F. P. DE, CRUZ, M. M. DA, & CORRÊA, R. M. DOS S. (2022). **Incidência do câncer do colo de útero em jovens e o perfil socioeconômico deste grupo nas Regiões do Brasil.** *Research, Society and Development*, 11 (15), e328111537491. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i15.37491>.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **HPV e câncer do colo do útero.** OPAS/OMS, 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/hpv-e-cancer-do-colo-do-utero>. Acesso em: 22 out. 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). **HPV e câncer do colo do útero.** OPAS, 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/hpv-e-cancer-do-colo-do-utero>. Acesso em: 20 maio 2024.

OUH YT, MIN KJ, CHO HW, KI M, OH JK, SHIN SY, HONG JH, LEE JK. **Prevalence of human papillomavirus genotypes and precancerous cervical lesions in a screening population in the Republic of Korea, 2014-2016.** *J Gynecol Oncol*. 2018 Jan; 29(1):e14. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e14. PMID: 29185272; PMCID: PMC5709524.

PANTANO, N. de P., FREGNANI, J.H., RESENDE, J.C., *et al.* **Evaluation of human papillomavirus self-collection offered by community health workers at home visits among under-screened women in Brazil.** *Journal of Medical Screening*. 2021; 28(2):163-168. doi:10.1177/0969141320941056.

PATEL, H., WAGNE, M., SINGHAL, P et al. **Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts.** *BMC Infect Dis*. 2013; 13:39.

PAZ ZULUETA M, ÁLVAREZ-PAREDES L, RODRÍGUEZ DÍAZ JC, PARÁS-BRAVO P, ANDRADA BECERRA ME, RODRÍGUEZ INGELMO JM, RUIZ GARCÍA MM, PORTILLA J, SANTIBAÑEZ M. **Prevalence of high-risk HPV genotypes, categorised by their quadrivalent and nine-valent HPV vaccination coverage, and the genotype association with high-grade lesions.** *BMC Cancer*. 2018 Jan 30; 18(1):112. doi: 10.1186/s12885-018-4033-2. PMID: 29382323; PMCID: PMC5791190.

PEREIRA, H. F. B. E. S. A. **Autocoleta e teste de DNA HPV como método de rastreamento em mulheres privadas de liberdade no Amazonas.** Botucatu, 2021. Disponível em: [https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/234873/pereira\\_hfbesa\\_dr\\_bot.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/234873/pereira_hfbesa_dr_bot.pdf?sequence=3&isAllowed=y). Acesso em: 28 out. 2022.

PERKINS R. B., WENTZENSEN N., GUIDO R., S., SCHIFFMAN M. **Cervical Cancer Screening: A Review.** *JAMA*. 2023; 330 (6): 547–558. doi:10.1001/jama.2023.13174.

POLMAN, N. J., DE HAAN, Y., VELDHUIJZEN, N. J., HEIDEMANN, D. A. M., DE VET, H. C. W., MEIJER, C. J. L. M., MASSUGER, L. F. A. G., VAN KEMENADE, F. J., & BERKHOF, J. (2019). **Experience with HPV self-sampling and clinician-based sampling in women attending routine cervical screening in the Netherlands.** *Preventive Medicine*, 125, 5–11. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.YPMED.2019.04.025> (Polman et al., 2019).

PRA, S. D.-T. de, UCHIDA, F. Y. K., DELANI, A. F., & GOES, E. F. de. (2021). **Métodos biomoleculares em caso de lesão intraepitelial cervical de alto grau.** *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 53(1). Disponível em: <https://doi.org/10.21877/2448-3877.202101989>

PRATI, B., MARANGONI, B., BOCCARDO, E. **Papilomavírus humano e instabilidade do genoma: da infecção produtiva ao cancer clinics.** [internet]. 2018; 73: e539s. Disponível em: <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e539s>.

QIAO, Y. L., SELLORS J. W., EDER, P. S., BAO, Y. P., LIM J. M., ZHAO, F. H., WEIGL, B, ZHANG, W. H., PECK, R. B., LI L., CHEN, F., PAN, Q. J., LORINCZ, A. T. **A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China.** *Lancet Oncol.* 2008 Oct;9(10):929-36. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70210-9. Epub 2008 Sep 19. PMID: 18805733. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18805733/>>. Acesso em: 22 out. 2022.

RODEN, R. B. S.; STERN, P. L. **Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer.** *Nature Reviews Cancer*, v. 18, n. 4, p. 240–254, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29497146/>>. Acesso em: 28 out. 2022.

ROSALIK, K.; TARNEY, C.; HAN, J. **Human Papilloma Virus Vaccination.** *Viruses*, v. 13, n. 6, p. 1091, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8228159/>>. Acesso em: 28 out. 2022.

SCHIFFMAN M, KINNEY WK, CHEUNG LC, GAGE JC, FETTERMAN B, POITRAS NE, LOREY TS, WENTZENSEN N, BEFANO B, SCHUSSLER J, SHARMA, P., PATTANSHETTY, S.M. **A study on risk factors of cervical cancer among patients attending a tertiary care hospital: a case-control study.** *Clinical Epidemiology And Global Health*, Volume 6, Issue 2, 2018, PAGES 83-87, ISSN: 2213-3984. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2017.10.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213398417300702>.

SENA, A. B. *et al.* **Análise do desempenho de tecnologias alternativas para rastreamento de lesões precursoras e de câncer invasivo de colo de útero.** Dissertação (Mestrado em Imunologia Básica e Aplicada) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus (AM), 2019. Disponível em: <<https://tede.ufam.edu.br/handle/tede/8094>>. Acesso em: 28 out 2022.

SERRANO, B., IBÁÑEZ, R., ROBLES, C., PEREMIQUEL-TRILLAS, P., DE SAN JOSÉ, S., & BRUNI, L. (2022). **Worldwide use of HPV self-sampling for cervical cancer screening**. *Preventive Medicine*, 154. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106900>.

SHEW, ML.; WEAVER, B.; TU, W.; TONG, Y.; FORTENBERRY, JD.; BROWN, DR. **High frequency of human papillomavirus detection in the vagina before first vaginal intercourse among females enrolled in a longitudinal cohort study**. *J Infect Dis*. 2013; 207:1012-5.

SIEGEL RL, GIAQUINTO AN, JEMAL A. **Cancer statistics, 2024**. *CA Cancer J Clin*. 2024 Jan-Feb; 74(1):12-49. DOI: 10.3322/caac.21820. Epub 2024 Jan 17. Erratum *in*: *CA Cancer J Clin*. 2024 Mar-Apr; 74(2): 203. doi: 10.3322/caac.21830. PMID: 38230766.

SILVEIRA, M.F., DA BUFFARINI, R., GASPAR, P.C., MACHADO, H de M, BAZZO, M.L., SCHERER, A., et al. **Detection of HPV DNA in vaginal samples self-collected by women living with HIV treated through the Brazilian public health system: Prevalence and analysis of risk factors**. *Revista Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2023. 56: e0277–2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0277-2023>.

SONG L, LYU Y, DING L, LI X, GAO W, WANG M, HAO M, WANG Z, WANG J. **Prevalence and Genotype Distribution of High-Risk Human Papillomavirus Infection in Women with Abnormal Cervical Cytology: A Population-Based Study in Shanxi Province, China**. *Cancer Manag Res*. 2020 Dec 8;12:12583-12591. doi: 10.2147/CMAR.S269050. PMID: 33324103; PMCID: PMC7733379.

SUNG, H., FERLAY, J., SIEGEL, R. L., LAVERSANNE, M., SOERJOMATARAM, I., JEMAL, A., BRAY, F. (2021). **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries**. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338. Acesso em: 21 out. 2022.

SZYMONOWICZ, K. A., CHEN, J. “**Biological and clinical aspects of HPV-related cancers**.” *Cancer biology & medicine* vol. 17,4 (2020): 864-878. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33299640/>>. Acesso em: 28 out. 2022.

TAN, S. Y., & TATSUMURA, Y. (2015). GEORGE PAPANICOLAOU (1883–1962): **Discoverer of the pap smear**. In *Singapore Medical Journal* (Vol. 56, Issue 10). Disponível em: <https://doi.org/10.11622/smedj.2015155>

TAVARES DA MOTA, A.; DOS SANTOS ANDRADE, D.; COSTA MARTINS GALLOTTI, F.; DANTAS BARROS, F.; FREIRE GONZAGA, L.; FEITOSA, L.; SILVEIRA PASSOS, T. (2021). **Adesão ao rastreamento do câncer de colo de útero na população trans: revisão integrativa**. *Revista Brasileira de Sexualidade Humana*, [S. l.], v. 32, n. 1, 2021. doi: 10.35919/rbsh. v32i1.889.

Disponível em: [https://www.rbsh.org.br/revista\\_sbrash/article/view/889](https://www.rbsh.org.br/revista_sbrash/article/view/889). Acesso em: 4 jul. 2024.

TEIXEIRA, J. C., VALE, D. B., CAMPOS, C. S., BRAGANÇA, J. F., DISCACCIATI, M. G., & ZEFERINO, L. C. (2022). **Organization of cervical cancer screening with DNA-HPV testing impact on early-stage cancer detection: a population-based demonstration study in a Brazilian city.** *The Lancet Regional Health - Americas*, 5. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100084>

TEKKESIN, N., GOKTAS, S., ALKIS, V., KOC, S., GURBUZ, T., & GOKTAS, P. (2022). **analysis of the prevalence and quantification of viral load of different human papillomavirus types in turkish women population.** *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 23(12). Disponível em: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.12.4347>

TORRES KL, MARIÑO JM, PIRES ROCHA DA, DE MELLO MB, DE MELO FARAH HH, REIS RDS, ALVES VDCR, GOMES E, MARTINS TR, SOARES AC, DE OLIVEIRA CM, LEVI JE. **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 Jul 23; 13(7): e0201262. doi: 10.1371/journal.pone.0201262. PMID: 30036381; PMCID: PMC6056043.

TRAORE B, KASSOGUE Y, DIAKITE B, DIARRA F, CISSE K, KASSOGUE O, DIARRA M, COULIBALY A, COULIBALY B, DIALLO H, DIARRA Z, LY M, MAIGA A, SISSOKO SB, SISSOKO AS, TRAORE CB, KAMATE B, TEGUETE I, BAH S, DOLO G, GURSEL DB, HOLL J, HOU L, MAIGA M. **Prevalence of high-risk human papillomavirus genotypes in outpatient Malian women living with HIV: a pilot study.** *BMC Infect Dis*. 2024 May 22;24(1):513. doi: 10.1186/s12879-024-09412-y. PMID: 38778266; PMCID: PMC11110247.

TURASHVILI G. **HPV associated cervical squamous cell carcinoma.** *PathologyOutlines.com*. Disponível em: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixSCC.html>. Acesso em: June 27th, 2024.

UFRGS; MARTINS, C. A.; OLIVEIRA, M. B.; PFEIL, E.; FERRAZ, J. N.; SANTOS, L. L.; MEDEIROS, B.; KRATZ, E.; CARVALHO, N. R.; UMPIERRE, RENATA.; NUNES, R. PORTO ALEGRE, P. (2024). **Tele Condutas Rastreamento do Câncer do Colo do Útero.** 4ª Edição. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/telessauders/materiais>.

VAN REGENMORTEL MHV, FAUQUET CM, BISHOP DHL, CALISHER CH, CARSTEN EB, ESTES MK, LEMON SM, MANILOFF J, MAYO MA, MCGEOCH DJ, PRINGLE CR, WICKNER RB. **Taxonomia De Vírus.** Sétimo Relatório do Comitê Internacional para a Taxonomia De Vírus. Academic Press, Nova York; San Diego. 2002.

VIEIRA, C. M. *et al.* **Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the screening of cervical cancer in the municipality of Taboão da Serra - SP.** Research,

Society and Development, v. 11, n. 11, p. e478111133825, 2022. doi: 10.33448/rsd - v11i11.33825. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/33825>>. Acesso em: 21 out 2022.

WANG, R. *et al.* **Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge.** Cancer Letters, v. 471, p. 88–102, fev. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31812696/>>. Acesso em: 21 out. 2022.

WALBOOMERS JM, JACOBS MV, MANOS MM, BOSCH FX, KUMMER JA, SHAH KV, SNIJDERS PJ, PETO J, MEIJER CJ, MUÑOZ N. **Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide.** J Pathol. 1999 Sep;189(1):12-9. doi: 10.1002/(SICI) 1096-9896 (199909) 189:112z: AID-PATH431>3.0.CO; 2-F. PMID: 10451482.

WENDLAND, E. M., KOPS, N. L., BESSEL, M., COMERLATO, J., MARANHÃO, A. G. K., SOUZA, F. M. A., VILLA, L. L., & PEREIRA, G. F. M. (2021). **Effectiveness of a universal vaccination program with an HPV quadrivalent vaccine in young Brazilian women.** Vaccine, 39 (13). Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.040>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO, 2020. **Recommendations on self-care interventions: human papillomavirus (HPV) self-sampling as part of cervical cancer screening.** World Health Organization (WHO), 2020. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332333>>. Acesso em: 26 out. 2022. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO, 2021. **WHO: guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention.** 2nd edition, 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>>. Acesso em 07 jul. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO, 2024. **Cervical Cancer.** Publicado em 05 março 2024. WHO, 2024. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>>. Acesso em: 03 jun 2024.

YEH PT, KENNEDY CE, DE VUYST H, NARASIMHAN M. **Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis.** BMJ Glob Health. 2019 May 14; 4(3): e001351. doi: 10.1136/bmjgh-2018-001351. PMID: 31179035; PMCID: PMC6529022.

ZANINE, R. M. Z. L. C., BASTOS, J. B., DO VALE, D. B. A. P., DE MELO, Y. L. M. F., PRIMO, W. Q. S. P., CORRÊA, F. DE M., DO VAL, I. C. C., & RUSSOMANO, F. (2018). Guidelines for HPV-DNA testing for cervical cancer screening in Brazil. *In Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.* (Vol. 40, Issue 6). Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1657754>.

## ANEXOS

## ANEXO A - QUESTIONÁRIO

## PROJETO AUTOCOLETA HPV



<b>PARTE I - Pré exame citopatológico</b>
---

ID: \_\_\_\_\_

**DADOS DO ESTUDO**

1. Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

2. Responsável pela coleta de dados: \_\_\_\_\_

**IDENTIFICAÇÃO DO INDIVÍDUO**

3. Nome completo: \_\_\_\_\_

4. Data de Nascimento: \_\_ / \_\_ / \_\_

5. Idade: \_\_\_\_\_

6. Nº do prontuário eletrônico: \_\_\_\_\_

7. Município/UF de nascimento: \_\_\_\_\_

8. Município/UF de residência: \_\_\_\_\_

9. Telefone/Celular para contato: (\_\_) \_\_\_\_\_

**DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS**

10. Profissão: \_\_\_\_\_

11. Cor (autodenominada):  Branca  Parda  Preta  Indígena  Amarela12. Estado civil:  Solteira  União estável  Casada  Divorciada  Viúva13. Religião:  Católica  Evangélica/Protestante  Espírita  Umbanda/Candomblé  Agnóstica/Ateísta  Sem religião  Outro14. Nível de escolaridade:  E. Básico Incompleto  E. Básico Completo  
 E. Médio Incompleto15. Você fuma/já fumou?  Nunca  Ex-tabagista  Tabagista:  
\_\_\_\_\_(quantidade cigarros/dia)16. Antecedentes obstétricos:  Sim: \_\_\_\_\_(número filhos)  Não17. Já recebeu pelo menos uma dose da vacina do HPV?  Sim  Não

Não sabe informar

### EXAME CITOPATOLÓGICO (Papanicolau)

18. Você sabe porque esse exame é realizado?  Sim  Não

19. Realiza exame preventivo de câncer de colo de útero com que frequência? Nunca realizou  6 em 6 meses  1 vez ao ano  A cada 2 anos  Mais de 3 anos  Não sabe

20. Se nunca havia realizado, ou realizado com intervalo maior de 3 anos, quais os motivos? Inibição  Medo  Dor  Constrangimento  Pudor  Falta de tempo  Dificuldade de acesso  Distância geográfica  Falta de transporte  Não vi necessidade  Nunca tive relação sexual  Outros:

### PARTE II - Pós exame citopatológico

21. Como você considera a experiência de coleta do Papanicolau?

*MUITO RUIM* « ① ② ③ ④ ⑤ » *MUITO BOA*

22. Sentiu constrangimento durante a realização da coleta do Papanicolau com o médico?

*MUITO CONSTRANGIMENTO* « ① ② ③ ④ ⑤ » *NÃO SENTI CONSTRANGIMENTO*

23. Sentiu dor / desconforto durante a realização da coleta do Papanicolau com o médico?

*MUITA DOR / DESCONFORTO* « ① ② ③ ④ ⑤ » *NÃO SENTI DOR / DESCONFORTO*

24. Sentiu ansiedade e/ou estresse durante a realização do Papanicolau?

*MUITA ANSIEDADE / ESTRESSE* « ① ② ③ ④ ⑤ » *NÃO SENTI ANSIEDADE / ESTRESSE*

25. Houve sangramento durante a realização do Papanicolau?

*MUITO SANGRAMENTO* « ① ② ③ ④ ⑤ » *NÃO HOVE SANGRAMENTO*

26. Quão confiante você está de que o profissional da saúde realizou a técnica de coleta do Papanicolau corretamente? *NÃO ESTOU CONFIANTE*

« ① ② ③ ④ ⑤ » *MUITO CONFIANTE*

### PARTE III - Pós autocoleta

27. As instruções para a autocoleta foram de fácil compreensão?

*CONFUSAS* « ① ② ③ ④ ⑤ » *CLARAS*

28. Surgiram dúvidas sobre as instruções durante a autocoleta? *MUITAS* «

① ② ③ ④ ⑤ » *NÃO SURTIU*

29. Como você considera essa experiência de autocoleta? *MUITO RUIM* «

① ② ③ ④ ⑤ » *MUITO BOA*

30. Foi simples realizar a autocoleta? *NÃO FOI SIMPLES* « ① ② ③ ④ ⑤ »  
*MUITO SIMPLES*

31. Sentiu alguma dificuldade ao realizar a autocoleta? *MUITA* « ① ② ③ ④  
⑤ » *NÃO SENTI*

**31.1 SE SIM:** Qual(s)?

32. Sentiu constrangimento ao realizar a autocoleta? *MUITO*  
*CONSTRANGIMENTO* « ① ② ③ ④ ⑤ » *NÃO SENTI CONSTRANGIMENTO*

33. Sentiu dor e/ou desconforto ao realizar a autocoleta?  
*MUITA DOR / DESCONFORTO* « ① ② ③ ④ ⑤ » *NÃO SENTI DOR /*  
*DESCONFORTO*

34. Sentiu ansiedade e/ou estresse ao realizar a autocoleta?  
*MUITA ANSIEDADE / ESTRESSE* « ① ② ③ ④ ⑤ » *NÃO SENTI ANSIEDADE /*  
*ESTRESSE*

35. Houve sangramento ao realizar a autocoleta? *MUITO* « ① ② ③ ④ ⑤ »  
*NÃO HOVE*

36. Quão confiante você está de ter realizado a técnica da autocoleta  
corretamente?

*NÃO ESTOU CONFIANTE* « ① ② ③ ④ ⑤ » *MUITO CONFIANTE*

37. Você realizaria a autocoleta novamente?  Não realizaria  Realizaria

38. Você recomendaria este método de coleta como forma de  
rastreamento para o câncer de colo de útero?  Não recomendaria   
Recomendaria

39. Caso você pudesse escolher, você preferiria realizar regularmente o  
Papanicolau ou a  
autocoleta como método de rastreamento para câncer de colo de útero?

Papanicolau  Autocoleta  Indiferente

40. Como você descreveria a sua experiência com a autocoleta realizada  
hoje?

---



---



---

## ANEXO B - FOLDER



## ENTREGUE PARA VOLUNTÁRIA DO PASSO A PASSO PARA REALIZAÇÃO DA TÉCNICA DA AUTOCOLETA DO PREVENTIVO

### Passo a passo para realização da autocoleta:



**1** ESCOVA TUBO

Você receberá da nossa equipe um kit contendo **uma escova** para coleta e **um tubo** para armazenamento.

**2**

No banheiro, lave e seque as mãos. Dê uma olhada na escova de coleta: a ponta com as **cerdas servirá para coletar** o material e a ponta sem cerdas para segurar a escova.

**3**

Retire as suas roupas de baixo, incluindo a calcinha.

- *Encontre uma posição confortável, que pode ser com **uma das pernas semi-elevada ou sentada no vaso**, com os joelhos afastados.*

**4**

Remova a escova do plástico segurando pela ponta sem cerdas. **Tome cuidado para não tocar na ponta com cerdas.**

**5**

Com uma das mãos, **afaste os lábios** vaginais enquanto usa a outra mão para **introduzir a ponta com cerdas** da escova na vagina. Insira apenas até encontrar resistência.

**6** x 5

Gentilmente, **gire a escova** dentro da vagina por 5 vezes no **mesmo sentido**. Isso não deve doer, mas pode causar um leve desconforto.

**7**

Remova a escova da vagina e coloque-a dentro do tubo de armazenamento entregue por nossa equipe. É muito importante garantir que nada toque a ponta da escova que estava na sua vagina.

**8**

Vista-se, lave suas mãos e nos entregue o tubo de coleta contendo a escova.

## ANEXO C - TCLE

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Ana Paula Carneiro Brandalize e Patrícia Leen Kosako Cerutti, professoras adjuntas da Universidade Federal do Paraná - Campus Toledo, Joana Simioni e Katrine de Souza Ferreira, alunas de graduação do curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná - Campus Toledo, estamos convidando você, pacientes, a participar de um estudo intitulado “AUTOCOLETA DE AMOSTRA CERVICOVAGINAL PARA O RASTREAMENTO DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO: AVALIAÇÃO DAS LIMITAÇÕES E DA ACEITABILIDADE DAS PARTICIPANTES EM UMA CIDADE NO OESTE DO PARANÁ NO ANO DE 2023”.

O objetivo desta pesquisa é compreender a experiência das participantes que realizaram a autocoleta de amostra cervical para o rastreamento de câncer de colo de útero. Caso você concorde em participar da pesquisa, será necessário realizar a autocoleta do teste de HPV e responder um formulário composto por 52 itens, o que levará aproximadamente 20 minutos.

Apesar de mínimos, alguns riscos podem estar eventualmente relacionados ao estudo. É possível que você experimente algum desconforto, principalmente físico, relacionado à realização da coleta, o qual pode ser evitado seguindo a técnica adequada, ademais, você também pode experimentar inibição ou constrangimento associado ao preenchimento do formulário. Além disso, por se tratar de um estudo que tem como base o preenchimento de um formulário físico, pode haver um risco pequeno de vazamento de informações pessoais, o qual é minimizado pela determinação de que todos os documentos serão mantidos em um local seguro e de que apenas os pesquisadores terão acesso aos arquivos e aos dados de forma integral.

Os benefícios esperados com essa pesquisa possuem como alicerce a análise da experiência das participantes com a autocoleta, que servirá para como instrumento de compressão das vantagens e possíveis entraves de se adotar o autoteste HPV como método de rastreamento do câncer do colo do útero. Esse estudo poderá esclarecer melhor a viabilidade prática da autocoleta como forma de aumentar a cobertura de rastreamento para populações sub rastreadas,

levando assim a uma detecção precoce da infecção por tipos oncogênicos do HPV, o que poderia diminuir os diagnósticos de neoplasias já em estado avançado, diminuindo também a mortalidade e os impactos que câncer avançado tem na qualidade de vida das pacientes e no orçamento de saúde pública.

Os pesquisadores, Ana Paula Carneiro Brandalize, Joana Simioni, Katrine de Souza Ferreira, Patrícia Leen Kosako Cerutti, responsáveis por este estudo poderão ser localizados na Universidade Federal do Paraná - Campus Toledo, localizada no Biopark, Avenida Max Planck, 3796 - Toledo, PR, pelos e-mails [anapaulabrandalize@ufpr.br](mailto:anapaulabrandalize@ufpr.br), [joana.simioni@ufpr.br](mailto:joana.simioni@ufpr.br), [katrinesouza@ufpr.br](mailto:katrinesouza@ufpr.br) e [patriciakosako@ufpr.br](mailto:patriciakosako@ufpr.br) e pelo telefone (41) 3361-3507, em horário comercial, para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Em caso de emergência, você também pode contatar Joana Simioni e Katrine de Souza Ferreiras, pelos números (45) 99860-0757 e (49) 99902-9493, em qualquer horário.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não desejar mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado. O seu atendimento e/ou tratamento está garantido e não será interrompido caso desista de participar.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas, porém sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e mantida a confidencialidade. O formulário preenchido será descartado ao término do estudo, dentro de 5 anos.

Você terá a garantia de que quando os dados/resultados obtidos com este estudo forem publicados, estes estarão codificados de modo que não apareça seu nome.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa, impressão do formulário, caneta e material para autocoleta não são de sua responsabilidade, você também não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.

Se tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná,

pelo e-mail [cometica.saude@ufpr.br](mailto:cometica.saude@ufpr.br) e/ou telefone 41 -3360-7259, das 08:30h às 11:00h e das 14:00h às 16:00h. O Comitê de Ética em Pesquisa é um órgão colegiado multi e transdisciplinar, independente, que existe nas instituições que realizam pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil e foi criado com o objetivo de proteger os participantes de pesquisa, em sua integridade e dignidade, e assegurar que as pesquisas sejam desenvolvidas dentro de padrões éticos (Resolução nº 466/12 Conselho Nacional de Saúde).

Eu, \_\_\_\_\_ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e o objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim e sem que esta decisão afete meu tratamento ou atendimento.

Eu concordo, voluntariamente, em participar deste estudo.

Toledo-PR, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Participante de Pesquisa ou Responsável Legal

Eu declaro ter apresentado o estudo, explicando seus objetivos, natureza, riscos e benefícios e ter respondido da melhor forma possível às questões formuladas.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE

**ANEXO D - BULA**



Versão jan\_23

## NB - EXTRAÇÃO RÁPIDA DNA/RNA - VET

### Instruções de Uso

**Código: 13-BR950V-50**

**Transporte: 2 - 8°C**

**50 Extrações**

#### 1. Uso pretendido

O **NB - EXTRAÇÃO RÁPIDA DNA/RNA - VET** é utilizado para extração rápida dos ácidos nucleicos presentes em amostras líquidas das vias aéreas, saliva, leite, sangue, ou esfregaço de tecidos. Este reagente promove a desnaturação da estrutura proteica das células, bactérias e vírus, reduz a atividade de DNAsas e RNAsas e ajuda na separação de lipídeos presentes nas amostras, liberando assim os ácidos nucleicos e otimizando a detecção no PCR em tempo Real.

O grande diferencial do **NB - EXTRAÇÃO RÁPIDA DNA/RNA - VET**, frente ao processo de *boiling* tradicional, é a liberação dos ácidos nucleicos e simultaneamente a redução de atividade dos possíveis inibidores da PCR presentes na amostra, resultando em menos tempo para obtenção do resultado, baixo consumo de reagentes e menor contaminação com proteínas de alto peso molecular.

**O Kit é de uso EXCLUSIVO PARA DIAGNÓSTICO *IN VITRO*.**

#### 1.1 Aplicação em Biologia Molecular

- Extração de ácidos nucleicos para:
  - RT-PCR
  - PCR
- RT-qPCR
- qPCR

#### 2. Conteúdo

Conteúdo	Volume
NB - EXTRAÇÃO RÁPIDA DNA/RNA - VET	5 mL
Hemalise 10x	10 mL

#### 2. Características do Produto

Pré-tratamento de para diagnóstico molecular de amostras como:

- Saliva;
- Esfregaço de amostras (*Swab*);
- Sangue;
- Leite;
- Cultura de bactérias isoladas;

#### 3. Materiais não fornecidos

- Pipetas, ponteiros, microtubos, Água ultra pura, Termobloco, estufa ou centrífuga.



#### 4. Modo de Uso

##### 4.1 Preparo dos reagentes

- O reagente **NB - EXTRAÇÃO RÁPIDA (DNA/RNA) – VET** está pronto para uso;

- Preparo do Hemalise 10x:

Diluir 1mL de Hemalise 10x + 9 mL de H<sub>2</sub>O Ultra Pura

Suficiente para 5 extrações

##### 4.2 Amostras de esfregaço de tecidos (Swab), saliva:

4.2.1 Homogeneizar a amostra em *vórtex*;

4.2.2 Transferir 100µL da amostra em placa ou microtubos individuais; e adicionar em cada poço 100µL de reagente **NB - EXTRAÇÃO RÁPIDA DNA/RNA - VET**;

<sup>1</sup>Obs.: O volume de amostra utilizado pode variar, desde que seja mantido a proporção de 1:1 (amostra: **NB - EXTRAÇÃO RÁPIDA DNA/RNA - VET**).

4.2.3 Homogeneizar a mistura;

4.2.4 Centrifugar brevemente (*spin down*) para remover líquidos da tampa do tubo;

4.2.5 Aquecer a placa/microtubos a 56°C por 10 minutos, seguido de 95°C por mais 10 minutos (termociclador; termobloco ou banho maria);

<sup>2</sup>Obs.: As amostras não devem ultrapassar 15 min a 95°C

4.2.6 Centrifugar a amostra a 10.000 rpm, por 3 min;

4.2.7 Separar o sobrenadante para ser usado em outro tubo;

4.2.8 Proceder imediatamente com a reação de amplificação ou guardar o material na geladeira por até 2 horas.

##### 4.3 Amostras de leite:

4.3.1 Homogeneizar a amostra em *vórtex*;

4.3.2 Transferir 1 mL da amostra para microtubo individual e centrifugar à 10.000rpm por 10min;

4.3.3 Desprezar o sobrenadante;

4.3.4 Adicionar 100 µL de reagente **NB - EXTRAÇÃO RÁPIDA DNA/RNA – VET** e homogeneizar o *pellet*;

<sup>1</sup>Obs.: O volume de amostra utilizado pode variar, desde que seja mantido a proporção de 1:1 (amostra: **NB - EXTRAÇÃO RÁPIDA DNA/RNA - VET**).

4.3.5 Centrifugar brevemente (*spin down*) para remover líquidos da tampa do tubo;

4.3.6 Aquecer a placa/microtubos a 56°C por 20 minutos, seguido de 95°C por mais 10 minutos (termociclador; termobloco ou banho maria);

<sup>2</sup>Obs.: As amostras não devem ultrapassar 15 min a 95°C

4.3.7 Centrifugar a amostra a 10.000 rpm, por 3 min;

4.3.8 Separar o sobrenadante para ser usado em outro tubo;

<sup>3</sup>Obs.: O sobrenadante obtido não deve conter material particulado.

4.3.9 Proceder imediatamente com a reação de amplificação ou guardar o material na geladeira por até 2 horas.

##### 4.4 Amostras de Sangue:

4.4.1 Adicionar 200µL de sangue + 1800µL de Hemalise 1x (1320151-01 Nova Biotecnologia)

4.4.2 Homogeneizar por inversão e deixar a amostra por 10 minutos a temperatura ambiente;

4.4.3 Centrifugar a amostra 10.000 rpm por 3 minutos.

4.4.4 Desprezar o sobrenadante sem perturbar o *pellet* de células obtido;

- Obs<sup>1</sup>:** A presença de coágulos na amostra interfere na obtenção de resultados confiáveis
- 4.4.5 Adicionar 100µL de **NB - EXTRAÇÃO RÁPIDA DNA/RNA - VET** ao tubo e homogeneizar até desfazer completamente o pellet celular;
  - 4.4.6 Centrifugar brevemente (*spin down*) para remover líquidos da tampa do tubo;
  - 4.4.7 Aquecer a placa/microtubos a 56°C por 20 minutos, seguido de 95°C por mais 10 minutos (termociclador; termobloco ou banho maria);  
**<sup>2</sup>Obs.:** As amostras não devem ultrapassar 15 min a 95°C
  - 4.4.8 Centrifugar a amostra a 10.000 rpm, por 3 min;  
**<sup>3</sup>OBS.:** Caso seja observado presença de material não precipitado, repetir a etapa de centrifugação (Etapa 3.3.8)
  - 4.4.9 Separar o sobrenadante para ser usado em outro tubo;  
**<sup>4</sup>Obs.:** O sobrenadante obtido não deve conter material particulado.  
**<sup>5</sup>Obs.:** O sobrenadante obtido pode apresentar variação de cor devido a presença de hemoglobina da amostra.
  - 4.4.10 Proceder imediatamente com a reação de amplificação ou guardar o material na geladeira por até 2 horas.

#### 4.5 Amostras de cultura bacteriológica:

- 4.5.1 Transferir 1 mL da amostra para microtubo individual e centrifugar à 10.000rpm por 10min;
- 4.5.2 Desprezar o sobrenadante;
- 4.5.3 Adicionar 100 µL de reagente **NB - EXTRAÇÃO RÁPIDA DNA/RNA - VET** e homogeneizar o pellet;
- 4.5.4 Adicionar 100µL de **NB - EXTRAÇÃO RÁPIDA DNA/RNA - VET** ao tubo e homogeneizar até desfazer completamente o pellet celular;
- 4.5.5 Centrifugar brevemente (*spin down*) para remover líquidos da tampa do tubo;
- 4.5.6 Aquecer a placa/microtubos a 56°C por 20 minutos, seguido de 95°C por mais 10 minutos (termociclador; termobloco ou banho maria);  
**<sup>1</sup>Obs.:** As amostras não devem ultrapassar 15 min a 95°C
- 4.5.7 Centrifugar a amostra a 10.000 rpm, por 3 min;
- 4.5.8 Separar o sobrenadante para ser usado em outro tubo;  
**<sup>2</sup>Obs.:** O sobrenadante obtido não deve conter material particulado.  
**<sup>3</sup>Obs.:** Meios de cultura em caldo cuja a composição apresente altas concentrações de sais podem interferir na reação de amplificação (Ex.: Rappaport vassiliadis, caldo selenito).

#### 5. Protocolo de amplificação

Poderá ser utilizado o protocolo de amplificação de preferência do cliente.

#### 6. Armazenamento

- Armazene de 2°C a 8°C, em embalagem fechada.
- Transportar em temperatura de 2°C a 8°C.

**7. Validade**

O **NB - EXTRAÇÃO RÁPIDA DNA/RNA - VET** tem validade de 12 meses quando mantido em condições de temperatura e armazenado corretamente.

Após aberto o reagente é válido até a data impressa no rótulo, desde que esteja armazenado na temperatura ideal de 2°C a 8°C.

**8. Informação de Segurança**

- Sempre que estiver trabalhando com soluções químicas e amostras biológicas, EPIs são necessários conforme normas de segurança regulamentadas.
- Depois de receber o produto verificar se a embalagem está danificada ou se há vazamento. Se houver danos ou com vazamento, usar luvas e óculos de proteção quando descartar os frascos para evitar acidentes.
- Não usar componentes danificados, pois eles podem gerar baixo rendimento.
- Sempre trocar as ponteiros entre as transferências de líquidos para evitar a contaminação cruzada.
- Não misturar componentes de kits diferentes, se não forem do mesmo produto e do mesmo lote.
- Este produto deve ser usado apenas por pessoal treinado.
- Armazenar os químicos e plásticos em condições próprias para uso em laboratório.
- Contaminações causadas pelos resíduos são raríssimas, mas não podem ser completamente descartadas. Portanto, os resíduos devem ser considerados como material infeccioso e devem ser manuseados de acordo com as normas de segurança regulamentadas.
- Caso sejam necessárias mais informações a respeito do produto, favor entrar em contato com a

NOVA BIOTECNOLOGIA.

**9. Precauções e cuidados especiais**

- Utilizar somente seguindo as instruções acima indicadas;
- Abrir a embalagem o mais próximo possível no momento do uso;
- Evitar o contato direto com a pele, olhos e/ou roupas;
- Recomenda-se a utilização de luvas para aplicação do produto;
- Conservar a embalagem em local fresco e seco;
- Não reutilizar a embalagem vazia;
- Não misturar com outros produtos;
- Manter o produto em sua embalagem original.

**10. Informação de Segurança**

- Sempre que estiver trabalhando com soluções químicas e amostras biológicas, EPIs são necessários conforme normas de segurança regulamentadas.
- Depois de receber o produto verificar se as embalagens estão danificadas ou se há vazamento.
- Produto de uso apenas laboratorial e deverá ser armazenado em condições.
- Caso sejam necessárias mais informações a respeito do produto, entrar em contato com a NOVA BIOTECNOLOGIA.



Versão\_jan\_23

**11. Garantia da Qualidade**

A **NOVA BIOTECNOLOGIA** oferece garantia do produto **NB - EXTRAÇÃO RÁPIDA DNA/RNA - VET** por ela fornecido contra defeitos de produção pelo período de validade do produto, salvo especificações em contrário a constar da proposta.

• A garantia abrange defeitos de produção.

Exceções na garantia:

• Todos os produtos com defeitos oriundos de mau uso, imperícia, conservação ou armazenagem inadequada.

• Quando não for utilizado de acordo com sua finalidade de aplicação.

**12. Informações do Fabricante****NOVA BIOTECNOLOGIA LTDA**

R. PASADENA, 235-B - PARQUE INDUSTRIAL SAN JOSE

CEP: 06.715-864 - COTIA/SP - BRASIL

CNPJ: 24.096.423/0001-15

**RESPONSÁVEL TÉCNICO**

Dr. RAFAEL ALMEIDA FERREIRA DE ABREU

CRMV: 48730

**13. Atendimento ao Consumidor**

Tel. +55 (11) 4243-2356

[www.novabiotecnologia.com.br](http://www.novabiotecnologia.com.br)

e-mail: [assessoria@novabiotecnologia.com.br](mailto:assessoria@novabiotecnologia.com.br)

[sac@novabiotecnologia.com.br](mailto:sac@novabiotecnologia.com.br)

**NOVA BIOTECNOLOGIA LTDA**

R. PASADENA, 235 - PARQUE INDUSTRIAL SAN JOSE CEP: 06.715-864 - COTIA/SP - BRASIL

## ANEXO E - CONJUNTO DE PRIMERS E SONDAS PARA DETECÇÃO MULTIPLEX DE HPV



v. 1.0 abr. 2023

### Conjunto de primers e sondas para detecção multiplex de HPV

Código:HPV-RNASEP-96

96 testes - RUO

Transporte: -20°C

#### Instruções de Uso

##### 1. Uso pretendido

O conjunto de primers e sondas de HPV-RNASEP-96 é um teste *in vitro* para a detecção qualitativa do ácido nucléico dos subtipos do Papilomavírus Humano (HPV). O HPV é um vírus que pode infectar pele ou mucosas (oral, genital ou anal), tanto de homens quanto de mulheres, provocando verrugas anogenitais (região genital e no ânus) e neoplasia. A fim de verificar a presença do vírus, uma amostra de secreção do colo útero e vagina no caso das mulheres deve ser coletada, também uma amostra de secreção anal ou bucal deverá ser coletada quando se quer verificar a presença deste nestes locais. Em homens a coleta pode ocorrer nas secreções da glândula, uretra ou pênis.

##### 2. Características do Produto

Conjunto de *Primers (forward e reverse)* e sondas fluorescentes marcadas na extremidade 5' e NFQ (*non-fluorescent quencher*) na extremidade 3' para os subtipos de HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68). No Controle interno da reação, o conjunto apresenta *primers* e sonda marcada com o fluoróforo Cy5 para a RNaseP.

##### 2.1. Composição do conjunto

Componentes	Conteúdo	Volume
<b>CAIXA 1</b>		
2X PCR Master Mix	3 frascos/tampa transparente	3,6 mL
<i>Primers/Probes 1 (16, 31, 39, 68,52)</i>	1 frasco/tampa âmbar	480 µL
<i>Primers/Probes 2 (18,51, 56, 59, 66)</i>	1 frasco/tampa âmbar	480 µL
<i>Primers/Probes 3 (33,35,45, 58, RnaseP)</i>	1 frasco/tampa âmbar	480 µL
Enzima <i>Taq</i> DNA polimerase	1 frasco/tampa transparente	58 µL
Água ultrapura	1 frasco/tampa transparente	700 µL
<b>CAIXA 2</b>		
Controle Positivo 1	1 frasco transparente/tampa vermelha	400 µL
Controle Positivo 2	1 frasco transparente/tampa vermelha	400 µL
Controle Positivo 3	1 frasco transparente/tampa vermelha	400 µL
Controle Negativo 1	1 frasco/tampa transparente	400 µL
Controle Negativo 2	1 frasco/tampa transparente	400 µL
Controle Negativo 3	1 frasco/tampa transparente	400 µL

Tabela 1 – Insumos fornecidos no conjunto da reação



## 2.2. Especificações

A presença de uma sequência específica do patógeno na reação de amplificação é detectada por um aumento na fluorescência observada a partir da sonda correspondente duplamente marcada, relatado como o valor de *threshold* de ciclo (Ct) pelo termociclador em Tempo Real.

## 2.3. Equipamento necessário, mas não fornecido

Termociclador para PCR em tempo real.

*Nota: Importante trabalhar com equipamentos em boa condição de uso e com as manutenções preventivas realizadas em dia.*

## 3. Armazenamento e transporte

Os componentes fornecidos devem ser armazenados na embalagem original em temperatura controlada entre -15°C e -25°C (-20°C) e são estáveis até à data de vencimento indicada no rótulo. O produto é fornecido em embalagens com gelo seco que devem garantir uma temperatura de transporte abaixo de -20°C. Congelar o produto imediatamente após o uso. Deve ser evitado o congelamento e o descongelamento excessivo dos reagentes, pois pode reduzir a sensibilidade do ensaio. Recomenda-se realizar alíquotas dos reagentes de acordo com suas necessidades após o primeiro descongelamento.

## 4. Validade

Validade de doze meses quando mantido armazenado corretamente.

## 5. Informação de Segurança

- 5.1. Os insumos devem ser utilizados somente por pessoal técnico qualificado e devidamente treinado.
- 5.2. O pessoal técnico deve ser treinado no uso dos termocicladores em Tempo Real, na manipulação de reagentes de biologia molecular e qualificados em protocolos de amplificação de PCR em Tempo Real.
- 5.3. Todo o pessoal envolvido na execução do teste deve utilizar equipamentos de proteção individual. O uso de objetos perfurocortantes deve ser evitado. Além disso, todos devem ser treinados em procedimentos de biossegurança, como recomendado pela legislação em vigor.
- 5.4. Não trocar os componentes entre diferentes lotes de insumos. Recomenda-se que os componentes entre dois conjuntos de insumos do mesmo lote também não sejam trocados.
- 5.5. Verificar se os reagentes estão limpos e não contém partículas visíveis pesadas ou grumos. Caso contrário, comunicar o supervisor do laboratório para iniciar os procedimentos necessários para reposição dos insumos.
- 5.6. Evitar contaminação cruzada das amostras utilizando ponteiras descartáveis e trocando-as após a aplicação de cada amostra.
- 5.7. Evitar contaminação cruzada entre os reagentes utilizando ponteiras descartáveis e trocando-as entre o uso.
- 5.8. Não utilizar os insumos fornecidos após a data de validade apresentada na etiqueta externa.

- 5.9. Tratar todas as amostras como potencialmente infectantes. Todas as amostras devem ser manuseadas em Nível de Biossegurança 2, como recomendado pela legislação em vigor.
- 5.10. Armazenar e extrair as amostras separadamente de outros reagentes e utilizar sala dedicada para o manuseio.
- 5.11. Realizar os procedimentos o mais rápido possível, mantendo os componentes no gelo ou em reservatório refrigerado.
- 5.12. O fluxo de trabalho no laboratório deve proceder de maneira unidirecional, começando na área de extração e passando para a amplificação e área de análises de dados. Não retornar as amostras, equipamentos e reagentes para a área onde as primeiras etapas foram realizadas.
- 5.13. O uso de plásticos descartáveis é recomendado na preparação dos componentes líquidos ou na transferência dos componentes para sistemas automatizados, a fim de evitar contaminação cruzada.
- 5.14. Os resíduos gerados durante a utilização dos insumos fornecidos devem ser descartados, de acordo com as diretrizes e regras de descarte de resíduos químicos e substâncias biológicas do laboratório, conforme legislação em vigor.
- 5.15. Os respingos provocados acidentalmente durante o manuseio das amostras devem ser absorvidos por lenços de papel umedecidos com hipoclorito, e em seguida, com água.
- 5.16. Outros resíduos gerados (exemplo: ponteiros usadas para amostras) devem ser manuseados como potencialmente infectantes e descartados, de acordo com as diretrizes e regras relativas a resíduos laboratoriais.

## 6. Procedimento

### 6.1. Reação de PCR em tempo real (RT-qPCR)

- 6.1.1. Preparar os *Mix* da reação, conforme a Tabela 2, 3 e 4, em tubo de 1,5 mL.
- 6.1.2. Adicionar 20µL do *Mix* da reação em tubos de 0,2mL ou placas, de acordo com o equipamento.
- 6.1.3. Adicionar 5µL da amostra ao poço contendo os mix da reação.
- 6.1.4. Adicionar 5µL dos Controles Positivos em um diferente poço contendo os mix da reação. O CP1 no mix 1, o CP2 no mix 2 e o CP3 no mix 3.
- 6.1.5. Adicionar 5µL dos Controles Negativos em um diferente poço contendo os mix da reação. O CN1 no mix 1, o CN2 no mix 2 e o CN3 no mix 3.
- 6.1.6. Homogeneizar com auxílio de uma pipeta.
- 6.1.7. Levar ao equipamento para a leitura.

Observação<sup>1</sup> - Todo o procedimento deve ser feito com os tubos em gelo.

Observação<sup>2</sup> - Não deve ser ultrapassado 30 minutos entre o preparo da *mix* e o início da leitura da reação no equipamento.

	1 reação
2X qPCR <i>Master Mix</i>	12,5 µL
<i>Primers e Probes 1</i>	5,0 µL
Enzima <i>Taq DNA Polimerase</i>	0,2 µL
Água	2,3 µL
Volume final de reação	20,0 µL

Tabela 2 – Preparo da Mix 1 de reação

	1 reação
2X qPCR <i>Master Mix</i>	12,5 µL
<i>Primers e Probes 2</i>	5,0 µL
Enzima <i>Taq</i> DNA Polimerase	0,2 µL
Água	2,3 µL
Volume final de reação	20,0 µL

Tabela 3 – Preparo do Mix 2 da reação

	1 reação
2X qPCR <i>Master Mix</i>	12,5 µL
<i>Primers e Probes 3</i>	5,0 µL
Enzima <i>Taq</i> DNA Polimerase	0,2 µL
Água	2,3 µL
Volume final de reação	20,0 µL

Tabela 4 – Preparo do Mix 3 da reação.

## 6.2. Configuração do equipamento de PCR em tempo real

Definir os canais de fluorescência e programar o termociclador *real time*, de acordo com as instruções do fabricante.

O volume total da reação é de 25µL, um controle positivo e um negativo são necessários para cada ensaio, independentemente da quantidade de amostras processadas.

O equipamento deve ser configurado em 2 etapas, conforme descrito na Tabela 5:

Observação<sup>3</sup> - desativar a opção “referência passiva” no equipamento.

Etapa	Temperatura	Tempo	Ciclos
1	95°C	2 minutos	1
2	95°C	15 segundos	40
	56°C	30 segundos	
	68°C	30 segundos	

Tabela 5 – Programa de ciclagem

## 6.3. Canais de detecção do setup de Programas de fluorescências:

Alvo	Fluoróforo
<b>MIX 1</b>	
HPV 16	FAM
HPV 39, 68	HEX
HPV 31, 52	ROX

MIX 2	
HPV 51, 59, 66	FAM
HPV 18	HEX
HPV 56	ROX
MIX 3	
HPV 45, 58	FAM
HPV 33	HEX
HPV 35	ROX
RNAseP	Cy5

Tabela 6 – Canais de detecção

#### 7. Análise dos resultados

- Limite de detecção: 1000 cópias/mL
- Sensibilidade para detecção de 1000 cópias/mL
- Especificidade: 95 % em relação a reatividade com outros patógenos

#### 8. Interpretação dos resultados

8.1. As amostras que apresentarem sinal de fluorescência, isto é, amplificação para os alvos nos canais de fluorescência FAM, HEX e ROX com Ct igual ou abaixo de 37 serão consideradas positivas para a detecção do respectivo alvo.

O resultado do teste será considerado **DETECTADO OU POSITIVO**.

8.2. As amostras que **NÃO** apresentarem sinal de fluorescência, isto é, não amplificarem para os alvos nos canais de fluorescência FAM, HEX e ROX e apresentarem um valor de Ct do controle endógeno (RNAseP) no canal de fluorescência CY5 entre 15 e 37, serão consideradas negativas para a detecção do respectivo alvo.

O resultado do teste será considerado **NÃO DETECTADO OU NEGATIVO**.

8.3. As amostras que **NÃO** apresentarem sinal de fluorescência, isto é, não amplificarem para os alvos nos canais de fluorescência FAM, HEX e ROX e **NÃO** apresentarem um valor de Ct do controle endógeno (RNAseP) no canal de fluorescência Cy5, serão consideradas inválidas para a detecção do respectivo alvo.

O resultado do teste será considerado **INVÁLIDO**.

Alvo - Valor de Ct	Alvo - Valor de Ct	Resultado
HPV (FAM, HEX e ROX)	RNaseP (Cy5)	
≤37	Detectado ou não detectado	Positivo
Não detectado	≤37	Negativo
>37 CT <40	>37 CT <40	Inconclusivo*
Não detectado	Não detectado ou >37	Inválido**

\* O resultado do teste será considerado **INCONCLUSIVO**. A amostra deverá ser reextraída e amplificada, caso apresente o mesmo resultado, esta poderá ser liberada negativa ou solicitado uma nova coleta.

\*\* O resultado do teste será considerado **INVÁLIDO** e o teste deverá ser repetido com uma nova amostra.

Tabela 7 – Interpretação dos resultados

#### 9. Garantia da Qualidade

A NOVA BIOTECNOLOGIA fornece garantia dos produtos por ela revendidos contra defeitos de produção pelo período de validade do produto, salvo especificações em contrário a constar da proposta.

- A garantia abrange defeitos de produção.

Exceções na garantia:

- Todos os produtos com defeitos oriundos de mau uso, imperícia, conservação ou armazenagem inadequada.
- Quando não for utilizado de acordo com sua finalidade de aplicação.

#### 10. Informações do Fabricante

NOVA BIOTECNOLOGIA LTDA.  
R. PASADENA, 235- PARQUE INDUSTRIAL SAN JOSE  
CEP: 06.715-864 - COTIA/SP - BRASIL  
CNPJ: 24.096.423/0001-15

#### RESPONSÁVEL TÉCNICO

Dra. ELIZABETH CORTEZ HERRERA - CRBM 20951/1

#### 11. Atendimento ao Consumidor

Tel: +55 (11) 4243-2356  
www.novabiotecnologia.com.br  
e-mail: [assessoria@novabiotecnologia.com.br](mailto:assessoria@novabiotecnologia.com.br)