

Naitielle de Paula Pantano

**ESTRATÉGIA DE RASTREAMENTO DO CÂNCER CERVICAL POR MEIO DE AUTO COLETA PARA
MULHERES NÃO ADERENTES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Adhemar Longatto

Coorientador: Dr. José Humberto T. Fregnani

Barretos, SP

2020

Naitielle de Paula Pantano

**ESTRATÉGIA DE RASTREAMENTO DO CÂNCER CERVICAL POR MEIO DE AUTO COLETA PARA
MULHERES NÃO ADERENTES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Adhemar Longatto

Coorientador: Dr. José Humberto T. Fregnani

Barretos, SP

2020

P197e Pantano, Naitielle de Paula.

Estratégia de rastreamento do câncer cervical por meio de auto coleta para mulheres não aderentes. / Naitielle de Paula Pantano. - Barretos, SP 2020. 84 f. : il.

Orientador: Adhemar Longatto Filho.

Coorientador: José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, 2020.

1. Neoplasias do colo do útero. 2. Papillomaviridae. 3. Programas de rastreamento. 4. Teste de papanicolau. 5. Agentes comunitários de saúde. 6. Centros de saúde. I. Autor. II. Longatto Filho, Adhemar. IV. Fregnani, José Humberto Tavares Guerreiro. V. Título.

CDD 616.994

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada por Martins Fideles dos Santos Neto CRB 8/9570
Biblioteca da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Naitielle de Paula Pantano

Título: Estratégia de rastreamento do câncer cervical por meio de auto coleta para mulheres não aderentes

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Doutora em Ciências da Saúde - Área de Concentração: Oncologia

Data da aprovação: 14/08/2020

Banca Examinadora:

Dr. Luiz Carlos Zeferino

Instituição: Diretor Executivo do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti

Dra. Lara Termini

Instituição: Pesquisadora Científica do Centro de Investigação Translacional em Oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

Dr. Adhemar Longatto Filho

Orientador

Dr. José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani

Coorientador

Denise Peixoto Guimarães

Presidente da Banca

“Esta tese foi elaborada e está apresentada de acordo com as normas da Pós-Graduação do Hospital de Câncer de Barretos-SP – Fundação PIO XII, baseando-se no Regimento do Programa de Pós-Graduação em Oncologia e no Manual de Apresentação de Dissertação e Teses do Hospital de Câncer de Barretos. Os pesquisadores declaram ainda que este trabalho foi realizado em concordância com o código de boas práticas científicas (FAPESP), não havendo algo em seu conteúdo que possa ser considerado como plágio, fabricação ou falsificação de dados. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos.”

“Embora o Núcleo de Apoio ao Pesquisador do Hospital de Câncer de Barretos tenha realizado as análises estatísticas e orientado sua interpretação, a descrição da metodologia estatística, a apresentação dos resultados e suas conclusões são de inteira responsabilidade dos pesquisadores envolvidos.”

Dedico esse trabalho à minha família, em especial ao meu esposo Júlio, minha mãe Maristela, minha irmã Heloisa, minha Vó Cida e meu pai Nilton que hoje me acompanha de outro lado. Tenho uma família que me incentiva, que me admira, reza por mim, torce pelo meu sucesso e vibra nas minhas conquistas. Tenho certeza que o amor deles sempre me fez querer ir mais longe.

AGRADECIMENTOS

Ao grande trio de ginecologistas que a pesquisa me apresentou, **Dr. Bruno, Dr. Júlio e Dr. Márcio**. O trabalho foi árduo, mas a convivência e ajuda de vocês deram-me fôlego para seguir essa trilha. Agradeço pela parceria nas viagens às cidades vizinhas, os apertados cafés da tarde com discussões e os atendimentos das pacientes intercalados de boas conversas. Dr. Júlio Possati, ajudou no desenho deste trabalho, esteve presente em todas as etapas desde a primeira reunião na secretaria de saúde. A sua dedicação à profissão, fez-me brilhar os olhos pela prevenção e ginecologia.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Adhemar Longatto**, que mesmo longe, sempre me acompanhou nessa trajetória, com bons “pitacos”, rápidas respostas de e-mail, demonstrando muita confiança nas minhas condutas e no meu trabalho.

Ao meu coorientador, **Dr. José Humberto**, pela ajuda neste estudo e por ensinar-me os primeiros passos de uma área que me abriu as portas, a pesquisa.

Ao **Hospital de Câncer de Barretos**, para mim, uma grande escola.

Aos membros da banca, **Prof. Dr. Luiz Zeferino e Prof. Dr. Denise Peixoto**, pelas sugestões e críticas preciosas ao longo da elaboração desta tese.

À enfermeira **Suelen**, pela companhia durante as viagens nas cidades vizinhas.

À bióloga **Fernanda Cury**, pela dedicação nas análises das amostras.

Às **equipes das unidades básicas de saúde**, em especial, os **agentes comunitários**, que se empenharam e fizeram com o estudo acontecesse. Sem vocês, o estudo não aconteceria.

À todo suporte do **NAP/NEB**, em especial, **Gisele Sant’anna**, que continuou cuidando com muito carinho desta pesquisa quando me mudei de Barretos.

À minha amiga ***Cristina de Oliveira***, que com seu vasto conhecimento em HPV, sempre me ajudou com ideias, sugestões e incentivo.

Às ***mulheres***, que muitas vezes com medo e insegurança do novo, aceitaram participar deste estudo e realizaram um procedimento nunca visto por elas. Vocês contribuíram para que avançássemos um pouco mais na prevenção do câncer.

“Você tem que se cuidar não para prevenir ou curar o câncer. Você tem que se amar para viver bem. Pra respeitar o corpo que você habita. Pra fazer as escolhas que façam sentido para você. Essa é a mágica. Amor é tratamento curativo, paliativo e necessário.”

Ana Mi

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Câncer do colo do útero	1
1.2	Epidemiologia e etiologia da doença	2
1.3	Histórico dos programas de prevenção no Brasil	4
1.4	Barreiras ao exame convencional	6
1.5	Novas estratégias de rastreamento	8
2	OBJETIVOS	11
2.1	Objetivo geral	11
2.2	Objetivos específicos	11
3	ARTIGO	12
4	RESULTADOS	27
5	DISCUSSÃO	34
6	CONCLUSÕES	36
	REFERÊNCIAS	37
	ANEXOS	
	ANEXO A - Termo de consentimento livre e esclarecido	43
	ANEXO B - Material explicativo	48
	ANEXO C – Formulário de coleta de dados e ficha de acompanhamento	50
	ANEXO D – Questionário dos motivos de não adesão	53
	ANEXO E – Cartaz de divulgação do projeto	54
	ANEXO F – Artigo publicado	55
	ANEXO G – Aprovação do comitê de ética em pesquisa	56

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 -** Flowchart and main data of the HPV test-based screening strategy. Years 2016-2019. (ARTIGO). **23**
- Figura 2 -** Associação da idade das participantes com o número de anos sem coletar o exame de Papanicolaou segundo sistema hospitalar. **33**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Socio-demographic characteristics of the study participants (N = 377): women from regional health directory V, São Paulo State, 2016-2019. (ARTIGO).	24
Tabela 2 -	Number of years without a preventive test self-reported and according to medical records (São Paulo State, 2016-2019). (ARTIGO).	25
Tabela 3 -	HPV results by Cobas 4800 System. (ARTIGO).	25
Tabela 4 -	Results of colposcopy procedures. (ARTIGO).	26
Tabela 5 -	Número e porcentagem dos motivos de não adesão ao exame de Papanicolaou (Barretos, HCB, SP, Brasil, 2016-2019).	28
Tabela 6 -	Associação do estado civil, escolaridade, do resultado de HPV e dos motivos de não aderência ao exame preventivo com o histórico de Papanicolaou prévio (Barretos, SP, Brasil, 2016-2019).	29
Tabela 7 -	Associação do estado civil, da escolaridade, da preferência de exame, do resultado de HPV e dos motivos de não aderência ao exame preventivo com o número de anos sem coletar o Papanicolaou (Barretos, SP, Brasil, 2016-2019).	31
Tabela 8 -	Análises de regressão linear multivariada para identificação de variáveis associadas ao número de anos sem coletar o exame de Papanicolaou (Barretos, SP, Brasil, 2016-2019).	33

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS	Agente comunitário de saúde
BCH	Barretos Cancer Hospital
CAF	Cirurgia de alta frequência
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia
CHW	Community health workers
DRS	Distrito Regional de Saúde
EZT	Exérese da zona de transformação
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
HPV	Papilomavirus humano
HPV-AR	HPV de alto risco
Hr-HPV	High-risk human papillomavirus
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IRB	Institutional Review Board
INCA	Instituto Nacional do Câncer
JEC	Junção escamo-colunar
LIEAG	Lesão intraepitelial de alto grau
LIEBG	Lesão intra-epitelial de baixo grau
LMIC	Lower-middle-income countries
NIC	Neoplasias intraepiteliais cervicais
PAISM	Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher
PCR	Reação em cadeia da polimerase
SISCOLO	Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero
SUS	Sistema Único de Saúde
ZT	Zona de transformação

LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	Porcentagem
$+$	Positivo
$-$	Menos ou negativo
$<$	Menor
$>$	Maior
$=$	Igual
\geq	Maior ou igual
\leq	Menor ou igual

RESUMO

Pantano NP. *Estratégia de rastreamento do câncer cervical por meio de auto coleta para mulheres não aderentes. Tese (Doutorado)*. Barretos: Hospital de Câncer de Barretos; 2020.

JUSTIFICATIVA: O câncer do colo do útero é considerado no Brasil um problema de saúde pública devido à baixa adesão ao rastreamento. Para atingir um aumento na adesão, é necessário o desenvolvimento de estratégias alternativas e individualizadas, voltadas à população resistente. O desenvolvimento de uma estratégia baseada em testes de auto coleta que identificam a presença do vírus HPV (*Papillomavirus humano*) pode ser uma alternativa eficaz. **OBJETIVO:** Avaliar a factibilidade de uma estratégia de rastreio do câncer do colo do útero em mulheres com idade igual ou superior a 30 anos, resistentes ao exame convencional, por meio da auto coleta para detecção do HPV de alto risco oncogênico. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Estudo desenvolvido pelo Hospital de Câncer de Barretos em parceria com as secretarias municipais de saúde pertencentes ao Distrito Regional de Saúde (DRS) V. Os agentes comunitários de saúde (ACS) convidaram e ofereceram o exame para mulheres com idade igual ou superior a 30 anos, que nunca realizaram o exame de Papanicolaou e para aquelas que não o faziam há pelo menos três anos. Além da oferta do exame, as participantes foram questionadas quanto à preferência do exame de auto coleta em relação à citologia convencional. Posteriormente, todas as participantes foram contatadas por telefone e questionadas sobre os motivos da não adesão ao rastreamento convencional. **RESULTADOS:** A casuística foi composta por 377 mulheres. Entre as participantes deste estudo, 16,9% (n=64) nunca haviam realizado o exame de Papanicolaou. Em relação às amostras coletadas, 2,9% (n=11) foram consideradas inválidas e 97,1% (n=366) adequadas para testagem. Do total das 366 amostras analisadas, 9,6% (n=35) apresentaram pelo menos um tipo de infecção por HPV de alto risco. O medo mostrou ser o principal motivo de resistência à citologia. **CONCLUSÃO:** Apesar das estratégias de rastreamento, muitas mulheres ainda não realizam o exame preventivo. Estratégias individualizadas são necessárias para mulheres que não aceitam ou não conseguem realizar o exame convencional.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias do Colo do Útero; Papillomaviridae; Programas de Rastreamento; Teste de Papanicolaou; Agentes Comunitários de Saúde; Centros de Saúde.

ABSTRACT

Pantano NP. Cervical cancer screening strategy using self-collection for non-adherent women. **Thesis (PhD)**. Barretos: Barretos Cancer Hospital; 2020.

BACKGROUND: Cervical cancer is considered a public health problem in Brazil due to low adherence to screening. To increase adherence, it is necessary to develop alternative strategies to reach the resistant population. The development of a strategy based on HPV (*Papillomavirus*) self-collection tests can be an effective alternative. **AIM:** To evaluate the feasibility of a cervical cancer screening strategy in women aged 30 years or older, resistant to conventional pap test using self-collection to detect high-risk oncogenic HPV. **MATERIAL AND METHODS:** The study was developed by Barretos Cancer Hospital in partnership with the municipal health departments belonging to the Regional Health District (DRS) V. Community health workers (CHWs) invited and offered the self-test to women aged 30 years or older, who have never had a pap test and for those who have not had a pap test for at least three years. Participants were asked about the preference of the self-collection test comparing to the conventional cytology. Subsequently, all participants were contacted by phone and asked about the reasons for not adhering to conventional screening. **RESULTS:** The sample consisted of 377 women. 16.9% (n = 64) never had a pap smear. Regarding the samples collected, 2.9% (n = 11) were considered invalid and 97.1% (n = 366) were valid for the evaluation. Of the 366 samples analyzed, 9.6% (n = 35) had at least one type of high-risk HPV infection. It was identified that the fear proved to be the main reason for non-adherence. **CONCLUSIONS:** Despite the screening strategies, many women still do not perform the pap smear. Individualized strategies are necessary for women who do not accept or unable to perform the conventional examination.

KEYWORDS: Uterine Cervical Neoplasms; Papillomaviridae; Mass Screening; Papanicolaou Test; Community Health Workers; Health Centers.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Câncer do colo do útero

O câncer é um termo utilizado para doenças nas quais células anormais se dividem sem controle e têm a capacidade de invadir tecidos próximos. Estas células também podem se espalhar para outras partes do corpo através do sangue e do sistema linfático ⁽¹⁾. O câncer do colo do útero é um tipo de câncer que surge ao longo de muitos anos, até mesmo décadas, em uma minoria de mulheres que desenvolvem as lesões precursoras, também chamadas de neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC). O risco para o desenvolvimento deste tipo de câncer é maior em torno dos 35 aos 55 anos de idade ⁽²⁾.

É considerado um tipo de câncer evitável, pois possui uma longa fase pré-invasiva que se inicia com a presença e desenvolvimento de lesões precursoras nas células cervicais. As lesões precursoras podem ocorrer após infecção pelo vírus HPV (*Papillomavirus Humano*). Essa infecção é necessária, mas não suficiente para o desenvolvimento das neoplasias intraepiteliais cervicais ⁽³⁾. As lesões precursoras que exibem duração superior a um ano são consideradas como fator de risco para o desenvolvimento das lesões intraepiteliais de alto grau (LIEAG). Isso sugere que a carcinogênese resulta de uma infecção persistente ou recorrente pelo vírus HPV e explica porque apenas uma pequena parte das mulheres infectadas desenvolverão a LIEAG e conseqüentemente, este tipo de câncer ⁽⁴⁾.

A lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG), também chamada de NIC 1, representa uma manifestação aguda da infecção pelo HPV e mostra alta taxa de cura, alcançando regressão, em torno de 45,7% em um ano, mesmo que a mulher esteja infectada por um tipo de HPV de alto risco (HPV-AR) ⁽³⁾. Existem dois tipos de lesões intraepiteliais de alto grau, a NIC 2 e a NIC 3. A NIC 2 é considerada uma lesão intermediária entre baixo e alto grau, é considerada de difícil diferenciação no exame histológico e mostra uma taxa de regressão em torno de 50% em vinte e quatro meses ⁵. No que diz respeito a NIC 3, esta é uma alteração precursora que progride para doença invasora, de maneira lenta, entre 8,1 a 12,6 anos, com uma taxa de progressão para carcinoma invasor em torno de 12% ^(5,6).

Existem diversas opções de tratamento disponíveis para mulheres diagnosticadas com LIEAG (NIC 2 ou 3) com o objetivo de prevenir o risco de progressão para o câncer do colo do útero. Os tratamentos se dividem em cirurgia ablativa ou excisional. As opções de cirurgia

ablativa são: ablação a laser, crioterapia e cauterização. Já as opções de cirurgia excisional são: conização com lâmina fria, laser ou exérese da zona de transformação (EZT) por cirurgia de alta frequência (CAF). As técnicas de excisão são consideradas melhores, pois permitem avaliação histológica mais abrangente do tecido e de toda zona de transformação (ZT), com avaliação das margens cirúrgicas ⁽⁴⁾.

Porém, quando o câncer se desenvolve, para estadiar esta doença, o sistema de estadiamento da FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia) é usado com mais frequência levando em consideração resultados do exame físico realizado pelo médico, biópsias, exames de imagem e alguns outros testes solicitados em casos especiais. Este sistema é o mais escolhido em cânceres dos órgãos reprodutivos femininos, incluindo o câncer do colo do útero ⁽⁷⁾.

1.2 Epidemiologia e etiologia da doença

As estimativas de 2018 apontaram para o desenvolvimento de 18,1 milhões de novos casos de câncer (17,0 milhões excluindo o câncer de pele não melanoma) e 9,6 milhões de mortes por câncer (9,5 milhões excluindo o câncer de pele não melanoma) em 2018. Em relação especificamente ao câncer do colo do útero, este está entre os cânceres mais comumente diagnosticados em mulheres em todo o mundo. Representa 6,9% de todos os cânceres em mulheres, excetuando-se o câncer de pele não melanoma. É considerado o quarto câncer mais frequentemente diagnosticado em mulheres e a quarta causa principal de morte por câncer em mulheres.

Em 28 países, o câncer do colo do útero é considerado o mais comum e é a principal causa de morte por câncer em 42 países, como por exemplo, na África Subsaariana e na África do Sul. Na Europa é considerado o oitavo câncer mais comum entre as mulheres, representando 3,3% de os cânceres em mulheres, excetuando-se o câncer de pele não melanoma ⁽⁸⁾. Em países de baixa e média renda, o câncer do colo do útero continua sendo a primeira ou a segunda causa de morte por câncer entre mulheres. Isso ocorre pela falta de acesso aos programas de rastreamento, baixo nível de escolaridade, assim como, pela falta de pessoal qualificado para realizar os procedimentos de diagnóstico e tratamentos recomendados ⁽⁹⁾.

No Brasil, estima-se 16.590 novos casos de câncer do colo uterino a cada ano, com um risco de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres. O câncer do colo uterino é o segundo mais incidente em mulheres nas Regiões Norte (21,20/100 mil), Nordeste (17,62/100 mil) e Centro-Oeste (15,92/100 mil). Na Região Sul é o quarto em incidência (17,48/100 mil) e na Região Sudeste, o quinto (12,01/100 mil) ⁽¹⁰⁾.

As primeiras evidências da associação do HPV com o câncer do colo do útero são de meados de 1976, quando foi identificado que as alterações celulares encontradas nos condilomas eram muito semelhantes àsquelas observadas em displasias epiteliais cervicais ⁽¹¹⁾.

O HPV pertence à família *Papillomaviridae*, que é constituída por mais de 150 tipos de vírus. Cerca de 40 tipos são capazes de infectar as células epiteliais do trato genital dos seres humanos; e estes podem receber dois tipos de classificações de acordo com o seu potencial carcinogênico: baixo e alto risco. O grupo de alto risco para a região genital é constituído por pelo menos 15 tipos de HPV mais prevalentes: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 e 73 ^(12,13).

A história natural do desenvolvimento do câncer do colo do útero está associada à infecção persistente pelos tipos carcinogênicos do vírus HPV. Esta infecção ocorre com maior frequência em mulheres jovens, com vida sexual ativa, múltiplos parceiros e com pico de incidência poucos anos após o início da atividade sexual ^(12,13).

Sabe-se que o risco cumulativo de infecção pelo HPV durante a vida é de 80% nas mulheres, sendo mais comum abaixo dos 20 anos de idade. Em torno dos 20 anos, o sistema imune elimina o vírus em aproximadamente oito meses ou então diminui a carga viral em 85-90% num prazo de oito a 24 meses, com a maioria das neoplasias intraepiteliais cervicais se resolvendo espontaneamente nessa população⁽³⁾.

A infecção persistente pelo HPV é bastante prevalente em mulheres acometidas por lesões de NIC anteriores, principalmente quando são de tipos de alto risco, como o 16 que está associado a 55-60% dos carcinomas cervicais no mundo e o 18 que se relaciona a 10-15% destes cânceres ^(3,14).

Os dados estatísticos encontrados a respeito da incidência e da prevalência da infecção pelo HPV no Brasil baseiam-se, habitualmente, em análises transversais de pacientes com alterações citológicas identificadas em testes de rastreio. Em revisão bibliográfica publicada em 2010 realizada com artigos que representaram estudos de das regiões Sudeste, Sul,

Nordeste e Norte, a prevalência geral de infecção do colo do útero pelo HPV variou de 13,7% a 54,3%. Para as mulheres com citologia normal, a prevalência de infecção pelo HPV no colo do útero variou entre 10,4% e 24,5% ⁽¹⁵⁾. Um estudo realizado com 2000 mulheres entre 18 e 77 anos avaliadas em um programa de rastreamento cervical e convidadas à realização do teste de HPV de alto risco mostrou positividade por HPV de alto risco em 12,3% (n=245) destas mulheres ⁽¹⁶⁾.

1.3 Histórico dos programas de prevenção no Brasil

No Brasil os primeiros estudos sobre citologia e colposcopia direcionados à prevenção deste câncer começaram a se desenvolver em instituições universitárias de pesquisa, no final da década de 1930. Entretanto, essas atividades tiveram curto alcance. No início dos anos 1960, começam a surgir algumas campanhas de detecção de câncer de colo do útero, baseadas na utilização do exame Papanicolaou. O controle dessa doença começou a acontecer por meio de serviços de prevenção em hospitais públicos, universidades, secretarias de saúde, ambulatórios preventivos patrocinados por ligas de combate à doença e algumas campanhas.

As ações de maior impacto ocorreram apenas a partir da década de 1970, com a implantação de campanhas de rastreamento e, mais tarde, com o surgimento de um programa nacional de controle da doença. Nessa época, a utilização da citologia esfoliativa como exame inicial para a detecção deste câncer já era consensual para a comunidade médica ⁽¹⁷⁾.

Uma das campanhas de destaque foi o Programa de Controle de Câncer do Colo do Útero de Campinas, iniciado, em 1965, no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Estadual de Campinas, sob a liderança do médico José Aristodemo Pinotti, que havia se especializado em ginecologia na Europa e valorizava as ações de saúde pública ⁽¹⁸⁾.

No campo das políticas públicas, a ampliação das ações estatais de prevenção e o fortalecimento dos movimentos de mulheres por melhores condições de saúde culminaram com o surgimento de um Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher (PAISM), no âmbito do Ministério da Saúde, em 1984 ⁽¹⁷⁾.

Em 1998, o INCA (Instituto Nacional do Câncer) deu início a um projeto de rastreamento do câncer do colo do útero que funcionaria como um projeto-piloto para a criação de um programa nacional de controle da doença. O projeto denominado Viva Mulher

foi implantado em seis localidades. O objetivo era ampliar o acesso ao exame citopatológico, priorizando as mulheres que estivessem sob maior risco e garantindo o acolhimento, assim como o tratamento adequado da doença e de lesões precursoras em 100% dos casos. Depois disso, em 1998, surgiu o Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo do Útero ⁽¹⁹⁾.

Em 1999 foi implementado o Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO). O SISCOLO surgiu para gerenciar e monitorizar as ações desenvolvidas pelo programa, reunindo informações dos resultados dos exames coletados e outras informações como indicadores de qualidade, por exemplo ⁽²⁰⁾.

Em 2005 surgiu a Política Nacional de Atenção Oncológica que determinou que o controle do câncer do colo uterino e o câncer de mama seriam fundamentais nos planos estaduais e municipais de saúde. Então, em 2006, a importância desses controles foi reforçada com o surgimento do Pacto pela Saúde, quando indicadores e metas foram introduzidos. Já em 2011, foram publicadas pelo INCA as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero ⁽²¹⁾.

Atualmente, a prevenção secundária do câncer do colo do útero consiste no diagnóstico precoce das lesões do colo uterino e é realizada por meio do exame de Papanicolaou. Conforme as diretrizes brasileiras, o exame deve ser iniciado aos 25 anos para mulheres que já iniciaram relação sexual. Recomenda-se que os dois primeiros exames, em mulheres entre 25 e 64 anos de idade, devem ser realizados com intervalo anual. Se ambos os exames forem negativos, os próximos devem ser realizados a cada três anos. Mulheres com mais de 64 anos de idade, se tiverem dois exames consecutivos negativos nos últimos cinco anos, podem ser dispensadas de exames adicionais. Já para mulheres menores de 25 anos, o exame não é mais recomendado, pois o tratamento de lesões precursoras do câncer do colo do útero em adolescentes e mulheres jovens, que tem grande possibilidade de regressão, está associado ao aumento de morbidades obstétricas e neonatais, como o parto prematuro ⁽¹⁹⁾.

Estima-se que quando o rastreamento é realizado de maneira adequada, o mesmo seja capaz de reduzir em 80% o coeficiente de mortalidade e 90% a incidência do câncer do colo do útero. Embora os coeficientes de incidência e de mortalidade nos países desenvolvidos tenham diminuído nos últimos 40 anos após a introdução do exame de Papanicolaou, o mesmo fenômeno não foi acompanhado pela maioria dos países em desenvolvimento que

tiveram resultados inexpressivos, com baixa cobertura do teste de Papanicolaou, baixa qualidade do exame citológico e dificuldade de acesso aos serviços de saúde para o tratamento das lesões precursoras e do câncer ^(22,23).

A qualidade do exame citológico é considerada como fator determinante na identificação das lesões precursoras no colo do útero. A ausência da representação da junção escamo-colunar é considerada o fator limitante mais frequentemente encontrado nos esfregaços citopatológicos cervicais, mostrando assim uma associação significativa entre resultados alterados e a presença de células endocervicais. As principais limitações da adequabilidade da amostra estão relacionadas diretamente à qualidade da coleta. Para que haja uma mudança de conduta dos profissionais que trabalham com este exame, é necessária a identificação das principais causas que tornam as amostras insatisfatórias para análise ⁽²¹⁾.

Diversos são os fatores que interferem no rastreamento do câncer do colo do útero. Dentre esses fatores vemos a necessidade de laboratórios estruturados de alta qualidade, a necessidade de coleta periódica do exame de Papanicolaou e até mesmo o tempo na entrega dos resultados coletados. A demora vivenciada na entrega de resultados dos exames realizados colabora com a perda de seguimentos das mulheres ^(16,24-25).

No Brasil, devido à ausência de programas organizados de rastreamento que garantam a ampla cobertura necessária, as mulheres são particularmente consideradas vulneráveis a este tipo de câncer. Uma análise histórica do programa de rastreamento brasileiro contra o câncer do colo do útero analisou os indicadores do período de 2006 a 2013 através do SISCOLO, que é alimentado por meio do laudo citopatológico. A razão de produtividade, isto é, a proporção entre o número de exames realizados e o número de mulheres da mesma faixa etária, manteve-se constante no Brasil, mostrando uma média de 16,40%. Vale ressaltar também que de todos os exames realizados neste período, 23,3% foram realizados por mulheres fora da faixa etária recomendada ⁽²⁰⁾.

1.4 Barreiras ao exame convencional

As mulheres vulneráveis estão frequentemente entre os grupos com menores índices de rastreamento para o câncer do colo do útero e, conseqüentemente, expostos às maiores taxas de mortalidade. Conforme citado anteriormente, a adesão às estratégias de rastreamento é fator determinante na prevenção do câncer do colo do útero. Além disso, de

acordo com Mauad et al, vale considerar que mulheres de áreas rurais brasileiras remotas têm renda média e escolaridade muito baixas e a maioria delas são particularmente resistentes a comparecer aos programas de rastreamento ⁽²⁶⁾.

Na Suécia, por exemplo, sabe-se que mulheres que não realizam o Papanicolaou nos intervalos recomendados têm 2,52 vezes maior risco de câncer quando comparadas com as que realizam o exame adequadamente, além de ter 4,82 vezes maior risco de câncer avançado ⁽²⁷⁾. Estudo brasileiro realizado com mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero mostrou que ter uma história prévia de três ou mais citologias confere uma prevenção de 84% no aparecimento dessa patologia ⁽²⁸⁾.

Alguns estudos têm buscado as prováveis causas da não aderência ao rastreamento cervical. Diversos são os fatores que podem estar relacionados, dentre eles: baixo nível socioeconômico, baixa escolaridade, desconhecimento sobre o câncer do colo do útero, desconhecimento da importância da realização do exame, dificuldade de acesso aos cuidados médicos, medo do exame, medo do resultado, medo da dor, falta de tempo, ausência de sintomas ginecológicos, vergonha, desconhecimento dos exames preventivos, constrangimento e até mesmo a dor durante o exame ⁽²⁹⁻³⁵⁾.

Entretanto, algumas dificuldades têm sido encontradas pelas usuárias nos serviços públicos de saúde para prevenção e detecção precoce desta patologia. Dentre elas, destaca-se a acessibilidade geográfica (como custos com transporte e localização dos serviços), baixa resolubilidade dos serviços (como longas filas de espera por atendimento ou agendamento de consultas), demora no diagnóstico e tratamento, indisponibilidade de recursos materiais e humanos, e absenteísmo médico.

No Nordeste, entre os fatores associados à resistência ao rastreamento, estão o número de filhos (quatro ou mais), história de quatro ou mais partos, escolaridade, utilização de métodos contraceptivos e conhecimento inadequado em relação ao Papanicolaou ⁽³⁶⁾.

1.5 Novas estratégias de rastreamento

Além do exame de Papanicolaou, a pesquisa do vírus HPV, considerado causa necessária no desenvolvimento deste tipo de câncer, é outro tipo de teste utilizado nos programas de rastreamento. Considerando a necessidade de melhorar a adesão ao

rastreamento do câncer do colo do útero, os pesquisadores estão buscando opções de exame mais aceitáveis para a população alvo, como amostras vaginais de auto coleta e amostras de urina que podem ser coletadas em casa ^(37,38).

Além de ser considerado mais sensível que o Papanicolaou, o teste de HPV oferece as mulheres a possibilidade de ser executado pela própria paciente devido à facilidade de execução. Por este motivo, a auto coleta tem uma alta taxa de aceitação entre a população de mulheres que não aderem às estratégias convencionais e até mesmo para aquelas que vivem em regiões onde o acesso médico não é garantido ⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

O teste de HPV realizado por auto coleta já é comprovadamente eficaz na detecção de lesões precursoras e câncer para mulheres com idade igual ou acima dos 30 anos, razão pela qual essa faixa etária foi selecionada para este estudo ⁽⁴²⁻⁴⁵⁾.

A eficácia da auto coleta é comprovada, pois estudos tem demonstrado alta concordância dos testes de HPV por auto coleta quando comparados com a coleta realizada por um médico ^(19,46).

A detecção do HPV-AR tem mostrado ser mais efetiva do que a citologia cervical na detecção de lesões de alto grau e redução da mortalidade pelo câncer do colo do útero, além de ser superior em relação à reprodutibilidade. Em um estudo prospectivo realizado nos Estados Unidos com 42.209 mulheres, por exemplo, verificou-se que a detecção do vírus HPV aumenta a sensibilidade para detecção de NIC 3+ em 28,3% quando comparado à citologia cervical em mulheres com 25 anos ou mais e, em 24,3% em mulheres com 30 anos ou mais ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

Em um estudo realizado no Nordeste do Brasil, 878 mulheres da zona rural realizaram auto coleta para teste de HPV-AR. A coleta foi orientada por agentes comunitários de saúde que receberam um dia de treinamento para essa atividade. Após uma semana, as mesmas mulheres eram submetidas à colposcopia com a realização de nova coleta médica para o mesmo teste. A prevalência de HPV-AR foi de 33,9% entre as amostras coletadas pelas mulheres e de 28,6% entre as amostras coletadas pelos médicos ⁽⁴¹⁾.

Em Santiago do Chile, um estudo realizado com mulheres com idade de 30 a 64 anos, não aderentes ao exame de Papanicolaou, buscou avaliar a aceitação ao exame de auto coleta para detecção do HPV-AR. 86,5% das 1.254 mulheres elegíveis aceitaram realizar a auto coleta. Além disso, 74,1% destas mulheres afirmaram preferir o exame de auto coleta se tivessem que repetir um exame preventivo ⁽⁴⁷⁾.

Uma revisão sistemática de literatura sobre o uso do exame de auto coleta para detecção do HPV, mostrou que a auto coleta aumenta significativamente a participação de mulheres que não aderem ao programa de rastreamento cervical ^(48,49).

Na Europa, por exemplo, mulheres receberam o teste por meio de correios, o que levou a um considerável aumento na adesão ao rastreamento ⁽⁵⁰⁾. Na Suíça, os dados se mostraram um pouco diferentes, um ensaio clínico randomizado que ofereceu citologia para o grupo controle e auto coleta testando HPV para mulheres atrasadas no rastreamento mostrou que 92,7% das mulheres realizaram citologia e 94,3% das convidadas realizaram a auto coleta, mostrando uma diferença muito pequena entre os dois grupos ⁽⁵¹⁾. Na Itália, um estudo ofereceu três opções de prevenção: carta convite para exame preventivo (Papanicolaou ou teste de HPV na unidade de saúde), auto coleta em casa e auto coleta na farmácia. A porcentagem de comparecimento nos três grupos foram, respectivamente 11,9%, 21,6% e 12,0%, mostrando maior aceitação para realização da auto coleta na própria casa ⁽⁵²⁾.

Na Holanda, 35.477 mulheres foram convidadas a participar de um estudo com auto coleta e apenas 15% se recusaram a participar. 30.130 holandesas receberam um questionário sobre não aderência e o material para auto coleta. 31,5% delas entregou a amostra com o questionário e 2,3% entregou apenas o questionário. Dentre as 31,5% que entregaram os dois materiais, 32,3% disseram que esquecem de marcar a consulta, 50,2% responderam que gostaram da facilidade de poder coletar a amostra no horário escolhido pelas mesmas. Dentre as que recusaram a auto coleta, 30,9% disseram que preferiam o exame tradicional ⁽⁵³⁾.

A prevenção realizada por meio da auto coleta é fácil de ser realizada, elimina o constrangimento da presença do profissional de saúde e pode ser considerada menos dolorosa, por não necessitar do uso do espécuro vaginal. Assim, acredita-se que a acessibilidade deste exame e até mesmo a diminuição de eventual dor ou desconforto possa facilitar o acesso de mulheres resistentes.

Estudos recentes apontam alta aceitação dos exames de auto coleta. Na Argentina foi realizado um estudo randomizado comparando a aceitação do exame coletado por um profissional de saúde e por auto coleta. Os resultados mostraram uma grande aceitação da auto coleta mesmo quando oferecida por um agente comunitário de saúde do sexo masculino ^(47,54-55).

Exemplos de barreiras que podem ser evitadas com a auto coleta são: o medo, a vergonha, o constrangimento e até mesmo o esquecimento de remarcar a próxima consulta. A auto coleta permite à paciente fazer o próprio exame no melhor horário que esta preferir, sendo, portanto, mais conveniente ^(30,53).

Como vimos, o teste de HPV por auto coleta pode ser oferecido as mulheres por diversos meios. Este estudo optou por oferecer este exame por meio dos agentes comunitários de saúde (ACS) durante as visitas domiciliares que são desenvolvidas pelos mesmos. Os ACS surgiram no Brasil em 1993, junto com o Programa Saúde da Família, que veio para reestruturar o do sistema de saúde, no intuito de aproximar as unidades de saúde das residências e oferecer equipe multiprofissional. Os ACS têm como função acompanhar, por meio de visita domiciliar, todas as famílias e indivíduos sob sua responsabilidade ⁽⁵⁶⁾.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar a factibilidade de uma estratégia de rastreio do câncer do colo do útero em mulheres com idade igual ou superior a 30 anos que não tenham realizado o teste de Papanicolaou há 3 anos ou mais, ou que nunca o tenham realizado, por meio de auto coleta para detecção de HPV-AR oncogênico ofertado às mulheres por ACS.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1 Avaliar a aceitação da estratégia que envolve o exame de auto coleta para detecção do HPV-AR oncogênico ofertado por ACS;

2.2.2 Avaliar a prevalência de infecção por HPV-AR oncogênico entre as mulheres avaliadas;

2.2.3 Avaliar a prevalência de diagnósticos de lesões intraepiteliais cervicais precursoras e câncer do colo do útero entre as mulheres avaliadas;

2.2.4 Comparar a opinião das usuárias que já realizaram o Papanicolaou previamente em relação ao método de preferência;

2.2.5 Identificar as causas da não aceitação do exame de auto coleta entre as mulheres que recusarem participar deste estudo;

2.2.6 Identificar os motivos de não adesão ao rastreamento convencional do câncer do colo do útero.

3 ARTIGO

Evaluation of HPV self-collection offered by community health workers at home visits among under-screened women in Brazil

Running title: Self-sampling for HPV-DNA testing

Authors: *Naitielle de Paula Pantano¹, José Humberto Fregnani ^{1,2}, Júlio César Possati Resende³, Luiz Carlos Zeferino⁴, Bruno de Oliveira Fonseca³, Márcio Antoniazzi³, Cristina Mendes de Oliveira^{5,6}, Gisele da Rocha Sant'ana³, Adhemar Longatto-Filho ^{1,5,6,7}

1. Research and Teaching Institute, Barretos Cancer Hospital, Barretos, São Paulo, Brazil; 2. A.C.Camargo Cancer Center, São Paulo, São Paulo, Brazil; 3. Prevention Cancer Department, Barretos Cancer Hospital, Barretos, São Paulo, Brazil; 4. School of Medical Sciences, Women's Hospital CAISM, Unicamp, Campinas, São Paulo, Brazil; 5. Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Health Sciences, University of Minho, Braga, Portugal; 6. Molecular Oncology Research Center, Barretos Cancer Hospital, Barretos, São Paulo, Brazil; 7. Laboratory of Medical Investigation (LIM-14), School of Medicine, University of Sao Paulo, São Paulo, Brazil.

ABSTRACT

Objective: To explore the acceptability of high-risk human papillomavirus (hr-HPV) self-testing, involving community health workers, for never/under-screened Brazilian women. Cervical cancer is the most common cause of cancer-related death among adult women in a large number of low-income and lower-middle-income countries, where it remains a major public health problem. hr-HPV persistence is required for the development of cervical neoplasia. **Methods:** The target population was all women aged 30+ from the list of families available in health care center data, who had never been screened or were not screened in the previous 3 years (under-screened women), and who were living in the 17 cities included in this study. **Results:** Of the 377 women included, 16.9% (n=64) had never had a pap smear. Of all samples included in the study, 97.1% (n = 366) were considered adequate for evaluation, as 2.9% (n = 11) were considered invalid for all hr-HPV types. Analysing these 366 samples, 9.6% (n = 35) of the women were infected by at least one hr-HPV type and 90.4% (n

= 331) had no infection with any high-risk type of the virus. Conclusions: Vaginal self-sampling is an adequate strategy to improve the effectiveness of the cervical cancer program by increasing screening in a high-risk group.

Key-words: Gynecological Examination; Mass Screening; Papanicolaou Test; Papillomaviridae; Uterine Cervical Neoplasms.

BACKGROUND

Cervical cancer has been relatively well controlled for several decades in many high-income countries. However, it is the most common cause of cancer-related death among adult women in a large number of low-income and lower-middle-income countries (LMICs), and remains an important public health problem in these countries (1). High-risk human papillomavirus (hr-HPV) persistence is required for the development of cervical neoplasia (2-4). Cervical cancer is a preventable disease because of a long pre-invasive period in which the development of precursor lesions, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), can be detected by different methodologies (5,6).

In the 1970s, the Ministry of Health in Brazil developed a National Cancer Control Program focusing on cervical cancer screening. In 2011, the Brazilian National Cancer Institute published guidelines for cervical cancer screening. Currently, responsibility for developing actions for cervical cancer prevention is a part of primary health care activities. Despite the various initiatives adopted since the early 1970s by the Brazilian authorities, the mortality rates for this cancer have changed little (7). Estimates made by the National Cancer Institute indicate an incidence of 16,590 new cases for the year 2020 among Brazilian women (8).

Cytology is the method currently recommended to screen women from 25 to 64 years of age. In Brazil, a large number of women are used to getting pap tests during opportunistic health care center visits, not specifically for cervical cancer screening. Consequently, 20% to 25% of the tests have been performed out of the target group (7).

Studies have shown that testing for HPV is more sensitive than cytology for detecting CIN (9). Self-collection of vaginal samples for HPV testing has also a high sensitivity, as there is fair agreement between self-collected and physician-collected samples (10-12).

A systematic review of cost-effectiveness analyses in LMICs found that cytology is not an efficient screening method in low-resource settings. There are barriers to access, implementation and quality assurance for cytology-based screening in LMICs. HPV testing is more cost-effective than cytology (13).

A previous study realized in Brazil evaluated a strategy of screening involving community health workers (CHWs) and self-collection. Women preferred, and were more likely to adhere to, self-collection (14). The current study aimed to explore the potential acceptability of hr-HPV self-testing involving CHWs for never/under-screened Brazilian women aged 30 years and over.

PATIENTS AND METHODS

Intervention context

In Brazil, those who do not have health insurance have public health coverage; health care is provided free of cost. The cervical cancer screening offered by the Brazilian Unified Health System (SUS) is realized using cytology and no molecular test is available (7). The SUS organizes the municipalities into regions within the Regional Health Directory. The Barretos Cancer Hospital (BCH) and the 18 municipalities that belong to the same directory, called directory five, form a partnership for cervical cancer screening. Once a year, each city receives a mobile unit from the BCH offering a pap smear and mammography. All tests performed are analyzed at the Department of Pathology at BCH, using liquid-based cytology (15).

The follow-up and treatment of women with abnormal tests are realized by the Department of Prevention at BCH. Seventeen municipalities of this directory employ full-time CHWs who visit households monthly for health-related tasks. These are: Altair, Barretos, Bebedouro, Cajobi, Colina, Colômbia, Guaira, Guaraci, Jaborandi, Monte Azul Paulista, Olimpia, Severínia, Taiaçu, Taiúva, Taquaral, Terra Roxa and Viradouro. A small city which does not have CHWs did not participate in this study. Each CHW is responsible for 150-200 families and they are used to visiting 10 families every day, in the morning. The Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) provides only the absolute numbers of women, aged between 30 and 89 years (124,564 women), of the target population residing in the municipalities in our study (16). During their visits, CHWs collect socio-demographic and health data about the household and its members. A national screening information

system (SISCOLO) registers data on cervical cancer screening tests and diagnostic procedures from women attending public health centers opportunistically.

The intervention

In this study, we developed a demonstration screening project including HPV tests performed by self-collection. Between November 2016 and August 2019, the strategy of self-collection offered by CHWs during home visits was implemented. Health authorities decided to involve all CHWs (men and women) and a total of 480 CHWs implemented the strategy.

Target population

The target population was all women aged 30+ on the list of families available in the data kept by health care centers, never/under-screened (self-reporting no cervical screen in 3+ years), and who were living in one of the 17 cities. The level of adherence to conventional screening was evaluated by CHWs according to the self-reported information. Pregnant or hysterectomized women, and those with no history of previous vaginal intercourse were not enrolled.

Offer of self-collection

During the visit, the CHW would ask questions about the family's health history and provide women with information about cervical cancer prevention. The participant would be asked to complete a short survey about marital status, education level, age, year of last pap smear, and test preference (the latter was not asked of women who were 'never screened'). Depending on the eligibility criteria, they were offered HPV self-collection, followed by a 2-minute step-by-step explanation on how to perform it, using a support video and communication support material. After signing the consent form, self-samples could be collected at home using the Viba Brush (Rovers Medical Devices, The Netherlands).

Sample handling and transportation to health care centers

CHWs labeled vials with the woman's full name and transported specimens at room temperature to health care centers; from here they were sent to the Department of Prevention of BCH by a health system driver. The study coordinator proceeded with the conference of the samples. For oncogenic hr-HPV detection, real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) was performed using the Cobas[®] 4800 HPV test platform (Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, NJ, USA) allowing the detection of 12 high-risk HPV genotypes (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 and 68) as a pooled result and genotyping HPV16 and HPV18. DNA was extracted by a fully automated sample preparation process using the

Cobas x480 instrument. The samples were then transferred to the Cobas 4800 HPV test analyzer for hr-HPV DNA amplification by RT-PCR, following the manufacturer's instructions.

Follow-up and treatment

Self-collected HPV-positive women were referred to colposcopy and biopsy if needed at BCH. Women with invalid HPV tests were advised to have a conventional cytology exam. Biopsies were reported according to CIN terminology and were referred to the Pathology Department of BCH where they were processed and classified according to the most recent World Health Organization classification (17). The clinical follow-up and treatment procedures adopted were based on the results of histopathological analysis (7). HPV-negative women were advised to undergo repeat screening within 3 years.

Training of CHWs

By the first half of 2016, the researcher had traveled to all the municipalities involved and led 17 four-hour workshops aimed at training all 480 CHWs. At the end of each workshop, CHWs were provided with self-collection kits (two each). The kits were composed of a brush, a vial containing BD Surepath Liquid Preservation (BD, Burlington, USA), consent forms and questionnaires. A short movie made for this study showing the steps of collection was shared in a WhatsApp group. If needed, additional kits/materials could be requested using this group. One year after the first workshop, refresher training was provided to all CHWs.

Ethics statement

This study was approved (n^o1142/2016) by the Institutional Review Board (IRB) of the BCH and conducted according to the Declaration of Helsinki.

Data and Material Conference

As all pap smear samples are analyzed by the Department of Pathology of BCH, the date of previous pap test filled in by the participant was verifiable in the medical records.

RESULTS

Strategy adherence

The study was carried out between November 2016 and August 2019. A total of 405 women who did not adhere to the conventional screening method were identified by CHWs during home visits. Of these, 380 (93.8%) agreed to participate and proceeded with the self-sample collection. Of the 25 (6.2%) women who refused to participate in the study, the

reasons listed were fear of self-injury (n = 2), preference for mobile unit examination (n = 1), lack of sexual activity (n = 2), fear of finding a disease (n = 5), and for no specific reason (n = 15). After checking the questionnaires and medical records, three participants did not meet the inclusion criteria that required at least three years since last Pap test; the samples were analyzed but the data were not considered for this study (Figure 1).

Population characteristics

The mean age of the participants was 49.4 years (SD: 12.9; 30-86). The age distribution and self-reported socio-demographic characteristics are presented in Table 1.

History of previous pap smear

Of the 377 women included, 16.9% (n=64) had never had a pap smear. An additional 12 women (3.2%) did not report any information about a previous pap and no registration was available in the medical records. These samples were not excluded. Considering the 301 women with at least one registration available and a previous pap collected, the self-reported and medical record data are presented in Table 2. Women included were at least eight years (SD: 5.3; 3-33) without undergoing a preventive test according to the medical records.

Test preference

Participants who had previously undergone a Pap test were asked for their preferred method. A total of 270 (86.3%) reported a preference for self-sampling. Only 10 women (3.2%) preferred to continue with the Pap test. Two women (0.6%) reported not liking either choice, 10 (3.2%) stated the type of test did not matter to them, and 21 (6.7%) could not specify a preference. Obese and bedridden women included in this study reported self-sampling preference.

High-risk HPV testing

Of all samples included in the study, 97.1% (n = 366) were considered adequate for evaluation and 2.9% (n = 11) were considered invalid for all hr-HPV types. Among the 366 valid samples, 9.6% (n = 35) of the women were found to be infected by at least one hr-HPV type and 90.4% (n = 331) showed no infection with any high-risk type of the virus. Table 3 shows the frequency of each HPV genotype.

Patient follow-up

A total of 35 women were contacted and referred for colposcopy examination. However, five (17.1%) refused to attend the hospital and one of these (2.9%) chose a private

appointment for further investigation. A total of 28 (80%) women completed the colposcopy procedure. Macroscopic impression, squamous-columnar junction (JEC) visibility, and histopathology and cytology results are detailed in Table 4. CIN2+ lesions were detected in six patients.

DISCUSSION

This study shows that, in Brazil, HPV self-testing has high acceptability and can be an effective strategy to increase adherence to cervical cancer screening. It can be easily incorporated as part of the screening program to reach under-screened women. After approach by CHWs, the data and samples were collected in the women's houses. Considering that CHWs perform routine home visits as part of health programs, resources would be more efficiently invested if, during these home visits, under-screened women were offered the self-sampling alternative. No patients included in this study were approached in a hospital or outpatient health unit facility. The purpose of this study was precisely to introduce a new strategy for never/under-screened women.

If records of the women targeted by the cervical cancer program were available, those who did not adhere to the conventional screening strategy could be searched for and contacted. However, in Brazil the records and information about preventive tests are incomplete. In this study, women never/under-screened were identified during household visits. Field workers required only a short training session; additionally, since the HPV test does not require refrigeration of samples, they did not need to carry excessive materials and therefore could perform visits in remote areas (18).

The coverage rate for the cervical cancer screening program in Brazil, i.e., the number of women who undergo a Pap test within three years, is estimated to be below 70%. The Brazilian screening program is considered opportunistic, with no control over the screened population, resulting in a small impact on the incidence and mortality from cervical cancer (19). There are several methods to offer self-sampling, such as self-sampler by mail directly at home, self-sampling device up at an area pharmacy, invitation letters, and using CHWs (20-22). This study involved CHWs and we did not face any major logistical problems.

Some studies have shown a high acceptance of self-collected vaginal tests among women who do not attend the cytological cervical screening service (18,23). Our high acceptance rate (93.8%) could be explained by the use of home visits. This study did not explore knowledge around cervical cancer screening. CHWs realized that some women are

not aware of the recommended frequency of pap tests. Women have correctly stated that the Pap test can prevent cervical cancer but they have difficulty knowing the frequency and when screening should begin (24).

Factors associated with preference for vaginal self-sampling by non-attendees to pap test might include experiencing less fear and avoiding the uncomfortable position required for a gynecological exam. In our study, 86.3% reported a preference for self-sampling. The acceptability of self-sampling is also related to its practicality and could be especially useful for women with difficulties accessing a health center. Other studies have reported that the majority of participants said it was better to perform their own exam in their own time instead of being examined by a professional with the need for an appointment (22,25).

A total of 9.6% of the valid samples in our study were found to be hr-HPV positive for at least one genotype. Over 46% of the HPV-positive women had a negative colposcopy, and among those who underwent biopsy 39% were negative. Our study did not increase the demand for colposcopy, but an increase in the colposcopy and cervical biopsy rate has been reported as a result of using the more sensitive molecular HPV test instead of cytology for screening. (26).

In Brazil, studies on the use of self-sampling HPV tests have been developed in different settings, such as rural areas, hospitals, remote areas, and in home visits performed by CHWs (14, 27-30). Studies realized in a hospital setting offered self-collection for Brazilian women who were looking for a preventive test. The participants reported high acceptance and understanding of the procedure (27) and 12.3% were shown to have at least one HPV genotype (28). In remote areas, self-administered sampling had a high level of acceptance among Brazilian women, with only 2% disapproving of the procedure; 95% considered it simple to perform and 80% preferred this mode to collection by a health professional (29). A previous study developed by our group was designed to evaluate the use of self-sampling for HPV in the rural communities served by BCH. We trained a local police officer, and a high acceptance of self-sampling was reported (30).

Our study had some limitations. First, we were not told how many women in total were contacted by the CHWs; therefore, we cannot evaluate how successful they were in the offer of self-collection and the proportion of screening-age women that were covered by this intervention. Second, we used a simplified form to avoid increasing the length of home

visits, and health characteristics were not collected. Third, most screening programs focus on women <65 years of age, but we did not set an upper age limit for participants (7).

CONCLUSIONS

This study shows that vaginal self-sampling is an adequate strategy to improve the effectiveness of the cervical cancer program, by increasing screening in a high-risk group. Ideally, prevention strategies should be developed according to each region and population, and future studies could assess the implementation of other recruiting strategies.

DISCLOSURES AND ACKNOWLEDGEMENTS

The authors have no relevant conflicts of interest to disclose. The authors thank the Public Ministry of Labor of São Paulo State for the financial support. Our thanks to the biologist Fernanda Cury who analyzed all samples for HPV testing, and to the CHWs.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin.** 2018; 68:394–424.
2. Moscicki A-B, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the Natural History of Human Papillomavirus and Anogenital Cancers. **Vaccine.** 2012; 30:F24–33.
3. Walboomers JMM, Jacobs M V., Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah K V., et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **J Pathol.** 1999;189:12–19.
4. Monk BJ, Tewari KS. The spectrum and clinical sequelae of human papillomavirus infection. **Gynecol Oncol.** 2007;107:S6–13.
5. Vink MA, Bogaards JA, van Kemenade FJ, de Melker HE, Meijer CJLM, Berkhof J. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. **Am J Epidemiol.** 2013;178:1161–1169.
6. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah K V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. **J Clin Pathol.** 2002;55:244–265.

7. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Brazilian Cervical Cancer Screening Guidelines. Rio de Janeiro, Brasil. 2016.
8. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, Brasil. 2019.
9. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand M-H, et al. Overview of Human Papillomavirus-Based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in Developed and Developing Countries. **Vaccine**. 2008;26:K29–41.
10. De Alba I, Anton-Culver H, Hubbell FA, Ziogas A, Hess JR, Bracho A, et al. Self-Sampling for Human Papillomavirus in a Community Setting: Feasibility in Hispanic Women. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**. 2008;17:2163–2168.
11. Karwalajtys T. Vaginal self sampling versus physician cervical sampling for HPV among younger and older women. **Sex Transm Infect**. 2006;82:337–339.
12. Ogilvie GS. Diagnostic accuracy of self collected vaginal specimens for human papillomavirus compared to clinician collected human papillomavirus specimens: a meta-analysis. **Sex Transm Infect**. 2005;81:207–212.
13. Mezei AK, Armstrong HL, Pedersen HN, Campos NG, Mitchell SM, Sekikubo M, et al. Cost-effectiveness of cervical cancer screening methods in low- and middle-income countries: A systematic review. **Int J Cancer**. 2017;141:437–446.
14. Castle PE, Silva VRS, Consolaro MEL, Kienen N, Bittencourt L, Pelloso SM, et al. Participation in Cervical Screening by Self-collection, Pap, or a Choice of Either in Brazil. **Cancer Prev Res**. 2019;12:159–170.
15. Possati-Resende JC, Vazquez F de L, Biot ST, Mauad EC, Talarico T, Fregnani JHTG, et al. Organized Cervical Cancer Screening Program in Barretos, Brazil: Experience in 18 Municipalities of São Paulo State. **Acta Cytol**. 2018;62:19–27.
16. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística: Contas Regionais. Rio de Janeiro, Brasil. 2018.
17. World Health Organization. WHO Guidelines for Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2–3 and Adenocarcinoma in situ: Cryotherapy, Large Loop Excision of the Transformation Zone, and Cold Knife Conization. 2014.
18. Léniz J, Barriga MI, Lagos M, Ibáñez C, Puschel K, Ferreccio C. HPV vaginal self-sampling among women non-adherent to Papanicolaou screening in Chile. **Salud Publica Mex**. 2013;55:162–169.

19. Costa RFA, Longatto-Filho A, Pinheiro C, Zeferino LC, Fregnani JH. Historical Analysis of the Brazilian Cervical Cancer Screening Program from 2006 to 2013: A Time for Reflection. Consolaro MEL, editor. **PLoS One**. 2015;10:e0138945.
20. Szarewski A, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Edwards R, et al. HPV self-sampling as an alternative strategy in non-attenders for cervical screening - a randomised controlled trial. **Br J Cancer**. 2011;104:915–920.
21. Giorgi Rossi P, Fortunato C, Barbarino P, Boveri S, Caroli S, Del Mistro A, et al. Self-sampling to increase participation in cervical cancer screening: an RCT comparing home mailing, distribution in pharmacies, and recall letter. **Br J Cancer**. 2015;112:667–675.
22. Bosgraaf RP, Verhoef VMJ, Massuger LFAG, Siebers AG, Bulten J, de Kuyper-de Ridder GM, et al. Comparative performance of novel self-sampling methods in detecting high-risk human papillomavirus in 30,130 women not attending cervical screening. **Int J cancer**. 2015;136:646–655.
23. Torres-Ibarra L, Lazcano-Ponce E, Franco EL, Cuzick J, Hernández-Ávila M, Lorincz A, et al. Triage strategies in cervical cancer detection in Mexico: methods of the FRIDA Study. **Salud Publica Mex**. 2016;58:197–210.
24. Navarro C, Fonseca AJ da, Sibajev A, Souza CI de A, Araújo DS, Teles DA de F, et al. Cervical cancer screening coverage in a high-incidence region. **Rev Saude Publica**. 2015;49.
25. Bosgraaf RP, Ketelaars PJW, Verhoef VMJ, Massuger LFAG, Meijer CJLM, Melchers WJG, et al. Reasons for non-attendance to cervical screening and preferences for HPV self-sampling in Dutch women. **Prev Med (Baltim)**. 2014;64:108–113.
26. Moyer VA. Screening for Cervical Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. **Ann Intern Med**. 2012;156:880.
27. Lorenzi NPC, Termini L, Longatto Filho A, Tacla M, de Aguiar LM, Beldi MC, et al. Age-related acceptability of vaginal self-sampling in cervical cancer screening at two university hospitals: a pilot cross-sectional study. **BMC Public Health**. 2019;19:963.
28. Lorenzi AT, Fregnani JHTG, Possati-Resende JC, Neto CS, Villa LL, Longatto-Filho A. Self-collection for high-risk HPV detection in Brazilian women using the careHPV™ test. **Gynecol Oncol**. 2013;131:131–134.
29. Torres KL, Mariño JM, Pires Rocha DA, de Mello MB, de Melo Farah HH, Reis R dos S, et al. Self-sampling coupled to the detection of HPV 16 and 18 E6 protein: A promising option

for detection of cervical malignancies in remote areas. Tornesello ML, editor PLoS One. 2018;13:e0201262.

30. Possati-Resende JC, Vazquez F de L, Pantano N de P, Fregnani JHTG, Mauad EC, Longatto-Filho A. Implementation of a Cervical Cancer Screening Strategy Using HPV Self-Sampling for Women Living in Rural Areas. *Acta Cytol.* 2020;64:7–15.

Figure legend

Figure 1. Flowchart and main data of the HPV test-based screening strategy. Years 2016-2019.

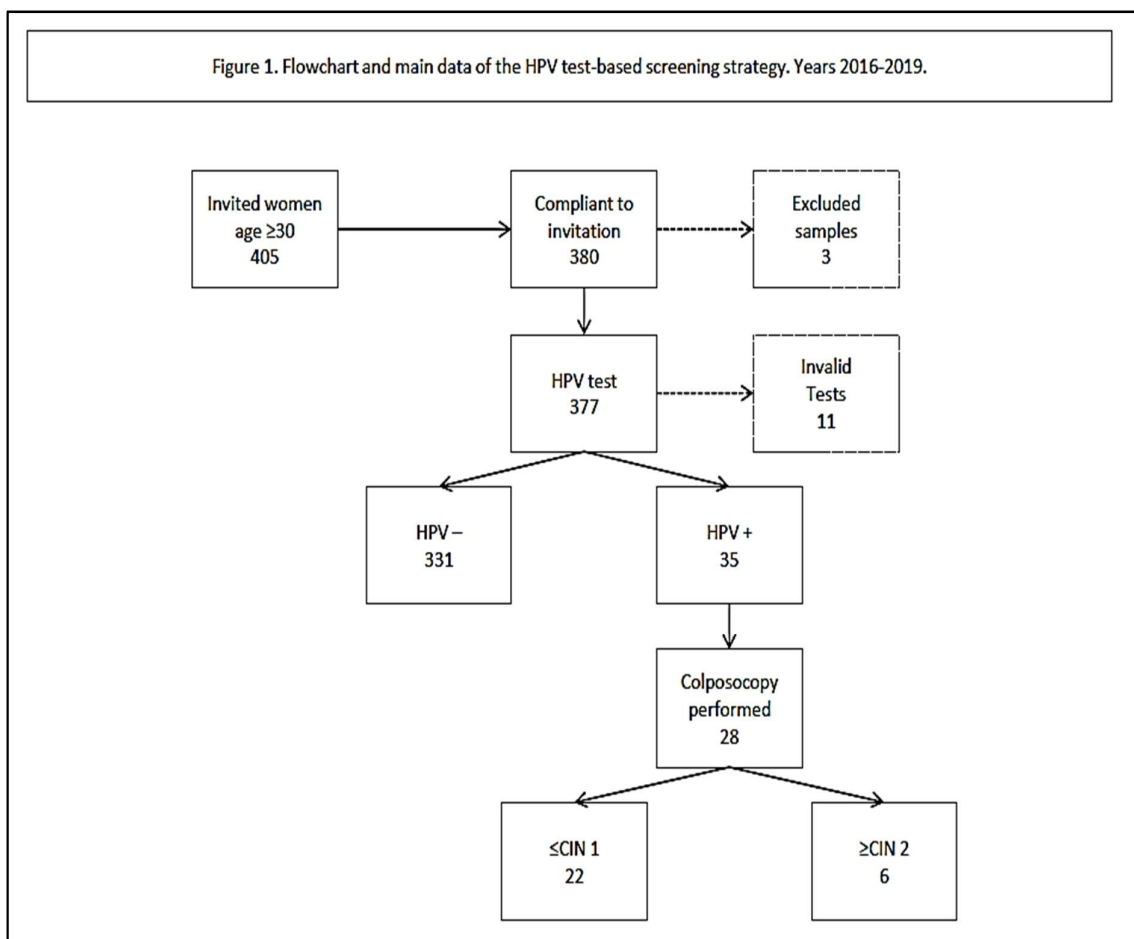


Table 1. Socio-demographic characteristics of the study participants (N = 377): women from regional health directory V, São Paulo State, 2016-2019.

Characteristics	N	(%)
Civil state		
Married/Stable Union*	228	(60,5)
Divorced/Separated	48	(12,7)
Single	62	(16,5)
Widow	39	(10,3)
Age (years)		
30-40	118	(31,3)
41-50	83	(22,1)
51-60	95	(25,2)
61-65	39	(10,3)
>65	42	(11,1)
Education		
Illiterate	21	(5,7)
1-5 years	153	(41,2)
6-10 years	89	(24,0)
> 10 years	108	(29,1)
Missing #	6	

* Stable Union is the legal term for all couples that are not married but have lived together long enough to confer to their relationship the same legal status as an official marriage.

Six patients did not answer education data.

Table 2. Number of years without a preventive test self-reported and according to medical records (São Paulo State, 2016-2019).

Nº of years with no Pap test	Self-reported	Medical records
	N (%)	N (%)
3-10 years	231 (76,8)	241 (80,1)
11-20 years	45 (14,9)	41 (13,6)
21-30 years	7 (2,4)	6 (2,0)
> 31 years	2 (0,6)	1 (0,3)
Could not remember the number of years or no information available in medical records	16 (5,3)	12 (4,0)
Total	301 (100,0)	301 (100,0)

Table 3. HPV results by Cobas 4800 System.

	N	%
Negative	331	90,4
hr-HPV 16 +	5	1,4
hr-HPV 18 +	2	0,5
12 other hr-HPVs +	24	6,6
hr-HPV 16+ and 12 other hr-HPVs +	2	0,5
hr-HPV 16+ and 12 other hr-HPVs invalid	1	0,3
12 other hr-HPVs + and hr-HPV16/18 invalid	1	0,3
Total	366	100,0

11 invalid tests are not included in the table.

Table 4. Results of colposcopy procedures.

Variable	Categories	N	%
JEC	Visible JEC	22	78,6
	Nonvisible JEC	6	21,4
Macroscopic impression	Normal	13	46,4
	Minor findings	10	35,7
	Major findings	5	17,9
Pap smear result	LSIL	1	3,6
	ASCUS	4	14,3
	AGUS	1	3,6
	ASCH	3	10,7
	HSIL	3	10,7
	Negative	16	57,1
Biopsy result	Inflammation	11	39,3
	CIN 1	7	25
	CIN 2+	6	21,4
	No biopsy	4	14,3

JEC: Squamous-columnar junction. LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion. ASCUS: Atypical squamous cells of undetermined significance. AGUS: Atypical glandular cells of undetermined significance. HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion. CIN: Cervical intraepithelial neoplasia.

4 RESULTADOS

Além dos resultados apresentados no artigo publicado, este estudo também avaliou os motivos de não adesão ao exame de Papanicolaou. Todas as participantes do estudo foram contatadas por telefone pela pesquisadora do estudo para avaliação nos motivos de não adesão ao rastreamento convencional. Inicialmente as participantes foram questionadas sobre a aceitação em participar desta etapa adicional do estudo. Para isso, a pesquisadora se identificou como pós-graduanda no telefone, explicou o motivo do contato explicando o tempo necessário para responder o questionário (de aproximadamente 10 minutos) e as considerações éticas. As pacientes que aceitaram participar foram questionadas sobre autorização para gravar, inicialmente, a leitura do TCLE (Anexo A) e a concordância na participação e, após o aceite em participar da pesquisa, gravação da entrevista. As mulheres que concordaram foram questionadas quanto ao modo de acesso ao novo TCLE (por meio eletrônico via e-mail ou via correios). Para as mulheres que negaram as gravações, o questionário não foi aplicado.

As mulheres que concordaram em participar foram convidadas a responder a seguinte pergunta: Quais os motivos que levaram você a não realizar o exame de Papanicolaou regularmente? A partir da resposta da participante os motivos de não adesão foram preenchidos pela pesquisadora na ficha de coleta (Anexo D). As entrevistas e autorizações foram registradas por meio de um aplicativo gravador para celular, identificadas com o número de identificação das pacientes, sendo assim preservada a fidedignidade e conservação dos dados coletados.

Para cada participante, foram realizados três tentativas de contatos telefônicos e em caso de insucesso com as três tentativas, as participantes não seriam mais contatadas. Na análise dessa etapa do estudo, testes estatísticos foram empregados a fim de verificar a relação entre duas ou mais variáveis para avaliar os fatores que influenciavam as mulheres a não coletar o exame de Papanicolaou. Para a comparação de duas variáveis categóricas, utilizou-se o teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher, dependendo dos valores esperados nas tabelas de contingência. Além do mais, foram realizadas análises de regressão logística univariada e multivariada com a variável desfecho “histórico de Papanicolaou prévio” (sim VS. não) e com a variável desfecho “número de anos sem coletar o exame de Papanicolaou”. As variáveis com p-valor menor que 0,2 na análise univariada foram incluídas

no modelo multivariado. O nível de significância estatístico considerado foi 0,05. As demais análises foram realizadas utilizando o SPSS versão 20.0 (SPSS; Chicago, IL).

Verificou-se que 207 (56,5%) pacientes atenderam ao telefone e aceitaram responder essa pergunta. Oito (2,2%) pacientes atenderam ao telefone, mas recusaram fornecer essa resposta e 151 (41,3%) mulheres não foi possível contatar.

Tabela 5. Número e porcentagem dos motivos de não adesão ao exame de papanicolaou (Barretos, HCB, SP, Brasil, 2016-2019).

Variável	Sim		Não	
	N	(%)	n	(%)
Idade	4	(1,9)	203	(98,1)
Relação sexual	11	(5,3)	196	(94,7)
Não gosto	20	(9,7)	187	(90,3)
Falta de tempo	25	(12,1)	182	(87,9)
Vergonha	66	(31,9)	141	(68,1)
Medo	32	(15,5)	175	(84,5)
Outros	52	(25,1)	155	(74,9)

As variáveis estado civil, resultado de HPV e motivos relatados pelas pacientes que as levaram a resistir ao exame de Papanicolaou foram associados com a variável história de papanicolaou prévio na intenção de avaliar fatores que influenciaram estas mulheres a não coletar o exame. As únicas variáveis cujos resultados foram significativos na análise univariada (qui-quadrado ou exato de Fisher) foram vergonha ($p=0,15$), estado civil ($p=0,04$), medo ($p=0,15$) e o fato de não gostar do exame ($p=0,08$).

Tabela 6 – Associação do estado civil, escolaridade, do resultado de HPV e dos motivos de não aderência ao exame preventivo com o histórico de Papanicolaou prévio (Barretos, SP, Brasil, 2016-2019).

Variáveis	História de papanicolaou prévio				p-valor
	Sim	%	Não	%	
Estado civil					0,04
Viúva	30	(10,3)	6	(9,70)	
Casada/União estável	180	(61,9)	35	(56,5)	
Divorciada/Separada	40	(13,7)	4	(6,50)	
Solteira	41	(14,1)	17	(27,4)	
Escolaridade					0,65
Até fund. incompleto	134	(46,2)	32	(52,5)	
Até médio incompleto	71	(24,5)	14	(23,0)	
Médio comp. até pós	85	(29,3)	15	(24,6)	
HPV 16					0,36
Positivo	276	(97,2)	60	(100)	
Negativo	8	(2,80)	0	(0,0)	
HPV 18					0,99
Positivo	2	(0,70)	0	(0,0)	
Negativo	281	(99,3)	60	(100)	
Outros tipos de HPV					0,41
Positivo	19	(6,7)	6	(10,0)	
Negativo	265	(93,3)	54	(90,0)	
Outros					0,46
Sim	18	(10,7)	0	(0,0)	
Não	151	(89,3)	29	(100)	
Relação sexual (ativa)					1,00
Sim	8	(4,7)	1	(3,4)	
Não	161	(95,3)	28	(96,6)	

Variáveis	História de papanicolaou prévio				p-valor
	Sim	%	Não	%	
Idade avançada					1,00
Sim	4	(2,4)	0	(0,0)	
Não	165	(97,6)	29	(100)	
Não gosto do exame					0,08
Sim	18	(10,7)	0	(0,0)	
Não	151	(89,3)	29	(100)	
Falta de tempo					0,76
Sim	20	(11,8)	4	(13,8)	
Não	149	(88,2)	25	(86,2)	
Vergonha					0,15
Sim	53	(31,4)	13	(44,8)	
Não	116	(68,6)	16	(55,2)	
Medo					0,15
Sim	22	(13,0)	7	(24,1)	
Não	147	(87,0)	22	(75,9)	

Cada variável foi associada individualmente com a variável desfecho utilizando-se qui-quadrado e exato de Fisher. Em seguida, todas as variáveis com p-valor menor que 0,2 foram incluídas no modelo multivariado de regressão logística binária. A regressão logística foi realizada por meio do método de *backward* e nenhuma das variáveis foi significativa no modelo final. Também foi realizado um modelo de regressão linear para identificar quais variáveis influenciaram as mulheres a demorar mais tempo para coletar o exame de Papanicolaou. Inicialmente foi realizado um teste de normalidade dos dados e posteriormente, as variáveis foram associadas com o número de anos sem coletar o exame de Papanicolaou. Optou-se por escolher o número de anos identificado nos registros hospitalares.

Tabela 7 – Associação do estado civil, da escolaridade, da preferência de exame, do resultado de HPV e dos motivos de não aderência ao exame preventivo com o número de anos sem coletar o Papanicolaou (Barretos, SP, Brasil, 2016-2019).

Variáveis	Número de anos sem coletar o exame de Papanicolaou				<i>p</i> -valor
	Média	DP	Valor	Valor	
			mínimo	Máximo	
Estado civil					0,02
Viúva	9,36	4,78	3	20	
Casada/União estável	7,85	5,12	3	28	
Divorciada/Separada	6,82	5,85	3	30	
Solteira	9,59	6,34	3	33	
Escolaridade					0,16
Analfabeto até fundamental incompleto	8,81	5,31	3	30	
Fundamental completo até médio incompleto	7,54	5,39	3	33	
Médio completo até pós-graduandos	7,49	5,57	3	30	
HPV 16					0,37
Positivo	8,50	4,07	5	18	
Negativo	8,07	5,48	3	33	
HPV 18					0,73
Positivo	6,00	0,00	6	6	
Negativo	8,10	5,47	3	33	
Outros HPV					0,65
Positivo	5,88	2,69	3	10	
Negativo	8,23	5,55	3	33	

Varáveis	Número de anos sem coletar o exame de				<i>p-valor</i>
	Papanicolaou				
	Média	DP	Valor mínimo	Valor máximo	
Outros motivos					0,40
Sim	8,11	5,22	3	30	
Não	7,81	5,28	3	30	
Relação sexual (ativa)					0,29
Sim	9,00	4,63	4	18	
Não	7,84	5,29	3	30	
Idade avançada					0,47
Sim	10,67	8,14	5	20	
Não	7,84	5,21	3	30	
Não gosto do exame					0,67
Sim	7,78	5,97	3	25	
Não	7,91	5,18	3	30	
Falta de tempo					0,03
Sim	5,89	3,31	3	16	
Não	8,16	5,41	3	30	
Vergonha					0,46
Sim	8,10	4,79	3	21	
Não	7,80	5,48	3	30	
Medo					0,04
Sim	10,71	7,11	3	30	
Não	7,48	4,81	3	30	

Tabela 8 – Análises de regressão linear multivariada para identificação de variáveis associadas ao número de anos sem coletar o exame de Papanicolaou (Barretos, SP, Brasil, 2016-2019).

Variáveis	Regressão linear	
	Coefficiente de regressão (95%CI)	p-valor
Medo		
Sim	3,015 (0,646 – 5,384)	0,050
Não	Ref.	

No modelo de regressão linear, mulheres que relatam ter medo de exame demoram cerca de três anos a mais do que as mulheres que não tem medo do exame. Buscamos avaliar também se a variável idade possuía relação com o número de anos em atraso com o exame de Papanicolaou. Porém, o *Índice de correlação de Spearman* identificado (0,161), mostrou que a idade não interfere neste atraso (**Figura 2**).

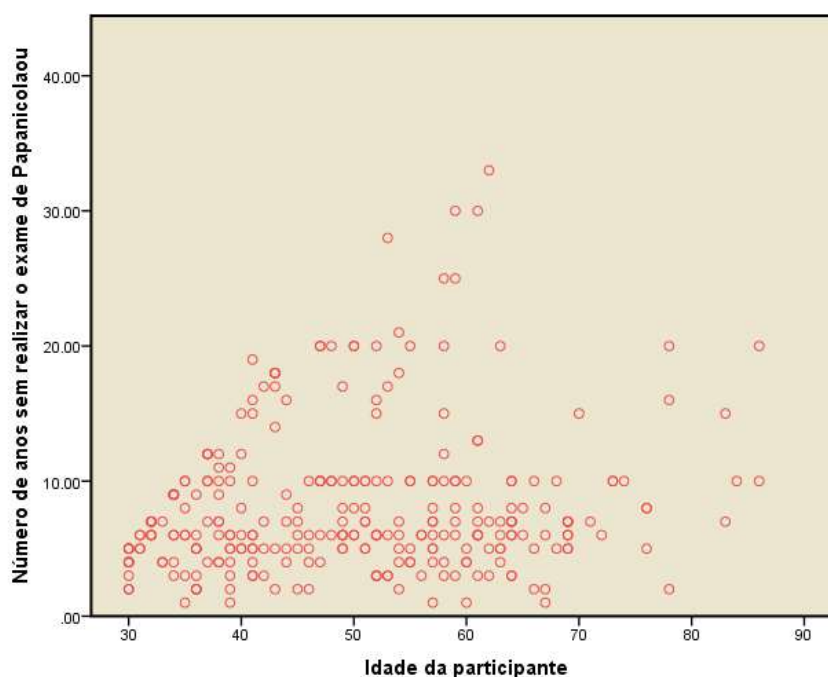


Figura 2 - Associação da idade das participantes com o número de anos sem coletar o exame de Papanicolaou segundo sistema hospitalar.

5 DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que muitas mulheres relataram vergonha do exame de Papanicolaou e que o medo influencia na demora em realizar este exame.

Outros estudos brasileiros têm sido realizados em diversas regiões no desejo de identificar os motivos pelos quais as mulheres não fazem o exame de Papanicolaou regularmente. Um estudo epidemiológico transversal realizado com mulheres de Feira de Santana-BA identificou que 12,6% das mulheres entrevistadas não aderem ao exame (não haviam realizado o Papanicolaou nos últimos três anos que antecederam a pesquisa ou nunca o fizeram). Das mulheres entrevistadas, 99,1% já tinham ouvido falar sobre o Papanicolaou, 48,9% delas acreditava que o exame deveria ser feito anualmente e para 47,6% a cada seis meses. Apenas 1,3% respondeu que a periodicidade é a cada três anos. A não adesão ao exame foi maior entre as mulheres com idade mais elevada (40 a 59 anos). O estudo observou associação entre não adesão e baixa escolaridade. A prevalência de não adesão também foi maior entre as mulheres sem parceiro sexual e com renda familiar menor ou igual a um salário mínimo. A resistência foi 2,5 vezes maior entre as mulheres que tinham conhecimento inadequado sobre o exame. Os motivos mais referidos para a não realização do exame de Papanicolaou foram ausência de problemas ginecológicos (47,0%) e vergonha (23,5%)⁽³⁶⁾.

Em Misericórdia Velha (PB), a vergonha foi considerada uma grande barreira ao exame⁽⁵⁷⁾. Muitas mulheres referem desmotivação, vergonha, longo tempo de espera para a consulta e demora no agendamento como barreiras ao rastreamento do câncer do colo do útero⁽⁵⁸⁾.

Um dos problemas existentes no Brasil e que pode influenciar na perda de seguimento no rastreamento, é que muitas vezes, as mulheres não retornam as unidades de saúde para retirar o resultado do seu exame de Papanicolaou. Um estudo questionou mulheres e a média de dias identificada na liberação do resultado fica em torno de 45 dias, mas esse número parece variar de acordo com os serviços⁽⁵⁹⁾.

Conforme reportado pelos agentes comunitários de saúde na segunda visita de treinamento realizado, as mulheres tem dificuldade em lembrar o ano em que o último Papanicolaou foi realizado e a grande maioria delas não tinha o resultado do exame anterior para verificar o ano exato da coleta. Inúmeros estudos avaliam estratégias para aumentar a

busca dos resultados de seus exames, como por exemplo, um estudo que implantou ligações telefônicas no intuito de ajudar as mulheres no seguimento do rastreamento. Intervenções por meio de ligações telefônicas tem se mostrado como uma estratégia eficaz para melhorar o comparecimento das mulheres as consultas e retornos para retirada do resultado do exame ⁽⁶⁰⁾. Consideramos uma limitação deste estudo, a ausência de questionamento sobre a busca do resultado do exame anterior e outras variáveis, porém, a intenção do estudo foi elaborar um questionário breve, que não aumentasse em muito tempo a visita domiciliar dos agentes comunitários de saúde.

6 CONCLUSÕES

Esse trabalho procurou conhecer os motivos que influenciam as mulheres a não realizarem o exame preventivo do câncer de colo do útero e oferecer a elas uma opção alternativa. É preciso conhecer as barreiras para definir estratégias de intervenções eficientes e adequadas às necessidades das mulheres. Algumas mulheres sentem-se constrangidas, amedrontadas e envergonhadas ao se submeterem ao exame de prevenção. Esses fatores contribuem como obstáculos para um comportamento preventivo em relação a este câncer. A partir do conhecimento desses fatores de impedimento à realização do exame preventivo, considera-se fundamental para essas mulheres a adoção de uma estratégia de rastreamento diferente da convencional. Para que haja diminuição da mortalidade das mulheres e melhora da cobertura dos exames, é necessário rastrear mulheres que nunca realizaram o exame de Papanicolaou ou que não o realizam com frequência desejada. Em conclusão, consideramos a auto coleta como uma importante ferramenta capaz de atingir populações resistentes. O ideal é que sejam elaboradas estratégias de prevenção de acordo com cada região, cada população, sendo necessários, maiores estudos que possam testar diferentes estratégias em diferentes cenários.

REFERÊNCIAS

1. National Cancer Institute. NCI Dictionary of Cancer Terms. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cancer>
2. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. **Lancet** (London, England). 2007;370(9590):890–907.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 140: management of abnormal cervical cancer screening test results and cervical cancer precursors. **Obstet Gynecol**. 2013;(122):1338–67.
4. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. In: Martin-Hirsch PP, editor. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010.
5. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. **BMJ**. 2018;360:k499.
6. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. **Int J Gynecol Pathol**. 1993;12(2):186–92.
7. Cancer AJC on. Cancer Staging Manual. 8th ed. Vol. Cervix Ute. **New York: Springer**. 2017;649-659 p.
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**. 2018;68(6):394–424.
9. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. **CA Cancer J Clin**. 2011;61(2):69–90.
10. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa | 2020 Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, Brasil.; 2019. 120 p.
11. Meisels A, Fortin R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. **Acta Cytol**. 20(6):505–9.
12. Philip DiSaia William Creasman. **Clinical Gynecologic Oncology**. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2007. 1-36 p.
13. Walboomers JM, Jacobs M V, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah K V, et al.

- Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **J Pathol.** 1999;189(1):12–9.
14. Lin C-T, Qiu J-T, Wang C-J, Chang S-D, Tang Y-H, Wu P-J, et al. Topical imiquimod treatment for human papillomavirus infection in patients with and without cervical/vaginal intraepithelial neoplasia. **Taiwan J Obstet Gynecol.** 2012;51(4):533–8.
 15. Ayres ARG, Silva GA e. Cervical HPV infection in Brazil: systematic review. **Rev Saude Publica.** 2010;44(5):963–74.
 16. Lorenzi AT, Fregnani JHTG, Possati-Resende JC, Neto CS, Villa LL, Longatto-Filho A. Self-collection for high-risk HPV detection in Brazilian women using the careHPV™ test. **Gynecol Oncol.** 2013;131(1):131–4.
 17. Teixeira LA. From gynaecology offices to screening campaigns: a brief history of cervical cancer prevention in Brazil. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos.** 2015 ;22(1):221–39.
 18. Pinotti JA, Zeferino LC. Programa de controle de câncer cérvico uterino. Campinas: Editora da Unicamp. Série saúde da mulher. 1987.
 19. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2nd ed. Rio de Janeiro, Brasil. 2016.
 20. Costa RFA, Longatto-Filho A, Pinheiro C, Zeferino LC, Fregnani JH. Historical Analysis of the Brazilian Cervical Cancer Screening Program from 2006 to 2013: A Time for Reflection. **PLoS One.** 2015;10(9):e0138945.
 21. Amaral RG, Manrique EJC, Guimarães JV, Sousa PJ de, Mignoli JRQ, Xavier A de F, et al. Influência da adequabilidade da amostra sobre a detecção das lesões precursoras do câncer cervical. **Rev Bras Ginecol e Obs.** 2008;30(11).
 22. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativas 2008: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, Brasil. 2007.
 23. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. **Vaccine.** 2006;24:S11–25.
 24. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahé C, et al. Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. **N Engl J Med.** 2005;353(20):2158–68.
 25. Sherris J, Wittet S, Kleine A, Sellors J, Luciani S, Sankaranarayanan R, et al. Evidence-based, alternative cervical cancer screening approaches in low-resource settings. **Int**

- Perspect Sex Reprod Health.** 2009;35(3):147–54.
26. Mauad EC, Gomes UA, Nogueira JL, Melani AGF, Lemos DL, Hidalgo GS. Prevention of cervical cancer in a poor population in Brazil. **Fam Pract.** 2002;19(2):189–92.
 27. Andrae B, Kemetli L, Sparén P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. **J Natl Cancer Inst.** 2008;100(9):622–9.
 28. Nascimento MI do, Silva GA e, Monteiro GTR. História prévia de realização de teste de Papanicolaou e câncer do colo do útero: estudo caso-controle na Baixada Fluminense, Rio de Janeiro, Brasil. **Cad Saude Publica.** 2012;28(10):1841–53.
 29. Hoyo C, Yarnall KSH, Skinner CS, Moorman PG, Sellers D, Reid L. Pain predicts non-adherence to pap smear screening among middle-aged African American women. **Prev Med (Baltim).** 2005;41(2):439–45.
 30. Ferreira M de L da SM. Motivos que influenciam a não-realização do exame de papanicolaou segundo a percepção de mulheres. **Esc Anna Nery.** 2009;13(2):378–84.
 31. Brito-Silva K, Bezerra AFB, Chaves LDP, Tanaka OY. Integralidade no cuidado ao câncer do colo do útero: avaliação do acesso. **Rev Saude Publica.** 2014;48(2):240–8.
 32. Albuquerque CLF de, Costa M da P, Nunes FM, Freitas RWJF de, Azevedo PRM de, Fernandes JV, et al. Knowledge, attitudes and practices regarding the Pap test among women in northeastern Brazil. **Sao Paulo Med J.** 2014;132(1):3–9.
 33. Amorim VMSL, Barros MB de A, César CLG, Carandina L, Goldbaum M. Fatores associados à não realização do exame de Papanicolaou: um estudo de base populacional no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. **Cad Saude Publica.** 2006 ;22(11):2329–38.
 34. Augusto EF, Rosa MLG, Cavalcanti SMB, Oliveira LHS. Barriers to cervical cancer screening in women attending the Family Medical Program in Niterói, Rio de Janeiro. **Arch Gynecol Obstet.** 2013;287(1):53–8.
 35. Cruz LMB da, Loureiro RP. A comunicação na abordagem preventiva do câncer do colo do útero: importância das influências histórico-culturais e da sexualidade feminina na adesão às campanhas. **Saúde e Soc.** 2008;17(2):120–31.
 36. Andrade MS, Almeida MMG de, Araújo TM de, Santos KOB. Fatores associados a não adesão ao Papanicolau entre mulheres atendidas pela Estratégia Saúde da Família em Feira de Santana, Bahia, 2010. **Epidemiol e Serviços Saúde.** 2014;23(1):111–20.

37. Wikström I, Lindell M, Sanner K, Wilander E. Self-sampling and HPV testing or ordinary Pap-smear in women not regularly attending screening: a randomised study. **Br J Cancer**. 2011;105(3):337–9.
38. Ducancelle A, Reiser J, Pivert A, Le Guillou-Guillemette H, Le Duc-Banaszuk AS, Lunel-Fabiani F. Home-based urinary HPV DNA testing in women who do not attend cervical cancer screening clinics. **J Infect**. 2015;71(3):377–84.
39. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJF, Verhoef VMJ, Suonio E, Dillner L, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. **Lancet Oncol**. 2014;15(2):172–83.
40. Gök M, Heideman DAM, van Kemenade FJ, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JWM, et al. 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.
41. Holanda F, Castelo A, Veras TMCW, de Almeida FML, Lins MZ, Dores GB. Primary screening for cervical cancer through self sampling. **Int J Gynecol Obstet**. 2006;95(2):179–84.
42. Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Cruz-Valdez A, Salmerón J, Uribe P, Velasco-Mondragón E, et al. Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): a community-based randomised controlled trial. **Lancet**. 2011;378(9806):1868–73.
43. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. **Gynecol Oncol**. 2015;136(2):189–97.
44. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M, Gravitt P, Jeronimo J, Lorincz AT, et al. New Technologies and Procedures for Cervical Cancer Screening. **Vaccine**. 2012 ;30:F107–16.
45. Virtanen A, Nieminen P, Luostarinen T, Anttila A. Self-sample HPV tests as an intervention for nonattendees of cervical cancer screening in Finland: a randomized trial. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**. 2011;20(9):1960–9.
46. Snijders PJF, Verhoef VMJ, Arbyn M, Ogilvie G, Minozzi S, Banzi R, et al. High-risk HPV testing on self-sampled versus clinician-collected specimens: a review on the clinical accuracy and impact on population attendance in cervical cancer screening. **Int J cancer**. 2013;132(10):2223–36.

47. Leniz J, Gin MIB, Lagos M, Ibanez C, Puschel K, Ferreccio C. HPV vaginal self-sampling among women non-adherent to Papanicolaou screening in Chile. **Salud Publica Mex.** 2013;55.
48. Racey CS, Withrow DR, Gesink D. Self-collected HPV testing improves participation in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. **Can J Public Health.** 2013;104(2):e159-66.
49. Verdoodt F, Jentschke M, Hillemanns P, Racey CS, Snijders PJF, Arbyn M. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. **Eur J Cancer.** 2015;51(16):2375–85.
50. Szarewski A, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Edwards R, et al. HPV self-sampling as an alternative strategy in non-attenders for cervical screening – a randomised controlled trial. **Br J Cancer.** 2011;104(6):915–20.
51. Viviano M, Catarino R, Jeannot E, Boulvain M, Malinverno MU, Vassilakos P, et al. Self-sampling to improve cervical cancer screening coverage in Switzerland: a randomised controlled trial. **Br J Cancer.** 2017;116(11):1382–8.
52. Giorgi Rossi P, Fortunato C, Barbarino P, Boveri S, Caroli S, Del Mistro A, et al. Self-sampling to increase participation in cervical cancer screening: an RCT comparing home mailing, distribution in pharmacies, and recall letter. **Br J Cancer.** 2015;112(4):667–75.
53. Bosgraaf RP, Ketelaars PJW, Verhoef VMJ, Massuger LFAG, Meijer CJLM, Melchers WJG, et al. Reasons for non-attendance to cervical screening and preferences for HPV self-sampling in Dutch women. **Prev Med (Baltim).** 2014;64:108–13.
54. Scarinci IC, Litton AG, Garcés-Palacio IC, Partridge EE, Castle PE. Acceptability and Usability of Self-Collected Sampling for HPV Testing Among African-American Women Living in the Mississippi Delta. **Women’s Heal Issues.** 2013;23(2):e123–30.
55. Arrossi S, Thouyaret L, Herrero R, Campanera A, Magdaleno A, Cuberli M, et al. Effect of self-collection of HPV DNA offered by community health workers at home visits on uptake of screening for cervical cancer (the EMA study): a population-based cluster-randomised trial. **Lancet Glob Heal.** 2015;3(2):e85–94.
56. Ministério da Saúde B. Política Nacional de Atenção Básica. In 2012.
57. Leite KNS, Da Silva JP, De Sousa KM, Rodrigues SDC, De Souza TA, Alves JP, et al.

- Exame Papanicolau: fatores que influenciam a não realização do exame em mulheres de 40 a 65 anos. **Arq Ciências da Saúde**. 2018;25(2):15.
58. Brenna SMF, Hardy E, Zeferino LC, Namura I. Conhecimento, atitude e prática do exame de Papanicolaou em mulheres com câncer de colo uterino. **Cad Saude Publica**. 2001;17(4):909–14.
59. Vasconcelos CTM, Cunha D de FF, Coelho CF, Pinheiro AKB, Sawada NO. Factors related to failure to attend the consultation to receive the results of the Pap smear test. **Rev Lat Am Enfermagem**. 2014;22(3):401–7.
60. Nicolau AIO, Lima TM, Vasconcelos CTM, Carvalho FHC, Aquino P de S, Pinheiro AKB. Telephone interventions in adherence to receiving the Pap test report: a randomized clinical trial. **Rev Lat Am Enfermagem**. 2017 4;25.

ANEXOS

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

Estratégia de rastreamento do câncer cervical por meio de auto coleta para mulheres não aderentes.

PESQUISADORES: Naitielle de Paula Pantano/ Dr^o Adhemar Longatto/ Dr^o José Humberto Fregnani/ Dr^o Júlio Possati

O QUE É ESTE DOCUMENTO?

Você está sendo convidado (a) a participar deste estudo que será realizado no Hospital de Câncer de Barretos - Fundação Pio XII. Este documento chamado de “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” que explica este estudo e qual será a sua participação, caso você aceite o convite. Este documento também fala os possíveis riscos e benefícios se você participar, além de dizer os seus direitos como participante de pesquisa. Após analisar as informações e esclarecer todas as suas dúvidas, você terá o conhecimento necessário para tomar uma decisão sobre sua participação ou não. Não tenha pressa para decidir. Se for preciso, leve para a casa e leia com os seus familiares ou pessoas que são de sua confiança.

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO FEITO?

Este estudo está sendo realizado pois muitas mulheres no Brasil não realizam o exame preventivo do câncer do colo do útero, ou exame de Papanicolaou, por vários motivos. Pensando nessas mulheres, estamos buscando uma maneira para que elas possam realizar algum exame preventivo do câncer do colo do útero. Sabemos que as alterações que acontecem no colo do útero são causadas por um vírus chamado HPV (Papillomavirus humano) que é transmitido principalmente através da relação sexual, podendo infectar os órgãos genitais da mulher e provocar, em alguns casos, câncer do colo do útero. O câncer do colo do útero ainda é um problema no nosso país e é o causador de milhares de mortes entre as mulheres brasileiras todos anos. Existe um exame que pode ser feito por você mesma, ou seja, você pode coletar, para saber se você tem ou não este vírus. Se você aceitar

participar do estudo e assinar esse documento, você mesma coletará (auto coleta) uma amostra da secreção da vagina através de uma pequena escova específica para detectar se você tem ou não este vírus.

O QUE ESTE ESTUDO QUER SABER?

Este estudo quer saber se as mulheres vão aceitar essa opção e qual a opinião delas sobre essa opção. Além disso, queremos saber quais são os motivos que levaram você a não coletar o exame de Papanicolaou regularmente.

O QUE ACONTECERÁ COMIGO DURANTE O ESTUDO?

Se você participar deste estudo, você mesma coletará uma pequena quantidade da secreção da vagina, em casa, utilizando uma pequena escova que será introduzida na vagina. O agente de saúde ficará aguardando você realizar esta coleta. Para realizar a auto coleta, você será orientada pelo agente comunitário de saúde da região onde você mora sobre a forma correta de introduzir a escova na vagina, até que não entre mais, girar a escova por 3 vezes, retirá-la, coloca ela em um frasco e entregar ao agente de saúde. O agente de saúde te mostrará um vídeo que vai te ajudar a entender como fazer essa coleta. Além disso, você responderá algumas perguntas para saber o que você achou deste exame. Posteriormente, entraremos em contato com você por telefone e você será submetida a seguinte pergunta: Quais os motivos que levaram você a não realizar o exame de Papanicolaou regularmente?

HAVERÁ ALGUM RISCO OU DESCONFORTO SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?

Durante o exame você poderá sentir algum desconforto pela introdução da escova na vagina. Também poderá haver um sangramento muito pequeno (que não é comum), mas que, em geral, para sozinho. Você poderá sentir vergonha ou constrangimento ao responder à pergunta dos motivos que levaram você a não coletar o exame de Papanicolaou regularmente. Porém, caso se sinta desconfortável, fique à vontade para não responder à essa pergunta. Embora todos os cuidados sejam tomados para garantir a segurança e arquivo dos dados coletados (informações em prontuário e questionário), existe o risco de quebra acidental da confidencialidade destes dados.

Contudo, os pesquisadores terão o máximo cuidado para garantir que seus dados sejam arquivados de forma segura para garantir que a sua privacidade seja mantida.

HAVERÁ ALGUM BENEFÍCIO PARA MIM SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?

Você poderá se beneficiar por participar deste estudo pois se for identificado que você tem esse vírus HPV você será avisada e convocada para uma avaliação complementar no Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos. Nosso objetivo é evitar que você desenvolva qualquer lesão grave no colo uterino que possa virar câncer. Outras mulheres também poderão se beneficiar por esse estudo se os resultados, no final, forem bons. A prevenção do câncer do colo uterino poderá melhorar caso seja demonstrada que essa forma de coleta seja bem aceita.

QUAIS SÃO AS OUTRAS OPÇÕES SE EU NÃO PARTICIPAR DO ESTUDO?

Você não precisa participar deste estudo para fazer exames de prevenção do câncer de colo de útero. Já existe o exame de Papanicolaou, que tem sido utilizado no Brasil. Se você não aceitar participar, você poderá solicitar ao agente de saúde que ele marque um dia para você coletar o exame de Papanicolaou, na unidade de saúde do seu bairro, ou na Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos ou até mesmo nas carretas do hospital.

QUAIS SÃO OS MEUS DIREITOS SE EU QUISER PARTICIPAR DO ESTUDO?

Você tem direito a:

- 1) Receber as informações do estudo de forma clara;
- 2) Ter oportunidade de esclarecer todas as suas dúvidas;
- 3) Ter o tempo que for necessário para decidir se quer ou não participar do estudo;
- 4) Ter liberdade para recusar a participação no estudo, e isto não trará qualquer problema para você;
- 5) Ter liberdade para desistir e se retirar do estudo a qualquer momento;
- 6) Ter assistência a tudo o que for necessário se ocorrer algum dano por causa do estudo, de forma gratuita, pelo tempo que for preciso;
- 7) Reclamar indenização se ocorrer algum dano por causa do estudo;
- 8) Ser ressarcido pelos gastos que você e seu acompanhante tiverem por causa da participação na pesquisa, como por exemplo, transporte e alimentação;
- 9) Ter acesso aos resultados dos exames realizados durante o estudo;
- 10) Ter respeitado o seu anonimato (confidencialidade);

- 11) Ter respeitada a sua vida privada (privacidade);
- 12) Receber uma via deste documento, assinada e rubricada em todas as páginas por você e pelo pesquisador;
- 13) Ter liberdade para não responder perguntas que incomodem você;
- 14) Acesso gratuito a aconselhamento genético, se houver necessidade;
- 15) Ter liberdade para retirar o consentimento para que usem ou guardem o material biológico que foi removido de você.

O QUE ACONTECERÁ COM O MATERIAL QUE FOR COLETADO DE MIM?

Todos os materiais biológicos coletados durante este estudo (secreção vaginal para pesquisa de HPV) e os dados obtidos durante o estudo não serão utilizados para outros fins além daqueles explicados neste TCLE. Esses materiais não terão os seus dados pessoais, apenas códigos de identificação, para manter o seu sigilo.

SE EU TIVER DÚVIDAS SOBRE OS MEUS DIREITOS OU QUISER FAZER UMA RECLAMAÇÃO, COM QUEM EU FALO?

Fale diretamente com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos. Este comitê é formado por pessoas que analisam a parte ética dos estudos e autorizam ele acontecer ou não. Você pode entrar em contato com este Comitê por telefone (tel: (17) 3321-0347 ou (17) 3321-6600 - ramal 6647), e-mail (cep@hcancerbarretos.com.br), carta (Rua Antenor Duarte Vilela, 1331, Instituto de Ensino e Pesquisa, 14784-057) ou pessoalmente. O horário de atendimento é de 2ª a 5ª feira, das 8h00 às 17h00, e 6ª feira, da 8h00 às 16h00. O horário de almoço é de 12h00 às 13h00.

SE EU TIVER DÚVIDAS SOBRE O ESTUDO, COM QUEM EU FALO?

Fale diretamente com o pesquisador responsável. Naitielle de Paula Pantano, Telefone: 17-3321-6600 (Ramal 7047) ou por e-mail: naiti@hcancerbarretos.com.br

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Eu entendi o estudo. Tive a oportunidade de ler o Termo de Consentimento ou alguém leu para mim. Tive o tempo necessário para pensar, fazer perguntas e falar a respeito do estudo

com outras pessoas. Autorizo a minha participação na pesquisa. Ao assinar este Termo de Consentimento, não abro mão de nenhum dos meus direitos. Este documento será assinado por mim e pelo pesquisador, sendo todas as páginas rubricadas por nós dois. Uma via ficará comigo, e outra com o pesquisador.

Nome por extenso do participante de
pesquisa ou do representante legal

Data

Assinatura

Nome por extenso do pesquisador

Data

Assinatura

Nome por extenso da testemunha
imparcial (para casos de analfabetos,
semi-analfabetos ou portadores de
deficiência visual)

Data

Assinatura

ANEXO B – MATERIAL EXPLICATIVO

Rovers® Viba-Brush

Passo a passo da coleta

Siga as instruções corretamente para garantir um procedimento fácil, sem dor e com o melhor desempenho da Rovers® Viba-Brush.

- Não realize a coleta durante o período menstrual.
- Lave as mãos antes de iniciar a coleta.



1. Abra a embalagem no local indicado.

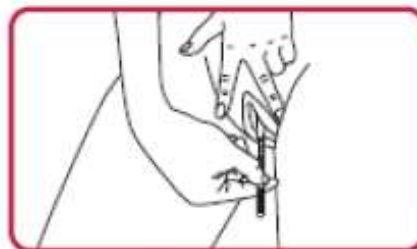


2. Retire a escova de coleta, sem tocar suas cerdas.



3. Escolha uma posição confortável. Com uma mão, segure a escova pela haste azul e com a outra mão, abra os lábios (as dobras ao redor da entrada da sua vagina) e coloque a cabeça da escova na entrada da vagina.

Sugestões: sentada no vaso sanitário com os joelhos bem separados, ou ligeiramente inclinada com os joelhos flexionados e separados, ou de pé apoiando um pé no vaso sanitário.



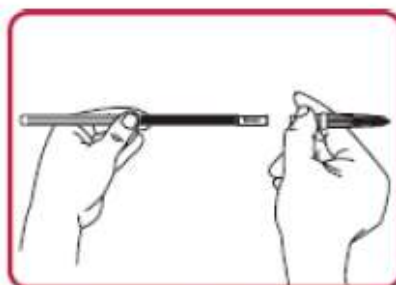
4. Insira delicadamente a escova na vagina, o quanto for possível (em torno de 5 cm), para garantir uma boa amostragem.



Ajudando as
pessoas a viverem
vidas saudáveis



5. Faça 3 rotações completas com a escova e a remova da vagina.



6. Destaque a cabeça da escova da haste azul.



7. Coloque a cabeça da escova no interior do frasco de coleta e descarte a haste azul.



8. Feche o frasco de coleta e encaminhe ao laboratório.

ATENÇÃO:

Nunca reutilize a Rovers® Viba-Brush. A reutilização causa contaminação e erros de diagnóstico.



BD Diagnostics
Diagnostic Systems
CRC BD: 0800 055 5654
www.bd.com.br

ANEXO C – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS E FICHA DE ACOMPANHAMENTO

Projeto agentes de saúde - Ficha de coleta			
Parte 1 - Identificação do ACS			
Nome completo do ACS – Campo obrigatório			
Sexo do ACS – Campo obrigatório			
<input type="checkbox"/> Feminino		<input type="checkbox"/> Masculino	
Parte 2 – Check list dos critérios do estudo			
Quantos anos você tem? ____ (continuar se idade maior ou igual 30 anos)			
Você já retirou o útero? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim (continuar se resposta não)			
Parte 3 - Identificação da Unidade de Saúde			
Cidade – Campo obrigatório			
<input type="checkbox"/> Altair	<input type="checkbox"/> Colômbia	<input type="checkbox"/> Olímpia	<input type="checkbox"/> Terra Roxa
<input type="checkbox"/> Barretos	<input type="checkbox"/> Guaiá	<input type="checkbox"/> Severínia	<input type="checkbox"/> Viradouro
<input type="checkbox"/> Bebedouro	<input type="checkbox"/> Guaraci	<input type="checkbox"/> Taiapuá	<input type="checkbox"/> Vista Alegre do Alto
<input type="checkbox"/> Cajobi	<input type="checkbox"/> Jaborandi	<input type="checkbox"/> Taiúva	
<input type="checkbox"/> Colina	<input type="checkbox"/> Monte Azul Paulista	<input type="checkbox"/> Taquaral	
Unidade de Saúde – Campo obrigatório			
Você aceita participar do estudo após esclarecimentos e realizar auto coleta?			
<input type="checkbox"/> Não		<input type="checkbox"/> Sim	
Se não quiser participar, qual o motivo?			
(é possível marcar mais de uma resposta) – Campo obrigatório			

<input type="checkbox"/> Não acho que o teste é bom	<input type="checkbox"/> Não entendi como coletar
<input type="checkbox"/> Acho que não vou conseguir coletar	<input type="checkbox"/> Vergonha
<input type="checkbox"/> Tenho medo de me machucar	<input type="checkbox"/> Outros (se ela falar outro motivo, descreva abaixo)
Se outro motivo: _____	
Parte 4 - Identificação da participante – daqui para baixo somente para quem aceitou	
Data da coleta – Campo obrigatório ____/____/____	
Nome da participante – Campo obrigatório	
CPF - Tente conseguir essa informação _____	
Data de nascimento – Campo obrigatório ____/____/____	
Estado civil – Campo obrigatório	
<input type="checkbox"/> casada/ “ ora junto”	<input type="checkbox"/> Viúva
<input type="checkbox"/> Solteira	<input type="checkbox"/> Divorciada/Separada
Escolaridade – Campo obrigatório	
<input type="checkbox"/> Analfabeto	<input type="checkbox"/> Ensino médio incompleto
<input type="checkbox"/> Sabe ler e escrever	<input type="checkbox"/> Ensino médio completo
<input type="checkbox"/> Ensino Fundamental incompleto	<input type="checkbox"/> Superior
<input type="checkbox"/> Ensino Fundamental completo	<input type="checkbox"/> Pós Graduação
Endereço – Campos obrigatórios	
Marque	
<input type="checkbox"/> Rua <input type="checkbox"/> Alameda <input type="checkbox"/> Avenida <input type="checkbox"/> Estrada <input type="checkbox"/> Fazenda <input type="checkbox"/> Travessa	
Nome da rua (ou outro)	
n°	

Complemento	Bairro	CEP _____ - _____
Telefone fixo		Telefone celular
Parte 5 – Satisfação – Campo obrigatório		
Comparando a auto coleta com o Papanicolaou, qual dos dois você prefere?		
<input type="checkbox"/> Auto coleta <input type="checkbox"/> Papanicolaou <input type="checkbox"/> Nenhum dos dois (porque... _____)		

Ficha de acompanhamento		
HPV 16	0- Negativo; 1- Positivo; 2- Invalido	
HPV 18	0- Negativo; 1- Positivo; 2- Invalido	
Outros	0- Negativo; 1- Positivo; 2- Invalido	
Colposcopia	0- Não; 1-Sim	
Colposcopia (JEC)	0- Não visível; 1- Visível	
Colposcopia	0- Normal; 1- Baixo grau; 2- Alto grau; 3- Cervicite; 4- Metaplasia; 6- Câncer; 7- Outros	
Se outro(s)	Descrever	
Biopsia	0- Normal; 1-NIC I; 2- NIC II; 3- NIC III; 4- Cervicite; 5- Metaplasia; 6- Câncer; 7- Outro	
Se outro, qual?	Descrever	
Resultado final	0- Normal; 1-NIC I; 2- NIC II; 3- NIC III; 4- Cervicite; 5- Metaplasia; 6- Câncer; 7- Outro	
Laudo da biópsia		

ANEXO D - QUESTIONÁRIO DOS MOTIVOS DE NÃO ADESÃO

Quais os motivos que levaram você a não realizar o exame de Papanicolaou regularmente?		
Dificuldade financeira	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Dificuldade de agendar o exame	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Acho o exame muito desconfortável	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Tenho medo de sentir dor	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Tenho medo dos profissionais de saúde comentarem sobre o meu exame	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Conheço as pessoas que coletam o Papanicolaou	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Tenho medo do resultado	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
O problema é me preparar para o exame	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Tenho vergonha do profissional	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Tive problemas com transporte para fazer o exame	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
A unidade básica de saúde é longe de casa	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Tive problemas com o horário para coletar	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
O atendimento sempre demora	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Não deu tempo	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Não tenho problemas ginecológicos	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Sempre esqueço a data agendada	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Não acho o Papanicolaou importante	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Sou descuidada	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Não tenho vontade de fazer	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Meu companheiro não gosta que eu faça	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Não sei para o que ele serve	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Não tenho mais relação sexual	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Não estou doente	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Meus exames anteriores sempre vieram insatisfatórios	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Não conheço esse exame	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
O médico não pediu	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO

ANEXO E – CARTAZ DE DIVULGAÇÃO DO PROJETO



ATENÇÃO MULHERES

PREVENÇÃO DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO

Se você tem pelo menos 30 anos e está atrasada há pelo menos 3 anos ou nunca coletou o Papanicolaou, você pode fazer este exame.

**Faça seu exame
sem sair de casa!**

Aqui você encontra o Kit para o AUTOEXAME para a prevenção do câncer do colo do útero.

ha hospital
de amor

ANEXO F – ARTIGO PUBLICADO

Original Article

Evaluation of human papillomavirus self-collection offered by community health workers at home visits among under-screened women in Brazil

Natielle de Paula Pantano¹ , José H Fregnani^{1,2}, Júlio CP Resende³, Luiz C Zeferino⁴, Bruno de Oliveira Fonseca³ , Márcio Antoniazzi³, Cristina M de Oliveira^{5,6}, Gisele da Rocha Sant'ana³ and Adhemar Longatto-Filho^{1,5,6,7}

Abstract

Objective: To explore the acceptability of high-risk human papillomavirus self-testing, involving community health workers, for never/under-screened Brazilian women. Cervical cancer is the most common cause of cancer-related death among adult women in a large number of low-income and lower-middle-income countries, where it remains a major public health problem. High-risk human papillomavirus persistence is required for the development of cervical neoplasia.

Methods: The target population was all women aged 30+ from the list of families available in healthcare centre data, who had never been screened or were not screened in the previous 3 years (under-screened women), and who were living in the 17 cities included in this study.

Results: Of the 377 women included, 16.9% ($n = 64$) had never had a pap smear. Of all samples included in the study, 97.1% ($n = 366$) were considered adequate for evaluation, as 2.9% ($n = 11$) were considered invalid for all high-risk human papillomavirus types. Analysing these 366 samples, 9.6% ($n = 35$) of the women were infected by at least one high-risk human papillomavirus type and 90.4% ($n = 331$) had no infection with any high-risk type of the virus.

Conclusions: Vaginal self-sampling is an adequate strategy to improve the effectiveness of the cervical cancer program by increasing screening in a high-risk group.

Keywords

Gynecological examination, mass screening, papanicolaou test, papillomaviridae, uterine cervical neoplasms

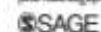
Date received: 18 February 2020; accepted: 18 June 2020

Background

Cervical cancer has been relatively well controlled for several decades in many high-income countries. However, it is the most common cause of cancer-related death among adult women in a large number of low-income and lower-middle-income countries (LMICs), and remains an important public health problem in these countries.¹ High-risk human papillomavirus (hr-HPV) persistence is required for the development of cervical neoplasia.²⁻⁴ Cervical cancer is a preventable disease because of a long pre-invasive period in which the development of precursor lesions, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), can be detected by different methodologies.^{5,6}

In the 1970s, the Ministry of Health in Brazil developed a National Cancer Control Program focusing on cervical

J Med Screen
0(0) 1-6
© The Author(s) 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0969141320941056
journals.sagepub.com/home/mec



¹Research and Teaching Institute, Barretos Cancer Hospital, Barretos, Brazil

²A.C. Camargo Cancer Center, Libertada, Brazil

³Prevention Cancer Department, Barretos Cancer Hospital, Barretos, Brazil

⁴School of Medical Sciences, Women's Hospital CASM, Unicamp, Campinas, Brazil

⁵Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Health Sciences, University of Minho, Braga, Portugal

⁶Molecular Oncology Research Center, Barretos Cancer Hospital, Barretos, Brazil

⁷Laboratory of Medical Investigation (LIM-14), School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Corresponding author:

Natielle de Paula Pantano, Barretos Cancer Hospital, Antenor Duarte Vilela Street, 1321, Barretos 14784-400, SP, Brazil.

Email: nati.cip@gmail.com

cancer screening. In 2011, the Brazilian National Cancer Institute published guidelines for cervical cancer screening. Currently, responsibility for developing actions for cervical cancer prevention is a part of primary health care activities. Despite the various initiatives adopted since the early 1970s by the Brazilian authorities, the mortality rates for this cancer have changed little.⁷ Estimates made by the National Cancer Institute indicate an incidence of 16,590 new cases for the year 2020 among Brazilian women.⁸

Cytology is the method currently recommended to screen women aged 25–64. In Brazil, a large number of women are used to getting pap tests during opportunistic healthcare centre visits, not specifically for cervical cancer screening. Consequently, 20%–25% of the tests have been performed out of the target group.⁷

Studies have shown that testing for HPV is more sensitive than cytology for detecting CIN.⁹ Self-collection of vaginal samples for HPV testing has also a high sensitivity, as there is fair agreement between self-collected and physician-collected samples.^{10–12}

A systematic review of cost-effectiveness analyses in LMICs found that cytology is not an efficient screening method in low-resource settings. There are barriers to access, implementation and quality assurance for cytology-based screening in LMICs. HPV testing is more cost-effective than cytology.¹³

A previous study realized in Brazil evaluated a strategy of screening involving community health workers (CHWs) and self-collection. Women preferred, and were more likely to adhere to, self-collection.¹⁴ The current study aimed to explore the potential acceptability of hr-HPV self-testing involving CHWs for never/under-screened Brazilian women aged 30 and over.

Patients and methods

Intervention context

In Brazil, those who do not have health insurance have public health coverage; health care is provided free of cost. The cervical cancer screening offered by the Brazilian Unified Health System (SUS) is realized using cytology and no molecular test is available.⁷ The SUS organizes the municipalities into regions within the Regional Health Directory. The Barretos Cancer Hospital (BCH) and the 18 municipalities that belong to the same directory, called directory five, form a partnership for cervical cancer screening. Once a year, each city receives a mobile unit from the BCH offering a pap smear and mammography. All tests performed are analysed at the Department of Pathology at BCH, using liquid-based cytology.¹⁵

The follow-up and treatment of women with abnormal tests are realized by the Department of Prevention at BCH. Seventeen municipalities of this directory employ full-time CHWs who visit households monthly for health-related tasks. These are as follows: Altair, Barretos, Bebedouro, Cajobi, Colina, Colômbia, Guaira,

Guaraci, Jaborandi, Monte Azul Paulista, Olímpia, Severínia, Taiacu, Taiúva, Taquaral, Terra Roxa and Viradouro. A small city which does not have CHWs did not participate in this study. Each CHW is responsible for 150–200 families and they are used to visiting 10 families every day, in the morning. The Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) provides only the absolute numbers of women, aged between 30 and 89 (124,564 women), of the target population residing in the municipalities in our study.¹⁶ During their visits, CHWs collect socio-demographic and health data about the household and its members. A national screening information system (SISCOLO) registers data on cervical cancer screening tests and diagnostic procedures from women attending public health centres opportunistically.

The intervention

In this study, we developed a demonstration screening project including HPV tests performed by self-collection. Between November 2016 and August 2019, the strategy of self-collection offered by CHWs during home visits was implemented. Health authorities decided to involve all CHWs (men and women) and a total of 480 CHWs implemented the strategy.

Target population

The target population was all women aged 30+ on the list of families available in the data kept by healthcare centres, never/under-screened (self-reporting no cervical screen in 3+ years), and who were living in one of the 17 cities. The level of adherence to conventional screening was evaluated by CHWs according to the self-reported information. Pregnant or hysterectomized women and those with no history of previous vaginal intercourse were not enrolled.

Offer of self-collection

During the visit, the CHW would ask questions about the family's health history and provide women with information about cervical cancer prevention. The participant would be asked to complete a short survey about marital status, education level, age, year of last pap smear, and test preference (the latter was not asked of women who were 'never screened'). Depending on the eligibility criteria, they were offered HPV self-collection, followed by a two-minute step-by-step explanation on how to perform it, using a support video and communication support material. After signing the consent form, self-samples could be collected at home using the Viba Brush (Rovers Medical Devices, the Netherlands).

Sample handling and transportation to healthcare centres

CHWs labelled vials with the woman's full name and transported specimens at room temperature to healthcare centres; from here they were sent to the Department of

Prevention of BCH by a health system driver. The study coordinator proceeded with the conference of the samples. For oncogenic hr-HPV detection, real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) was performed using the Cobas® 4800 HPV test platform (Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, NJ) allowing the detection of 12 hr-HPV genotypes (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 and 68) as a pooled result and genotyping HPV16 and HPV18. DNA was extracted by a fully automated sample preparation process using the Cobas \times 480 instrument. The samples were then transferred to the Cobas 4800 HPV test analyzer for hr-HPV DNA amplification by RT-PCR, following the manufacturer's instructions.

Follow-up and treatment

Self-collected HPV-positive women were referred to colposcopy and biopsy if needed at BCH. Women with invalid HPV tests were advised to have a conventional cytology exam. Biopsies were reported according to CIN terminology and were referred to the Pathology Department of BCH where they were processed and classified according to the most recent World Health Organization classification.¹⁷ The clinical follow-up and treatment procedures adopted were based on the results of histopathological analysis.⁷ HPV-negative women were advised to undergo repeat screening within 3 years.

Training of CHWs

By the first half of 2016, the researcher had travelled to all the municipalities involved and led 17 four-hour workshops aimed at training all 480 CHWs. At the end of each workshop, CHWs were provided with self-collection kits (two each). The kits were composed of a brush, a vial containing BD Surepath Liquid Preservation (BD, Burlington, NJ), consent forms and questionnaires. A short movie made for this study showing that the steps of collection were shared in a WhatsApp group. If needed, additional kits/materials could be requested using this group. One year after the first workshop, refresher training was provided to all CHWs.

Ethics statement

This study was approved (no. 1142/2016) by the Institutional Review Board (IRB) of the BCH and conducted according to the Declaration of Helsinki.

Data and material conference

As all Pap smear samples are analysed by the Department of Pathology of BCH, the date of previous Pap test filled in by the participant was verifiable in the medical records.

Results

Strategy adherence

The study was carried out between November 2016 and August 2019. A total of 405 women who did not adhere to the conventional screening method were identified by CHWs during home visits. Of these, 380 (93.8%) agreed to participate and proceeded with the self-sample collection. Of the 25 (6.2%) women who refused to participate in the study, the reasons listed were fear of self-injury ($n=2$), preference for mobile unit examination ($n=1$), lack of sexual activity ($n=2$), fear of finding a disease ($n=5$), and for no specific reason ($n=15$). After checking the questionnaires and medical records, three participants did not meet the inclusion criteria that required at least three years since last Pap test; the samples were analysed but the data were not considered for this study (Figure 1).

Population characteristics

The mean age of the participants was 49.4 (SD: 12.9; 30–86). The age distribution and self-reported sociodemographic characteristics are presented in Table 1.

History of previous Pap smear

Of the 377 women included, 16.9% ($n=64$) had never had a Pap smear. An additional 12 women (3.2%) did not report any information about a previous Pap and no registration was available in the medical records. These samples were not excluded. Considering the 301 women with at least one registration available and a previous Pap collected, the self-reported and medical record data are presented in Table 2. Women included were at least eight years (SD: 5.3; 3–33) without undergoing a preventive test according to the medical records.

Test preference

Participants who had previously undergone a Pap test were asked for their preferred method. A total of 270 (86.3%) reported a preference for self-sampling. Only 10 women (3.2%) preferred to continue with the Pap test. Two women (0.6%) reported not liking either choice, 10 (3.2%) stated that the type of test did not matter to them, and 21 (6.7%) could not specify a preference. Obese and bedridden women included in this study reported self-sampling preference.

High-risk HPV testing

Of all samples included in the study, 97.1% ($n=366$) were considered adequate for evaluation and 2.9% ($n=11$) were considered invalid for all hr-HPV types. Among the 366 valid samples, 9.6% ($n=35$) of the women were found to be infected by at least one hr-HPV type and 90.4% ($n=331$) showed no infection with any high-risk type of the virus. Table 3 shows the frequency of each HPV genotype.

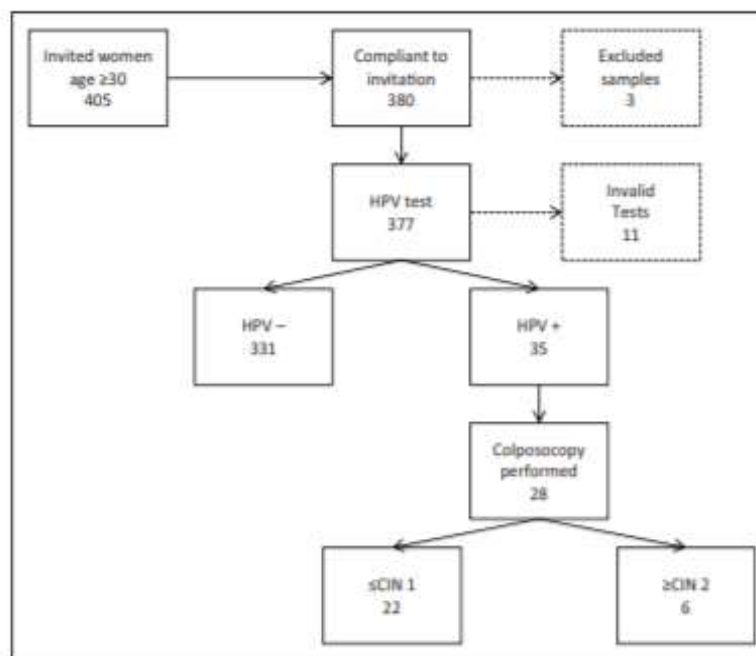


Figure 1. Flowchart and main data of the human papillomavirus test-based screening strategy: years 2016–2019.

Table 1. Sociodemographic characteristics of the study participants (N = 377): women from regional health directory V, São Paulo State, 2016–2019.

Characteristics	N	%
Civil state		
Married/stable union ^a	228	60.5
Divorced/separated	48	12.7
Single	62	16.5
Widow	39	10.3
Age (y)		
30–40	118	31.3
41–50	83	22.1
51–60	95	25.2
61–65	39	10.3
>65	42	11.1
Education		
Illiterate	21	5.7
1–5 y	153	41.2
6–10 y	89	24.0
>10 y	108	29.1
Missing ^b	6	

^aStable union is the legal term for all couples that are not married but have lived together long enough to confer to their relationship the same legal status as an official marriage.

^bSix patients did not answer education data.

Patient follow-up

A total of 35 women were contacted and referred for colposcopy examination. However, five (17.1%) refused to

Table 2. Number of years without a preventive test self-reported and according to medical records (São Paulo State, 2016–2019).

Number of years with no Pap test	Self-reported N (%)	Medical records N (%)
3–10 y	231 (76.8)	241 (80.1)
11–20 y	45 (14.9)	41 (13.6)
21–30 y	7 (2.4)	6 (2.0)
>31 y	2 (0.6)	1 (0.3)
Could not remember the number of years or no information available in medical records	16 (5.3)	12 (4.0)
Total	301 (100.0)	301 (100.0)

attend the hospital and one of these (2.9%) chose a private appointment for further investigation. A total of 28 (80%) women completed the colposcopy procedure. Macroscopic impression, squamous-columnar junction visibility, and histopathology and cytology results are detailed in Table 4. CIN2+ lesions were detected in six patients.

Discussion

This study shows that, in Brazil, HPV self-testing has high acceptability and can be an effective strategy to increase adherence to cervical cancer screening. It can be easily incorporated as part of the screening program to reach under-screened women. After approach by CHWs, the

Table 3. HPV results by Cobas 4800 system.

	N	%
Negative	331	90.4
hr-HPV 16+	5	1.4
hr-HPV 18+	2	0.5
12 other hr-HPVs+	24	6.6
hr-HPV 16+ and 12 other hr-HPVs+	2	0.5
hr-HPV 16+ and 12 other hr-HPVs invalid	1	0.3
12 other hr-HPVs + and hr-HPV16/18 invalid	1	0.3
Total	366	100.0

Eleven invalid tests are not included in the table.
hr-HPV: high-risk human papillomavirus.

Table 4. Results of colposcopy procedures.

Variable	Categories	N	%
JEC	Visible JEC	22	78.6
	Nonvisible JEC	6	21.4
Macroscopic impression	Normal	13	46.4
	Minor findings	10	35.7
	Major findings	5	17.9
Pap smear result	LSIL	1	3.6
	ASCUS	4	14.3
	AGUS	1	3.6
	ASCH	3	10.7
	HSIL	3	10.7
Biopsy result	Negative	16	57.1
	Inflammation	11	39.3
	CIN I	7	25
	CIN 2+	6	21.4
	No biopsy	4	14.3

JEC: squamous-columnar junction; LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion; ASCUS: atypical squamous cells of undetermined significance; AGUS: atypical glandular cells of undetermined significance; HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion; CIN: cervical intraepithelial neoplasia.

data and samples were collected in the women's houses. Considering that CHWs perform routine home visits as part of health programs, resources would be more efficiently invested if, during these home visits, under-screened women were offered the self-sampling alternative. No patients included in this study were approached in a hospital or outpatient health unit facility. The purpose of this study was precisely to introduce a new strategy for never/under-screened women.

If records of the women targeted by the cervical cancer program were available, those who did not adhere to the conventional screening strategy could be searched for and contacted. However, in Brazil, the records and information about preventive tests are incomplete. In this study, women never/under-screened were identified during household visits. Field workers required only a short training session; additionally, since the HPV test does not require refrigeration of samples, they did not need to carry excessive materials and therefore could perform visits in remote areas.¹⁸

The coverage rate for the cervical cancer screening program in Brazil, i.e., the number of women who undergo a Pap test within three years, is estimated to be below 70%. The Brazilian screening program is considered opportunistic, with no control over the screened population, resulting in a small impact on the incidence and mortality from cervical cancer.¹⁹

There are several methods to offer self-sampling, such as self-sampler by mail directly at home, self-sampling device up at an area pharmacy, invitation letters, and using CHWs.²⁰⁻²² This study involved CHWs and we did not face any major logistical problems.

Some studies have shown a high acceptance of self-collected vaginal tests among women who do not attend the cytological cervical screening service.^{18,23} Our high acceptance rate (93.8%) could be explained by the use of home visits. This study did not explore knowledge around cervical cancer screening. CHWs realized that some women are not aware of the recommended frequency of Pap tests. Women have correctly stated that the Pap test can prevent cervical cancer but they have difficulty knowing the frequency and when screening should begin.²⁴

Factors associated with preference for vaginal self-sampling by non-attendees to Pap test might include experiencing less fear and avoiding the uncomfortable position required for a gynecological exam. In our study, 86.3% reported a preference for self-sampling. The acceptability of self-sampling is also related to its practicality and could be especially useful for women with difficulties accessing a health centre. Other studies have reported that the majority of participants said it was better to perform their own exam in their own time instead of being examined by a professional with the need for an appointment.^{22,25}

A total of 9.6% of the valid samples in our study were found to be hr-HPV positive for at least one genotype. Over 46% of the HPV-positive women had a negative colposcopy, and among those who underwent biopsy 39% were negative. Our study did not increase the demand for colposcopy, but an increase in the colposcopy and cervical biopsy rate has been reported as a result of using the more sensitive molecular HPV test instead of cytology for screening.²⁶

In Brazil, studies on the use of self-sampling HPV tests have been developed in different settings, such as rural areas, hospitals, remote areas and in home visits performed by CHWs.^{14,27-30} Studies realized in a hospital setting offered self-collection for Brazilian women who were looking for a preventive test. The participants reported high acceptance and understanding of the procedure²⁷ and 12.3% were shown to have at least one HPV genotype.²⁸ In remote areas, self-administered sampling had a high level of acceptance among Brazilian women, with only 2% disapproving of the procedure; 95% considered it simple to perform and 80% preferred this mode to collection by a health professional.²⁹ A previous study developed by our group was designed to evaluate the use

of self-sampling for HPV in the rural communities served by BCH. We trained a local police officer, and a high acceptance of self-sampling was reported.³⁰

Our study had some limitations. First, we were not told how many women in total were contacted by the CHWs; therefore, we cannot evaluate how successful they were in the offer of self-collection and the proportion of screening-age women that were covered by this intervention. Second, we used a simplified form to avoid increasing the length of home visits, and health characteristics were not collected. Third, most screening programs focus on women aged <65, but we did not set an upper age limit for participants.⁷

Conclusions

This study shows that vaginal self-sampling is an adequate strategy to improve the effectiveness of the cervical cancer program, by increasing screening in a high-risk group. Ideally, prevention strategies should be developed according to each region and population, and future studies could assess the implementation of other recruiting strategies.

Acknowledgements

Our thanks to the biologist Fernanda Cury who analyzed all samples for HPV testing, and to the CHWs.

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: The authors thank the Public Ministry of Labor of São Paulo State for the financial support.

ORCID iDs

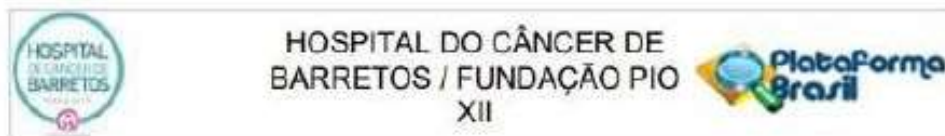
Naielle de Paula Pontano  <https://orcid.org/0000-0002-8054-4533>

Bruno de Oliveira Fonseca  <https://orcid.org/0000-0002-2052-0249>

References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424.
- Moscicki A-B, Schiffman M, Burchell A, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and neoplastic cancers. *Vaccine* 2012; 30: F24-F33.
- Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 188: 12-19.
- Monk BJ and Trowel KS. The spectrum and clinical impact of human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 56-63.
- Vink MA, Bogtard JA, van Kenemede FJ, et al. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1161-1169.
- Booth FX, Lortz A, Manó N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-263.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Brazilian cervical cancer screening guidelines. *Rio De Janeiro, Brasil*, 2016. Brazil: Instituto Nacional do Câncer.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. *Rio De Janeiro, Brasil*, 2019. Brazil: Instituto Nacional do Câncer.
- Cutick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008; 26: K29-K41.
- De Alde I, Anton-Culver H, Hubbell FA, et al. Self-sampling for human papillomavirus in a community setting: feasibility in hispanic women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 2163-2168.
- Karwalajys T. Vaginal self sampling versus physician cervical sampling for HPV among younger and older women. *Sex Transm Infect* 2006; 82: 337-339.
- Ogbitz GS. Diagnostic accuracy of self-collected vaginal specimens for human papillomavirus compared to clinician collected human papillomavirus specimens: a meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2005; 81: 207-212.
- Metz AK, Armstrong HL, Pedersen HN, et al. Cost-effectiveness of cervical cancer screening methods in low- and middle-income countries: a systematic review. *Int J Cancer* 2017; 141: 437-446.
- Castro PE, Silva VRS, Consolano MEL, et al. Participation in cervical screening by self-collection, pap, or a choice of either in Brazil. *Cancer Prev Res* 2019; 12: 159-170.
- Possati-Rosende JC, Vazquez F de L, Butt ST, et al. Organized cervical cancer screening program in Barretos, Brazil: experience in 18 municipalities of São Paulo state. *Acta Cytol* 2018; 62: 19-27.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censos Regionais. *Rio De Janeiro, Brasil*, 2018. Brazil: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.
- World Health Organization. WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and adenocarcinoma in situ: cryotherapy, large loop excision of the transformation zone, and cold knife conization. 2014.
- Lima J, Barriga MI, Lago M, Boides C, et al. HPV vaginal self-sampling among women non-adherent to Papanicolaou screening in Chile. *Salud Publica de Mexico* 2013; 55: 162-169.
- Costa RFA, Longatto-Filho A, Pinheiro C, et al. Historical analysis of the Brazilian cervical cancer screening program from 2008 to 2013: a time for reflection. Consolano MEL, editor. *PLoS One* 2015; 10: e0130945.
- Szarowski A, Calhoun L, Mosher D, et al. HPV self-sampling as an alternative strategy in non-attenders for cervical screening - a randomized controlled trial. *Br J Cancer* 2011; 104: 915-920.
- Georgi Rossi P, Fortunato C, Barbarino P, et al. Self-sampling to increase participation in cervical cancer screening: an RCT comparing home mailing, distribution in pharmacies, and recall letter. *Br J Cancer* 2015; 112: 667-675.
- Bogaard RP, Verhulst VMJ, Manger L, et al. Comparative performance of novel self-sampling methods in detecting high-risk human papillomavirus in 30,330 women not attending cervical screening. *Int J Cancer* 2015; 136: 646-655.
- Torres-Duarte L, Lanzano-Ponce E, Franco EL, et al. Triage strategies in cervical cancer detection in Mexico: methods of the FRIDA Study. *Salud Publica de Mexico* 2016; 58: 197-210.
- Niwaero C, Pomata AJ, de Silveira A, et al. Cervical cancer screening coverage in a high-incidence region. *Rev Saude Publica* 2015; 49. Epub ahead of print 27 February 2015. DOI: 10.1590/S0034-8910.2015049005354.
- Bogaard RP, Kretzschmar PJW, Verhulst VMJ, et al. Reasons for non-attendance to cervical screening and preferences for HPV self-sampling in Dutch women. *Prev Med* 2014; 64: 108-113.
- Moyer VA. Screening for cervical cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 156: 880.
- Lozano NPC, Temimi L, Longatto Filho A, et al. Age-related acceptability of vaginal self-sampling in cervical cancer screening at two university hospitals: a pilot cross-sectional study. *BMC Public Health* 2019; 19: 963.
- Lozano AT, Fregnani J, Possati-Rosende JC, et al. Self-collection for high-risk HPV detection in Brazilian women using the careHPV™ test. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 131-134.
- Torres KL, Marini JM, Pires Rocha DA, et al. Self-sampling coupled to the detection of HPV 16 and 18 E6 proteins: A promising option for detection of cervical malignancies in remote areas. *PLoS One* 2018; 13: e0201262.
- Possati-Rosende JC, Vazquez F de L, Pontano N de P, et al. Implementation of a cervical cancer screening strategy using HPV self-sampling for women living in rural areas. *Acta Cytol* 2020; 64: 7-13.

ANEXO G - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ESTRATÉGIA DE RASTREAMENTO DO CÂNCER CERVICAL POR MEIO DE AUTO COLETA PARA MULHERES NÃO ADERENTES

Pesquisador: Natíelle de Paula Pantano

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 55753516.6.0000 5437

Instituição Proponente: Fundação Pio XII

Patrocinador Principal: Fundação Pio XII

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.623.907

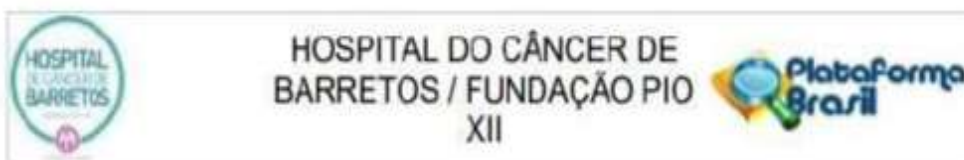
Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos denominados "apresentação do projeto", "objetivos" e "avaliação dos riscos e benefícios" foram retiradas do documento intitulado "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1110963_E2.pdf" (submetido na Plataforma Brasil em 17/04/2018)

RESUMO:

Introdução: A história natural do desenvolvimento do câncer de colo do útero está associada à infecção persistente pelos tipos carcinogênicos do Papilomavirus Humano (HPV). No Brasil, o rastreamento do câncer do colo do útero é realizado através do exame de Papanicolaou; porém, sabe-se da existência de mulheres não aderentes ao rastreamento. Avanços tecnológicos, como por exemplo, a detecção da presença do HPV de alto risco, têm mostrado ser mais efetivos do que a citologia cervical na detecção de lesões de alto grau e redução da mortalidade pelo câncer cervical e este teste pode ser realizado em amostras obtidas por meio de auto coleta. **Objetivo:** Avaliar a factibilidade de uma estratégia de rastreio de câncer cervical entre mulheres com idade igual ou superior a 30 anos e que não tenham realizado o teste de Papanicolaou há 3 anos ou mais, por meio do emprego de auto coleta para detecção de HPV de alto risco oncogênico ofertado por agentes comunitários da saúde (ACS). **Metodologia:** Ensaio de comunidade que será desenvolvido pelo Hospital de Câncer de Barretos em parceria com as Secretarias Municipais de

Endereço: Rua Antônio Duseite Viêla, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-9600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer 2.621.907

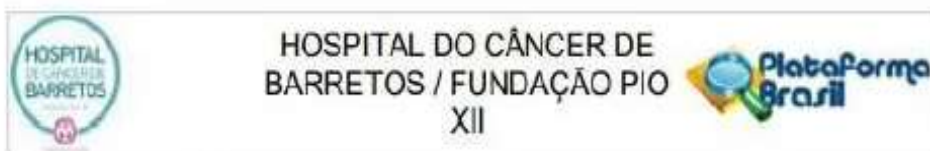
Saúde dos 16 municípios pertencentes ao Distrito Regional de Saúde (DRS) V - Barretos, estado de São Paulo. Os ACS proporão exame de auto coleta para as mulheres moradoras da DRS V - SP que preencherem aos critérios de elegibilidade do estudo. As amostras serão encaminhadas para análise no Hospital de Câncer de Barretos. Além da oferta do exame, as participantes serão questionadas quanto à preferência do exame de auto coleta em relação à citologia convencional. Posteriormente, todas as participantes serão questionadas por telefone a respeito dos motivos de não adesão ao rastreamento convencional do câncer do colo do útero.

INTRODUÇÃO:

1.1. Epidemiologia do Câncer do colo do útero No mundo, o câncer do colo de útero é o terceiro câncer mais incidente e o segundo tumor mais comum em mulheres. Em países de baixa e média renda, o câncer do colo do útero continua sendo a primeira ou a segunda causa de morte por câncer entre mulheres. Isso ocorre em consequência à falta de acesso à programas de rastreamento, baixo nível de escolaridade, acesso limitado ao sistema de saúde e/ou a disponibilidade de pessoal qualificado localmente para realizar os procedimentos de diagnóstico e tratamentos recomendados (1). A estimativa para o Brasil, biênio 2016-2017, aponta a ocorrência de cerca de 600 mil casos novos de câncer. Nas mulheres, o câncer do colo do útero é esperado em terceiro lugar. Para o ano de 2016, espera-se no Brasil 16.340 novos casos de câncer de colo de útero, com um risco estimado de 15,85 casos a cada 100 mil mulheres. Especificamente para o estado de São Paulo, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou para o ano de 2016 2.120 casos novos de câncer do colo do útero (2). Apesar de uma tendência de estabilização da mortalidade decorrente do câncer cervical nas últimas décadas no Brasil, nas regiões Norte e Nordeste têm se visto o aumento no número de mortes por câncer do colo do útero (3).

1.2. Câncer do colo do útero e Papilomavirus Humano A história natural do desenvolvimento do câncer do colo do útero está associada à infecção persistente pelos tipos carcinogênicos do Papilomavirus Humano (HPV). Esta infecção ocorre com maior frequência entre mulheres jovens, com vida sexual ativa, múltiplos parceiros sexuais e com pico de incidência poucos anos após o início da atividade sexual. A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC: International Agency for Research on Cancer) considera o vírus HPV como carcinógeno essencial para esse tipo de câncer (4-6). O HPV pertence à família Papillomaviridae, que é constituída por mais de 150 tipos de vírus. Cerca de 40 tipos de HPV são capazes de infectar as células epiteliais do trato genital dos seres humanos, e estes, podem receber dois tipos de classificações de acordo com o seu potencial carcinogênico: baixo e alto risco. O grupo de "alto risco" em genital é constituído por pelo menos 15 tipos de HPV

Endereço: Rua Atencor Duarte Viela, 1331
 Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400
 UF: SP Município: BARRETOS
 Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6800 E-mail: cep@hccbarretos.com.br



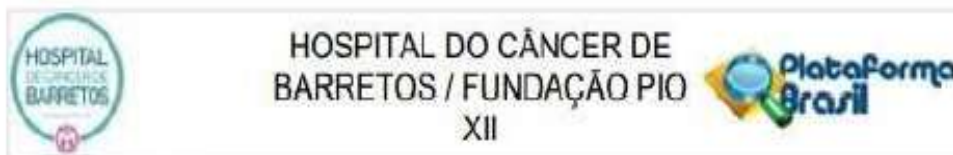
Continuação do Parecer: 2.023.507

mais prevalentes: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 e 73 (5-6). Os dados estatísticos encontrados a respeito da incidência e da prevalência da infecção pelo HPV no Brasil baseiam-se, habitualmente, em análises transversais de pacientes com alterações citológicas identificadas em testes de rastreio. Em revisão bibliográfica publicada em 2010, a prevalência global de infecção pelo HPV detectada variou entre 13,7% e 54,3% (7). Em um estudo realizado com 2000 mulheres entre 18 e 77 anos avaliadas em um programa de rastreamento cervical e convidadas à realização do teste de HPV de alto risco, 12,3% destas (245) apresentaram a infecção pelo vírus HPV (8). A Organização Mundial da Saúde estima que no mundo haja cerca de 440 milhões de indivíduos com a infecção genital pelo HPV (9). No México, por exemplo, a prevalência de HPV de alto risco foi de 11% entre 30.829 mulheres com idade entre 30 e 64 anos (10).

1.3. Rastreamento e prevenção do câncer do colo do útero

A prevenção secundária do câncer do colo do útero consiste no diagnóstico precoce das lesões do colo uterino por meio do exame de Papanicolaou. Estima-se que quando o rastreamento é realizado de maneira adequada, o mesmo seja capaz de reduzir em 80% o coeficiente de mortalidade e 90% a incidência do câncer do colo do útero. Embora os coeficientes de incidência e de mortalidade nos países desenvolvidos tenham diminuído nos últimos 40 anos após a introdução do exame de Papanicolaou, o mesmo fenômeno não foi acompanhado pela maioria dos países em desenvolvimento. Diversos países em desenvolvimento tiveram resultados inexpressivos, com baixa cobertura do teste de Papanicolaou, baixa qualidade do exame citológico e dificuldade de acesso aos serviços de saúde para o tratamento das lesões precursoras e do câncer (11-13). No Brasil, algumas mulheres são particularmente mais vulneráveis devido à ausência de programas organizados de rastreamento que garantam a ampla cobertura necessária, como, por exemplo, aquelas residentes em áreas dos estados do Norte, Nordeste e Centro-Oeste brasileiros. Estas mulheres estão frequentemente entre os grupos com menores índices de rastreamento para o câncer cervical e, conseqüentemente, expostas às maiores taxas de mortalidade. Além disso, de acordo com Mauad et al, as mulheres de áreas rurais brasileiras remotas têm renda média e escolaridade muito baixas, e a maioria delas são particularmente resistentes a comparecer às iniciativas de rastreio (13-14). A adesão às estratégias de rastreamento é fator determinante no câncer cervical (15). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), uma cobertura de 80% no mínimo de mulheres entre 35 e 59 poderia causar impacto na mortalidade e morbidade desta neoplasia. Em inquérito realizado em 2008 por meio da Pesquisa Nacional por Amostragem de Domicílios (PNAD) identificou-se cobertura de 87% no Brasil de mulheres entre 25 e 59 anos que realizaram o exame pelo menos 1 vez na vida, sendo que 91,2% dessas mulheres o fizeram no período de até 6 anos anteriores à entrevista (16). Na

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
 Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400
 UF: SP Município: BARRETOS
 Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6600 E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



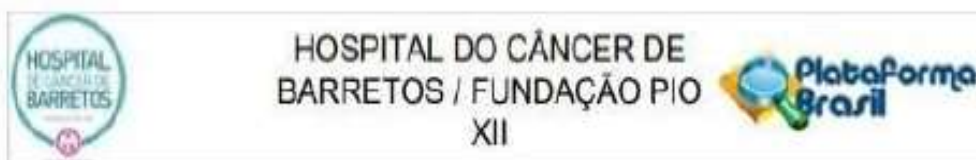
Continuação do Parecer 2.021.937

Suécia, por exemplo, mulheres que não realizam o Papanicolaou nos intervalos recomendados têm 2,52 vezes risco de câncer cervical quando comparadas aquelas que realizam adequadamente, além de ter 4,82 vezes o risco de câncer avançado (17). Alguns estudos têm buscado as prováveis causas da não aderência ao rastreamento cervical. Fatores como baixo nível socioeconômico, baixa escolaridade, desconhecimento sobre o câncer do colo do útero, desconhecimento da importância da realização do exame, dificuldade de acesso aos cuidados médicos, medo do exame, medo do resultado, vergonha, constrangimento e até mesmo a dor durante o exame parecem estar relacionados a não aderência (18-19). No Nordeste, por exemplo, entre os fatores associados à essa resistência estão o número de filhos (4 ou mais), história de 4 ou mais partos, mulheres que nunca frequentaram a escola, que não utilizam métodos contraceptivos e com conhecimento inadequado em relação ao Papanicolaou (20). A coleta de amostras por auto coleta é fácil de ser realizada, elimina o constrangimento da presença do profissional de saúde e pode ser considerada menos dolorosa, por eliminar a necessidade de uso do espéculo vaginal, assim, acredita-se que a acessibilidade deste exame e até mesmo a diminuição da dor possa facilitar o acesso de mulheres resistente.

1.4. Teste de detecção do vírus HPV e auto coleta

A detecção da presença de HPV de alto risco, têm mostrado ser mais efetivos do que a citologia cervical na detecção de lesões de alto grau e redução da mortalidade pelo câncer cervical, além de ser superior em relação a reprodutibilidade. Em um estudo prospectivo realizado nos Estados Unidos com 42.209 mulheres, por exemplo, verificou-se que a detecção do vírus HPV aumenta a sensibilidade para NIC 3+ em 28,3% quando comparado a citologia cervical em mulheres com 25 anos ou mais, e 24,3% em mulheres com 30 anos ou mais (21-23). Uma das vantagens deste teste é que a coleta das amostras para sua execução pode ser realizada pela própria mulher devido à facilidade com que esse procedimento é realizado; sendo assim, é uma alternativa prática para pacientes refratárias ao exame de Papanicolaou, e até mesmo para aquelas que vivem em regiões em que o acesso médico não é garantido. Isso se justifica ainda mais devido ao fato da oferta dos exames de auto coleta terem potencial para aumentar a cobertura do rastreamento (24-25). Em um estudo realizado no Nordeste do Brasil, 878 mulheres da zona rural realizaram auto coleta para teste de HPV de alto risco. A coleta foi orientada por agentes comunitários de saúde que receberam um dia de treinamento para essa atividade. Após uma semana, as mesmas mulheres eram submetidas à colposcopia com a realização de nova coleta para o mesmo teste realizada pelo médico. A prevalência de HPV de alto risco foi de 33,9% entre as amostras coletadas pelas mulheres e de 28,6% entre as amostras coletadas pelos médicos concluindo que esta é uma boa alternativa de melhorar o acesso ao rastreamento do câncer cervical (25). Em Santiago do Chile, um estudo

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
 Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.764-400
 UF: SP Município: BARRETOS
 Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-0000 E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



continuação do Parecer: 2.023.207

realizado com mulheres com idade de 30 a 64 anos, não aderentes ao exame de Papanicolaou, buscou avaliar a aceitação ao exame de auto coleta para detecção do vírus HPV de alto risco: 86,5% das 1.254 mulheres elegíveis aceitaram realizar o exame de auto coleta. Além disso, 74,1% destas mulheres afirmaram preferir o exame de auto coleta se tivessem que repetir um exame preventivo (26). Uma revisão sistemática de literatura analisou 10 estudos sobre o uso do exame de auto coleta para detecção do HPV, concluindo que a auto coleta aumenta significativamente a participação das mulheres que não aderem ao programa de rastreamento cervical (27-28).

HIPÓTESE:

A estratégia de oferta do teste de HPV de auto coleta pelos agentes comunitários de saúde será uma alternativa à prevenção para mulheres não aderentes ao rastreamento do câncer do colo uterino através do Papanicolaou.

Objetivo da Pesquisa:

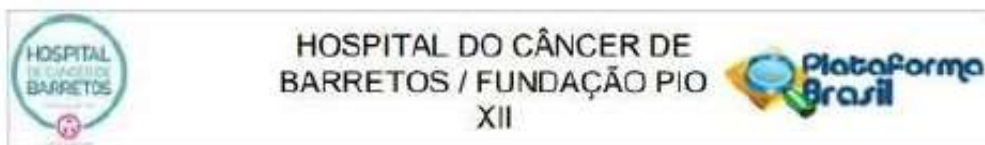
OBJETIVO PRIMÁRIO:

Avaliar a factibilidade de uma estratégia de rastreio de câncer cervical entre mulheres com idade igual ou superior a 30 anos e que não tenham realizado o teste de Papanicolaou há 3 anos ou mais, por meio do emprego de auto coleta para detecção de HPV de alto risco oncogênico ofertado por agentes comunitários de saúde (ACS).

OBJETIVO SECUNDÁRIO:

- 3.2.1. Avaliar a aceitação da estratégia do exame de detecção do HPV de alto risco oncogênico através da auto coleta.
- 3.2.2. Avaliar a prevalência de infecção por HPV de alto risco oncogênico entre as mulheres avaliadas.
- 3.2.3. Avaliar a prevalência de diagnósticos de lesões intraepiteliais cervicais precursoras e câncer cervical entre as mulheres avaliadas.
- 3.2.4. Comparar a opinião das usuárias que já realizaram o Papanicolaou previamente em relação aos dois métodos.
- 3.2.5. Identificar as causas da não aceitação do teste de auto coleta entre as mulheres que recusarem participar deste estudo.
- 3.2.6. Identificar os motivos de não adesão ao rastreamento convencional do câncer do colo do

Endereço: Rua Antenor Duarte Vieta, 1331
 Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.704-400
 UF: SP Município: BARRETOS
 Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6600 E-mail: cop@hoscancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 2.623.907

Útero.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS:

As mulheres poderão sentir desconforto pela introdução da escova na vagina, além do risco de um sangramento muito pequeno (que não é comum), mas que, em geral, para sozinho. Existe o risco da paciente sentir vergonha ou constrangimento ao responder perguntas sobre os motivos que a levaram a não coletar o exame de Papanicolaou regularmente. Embora todos os cuidados sejam tomados para garantir a segurança e arquivo dos dados coletados (informações em prontuário e questionário), existe o risco de quebra accidental da confidencialidade destes dados. Contudo, os pesquisadores terão o máximo cuidado para garantir que seus dados sejam arquivados de forma segura para garantir que a sua privacidade seja mantida.

BENEFÍCIOS:

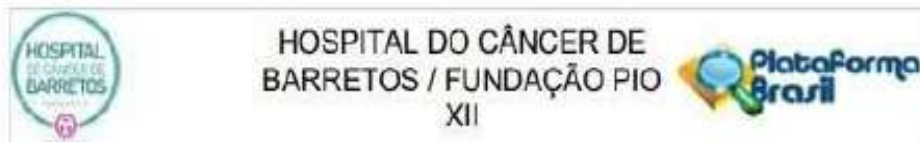
A paciente poderá se beneficiar por participar deste estudo pois se for identificado presença do vírus HPV, a mesma será avisada e convocada para uma avaliação complementar no Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta emenda propõe três alterações no projeto descritas abaixo:

- Modificação do critério de inclusão para no mínimo 3 anos de atraso com o exame de Papanicolaou (anteriormente o critério era 5 anos) na tentativa de aumentar o tamanho amostral do estudo.
- Adicionado um novo objetivo no estudo: Identificar os motivos de não adesão ao rastreamento convencional do câncer do colo do útero. Este novo objetivo pretende identificar as razões que levam as mulheres a não coletarem o exame de Papanicolaou.
- Adicionada a descrição da metodologia de aplicação do questionário do estudo e do consentimento das participantes que já fazem parte do estudo e agora serão convidadas a responder uma nova pergunta.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
 Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400
 UF: SP Município: BARRETOS
 Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6600 E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 2.523.907

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram adequadamente apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos analisou o(s) seguinte(s) documento(s) do projeto 1142/2016, e:

- Aprovou a emenda ao estudo, submetida em 17/04/2018;

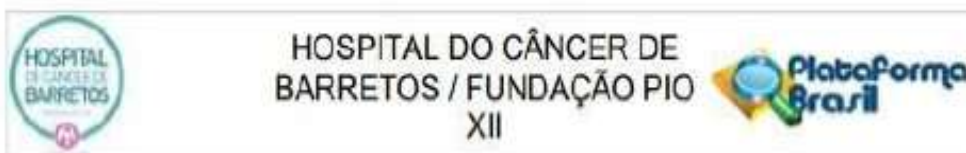
Após análise do(s) documento(s) supracitado(s), o Comitê faz a seguinte recomendação:

- (x) O Estudo deve Continuar;
 () O Estudo deve ser Interrompido;
 () O Estudo está Finalizado;
 () Solicita-se Esclarecimento;

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_111096_3_E2.pdf	17/04/2018 09:14:00		Aceito
Outros	Emenda_2_PDF.bmp	17/04/2018 09:06:35	Natiele de Paula Pantano	Aceito
Outros	Emenda_2.docx	17/04/2018 09:04:20	Natiele de Paula Pantano	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Natiele_E2.docx	17/04/2018 09:03:41	Natiele de Paula Pantano	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_E2.pdf	17/04/2018 09:02:09	Natiele de Paula Pantano	Aceito
T.C.E. / Termos de Assentimento/	T.C.E._E2.pdf	17/04/2018 09:01:52	Natiele de Paula Pantano	Aceito

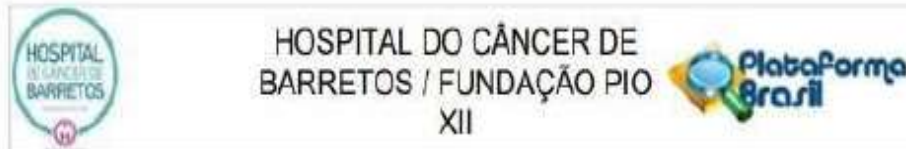
Endereço: Rua Artenor Duarte Vieira, 1331
 Bairro: Dr. Paulo Preto CEP: 14.754-400
 UF: SP Município: BARRETOS
 Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6600 Email: cep@hccancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 2.023.937

Justificativa de Ausência	TCLE_E2.pdf	17/04/2018 09:01:52	Naielle de Paula Partano	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_E2.doc	17/04/2018 09:00:24	Naielle de Paula Partano	Aceito
Outros	Emenda_1.docx	02/08/2016 17:07:25	Naielle de Paula Partano	Aceito
Outros	FORMULARIO_E1.pdf	02/08/2016 15:31:12	Naielle de Paula Partano	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_E1.pdf	01/08/2016 17:03:29	Naielle de Paula Partano	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Naielle_26_07_2016_E1_marca.docx	26/07/2016 10:46:34	Naielle de Paula Partano	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Naielle_26_07_2016_E1.docx	26/07/2016 16:46:15	Naielle de Paula Partano	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_E1_marca.doc	26/07/2016 16:46:02	Naielle de Paula Partano	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_E1.doc	26/07/2016 16:45:53	Naielle de Paula Partano	Aceito
Outros	Departamentos.docx	04/05/2016 11:59:52	Naielle de Paula Partano	Aceito
Outros	DECLARACAO_Ciencia.pdf	04/05/2016 11:59:11	Naielle de Paula Partano	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Pronto.doc	04/05/2016 11:58:10	Naielle de Paula Partano	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Naielle_04_05_2016_Pronto_CEP.docx	04/05/2016 11:57:58	Naielle de Paula Partano	Aceito
Outros	Mabin.docx	19/04/2016 08:35:12	Naielle de Paula Partano	Aceito
Outros	Fonte_financiamento.docx	19/04/2016 08:34:59	Naielle de Paula Partano	Aceito
Outros	Cadastro.docx	19/04/2016 08:34:13	Naielle de Paula Partano	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Responsabilidade.docx	19/04/2016 08:33:54	Naielle de Paula Partano	Aceito
Outros	CADASTRO.pdf	19/04/2016 07:22:54	Naielle de Paula Partano	Aceito

Endereço: Rua Antenor Duarte Viçela, 1331
 Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.704-400
 UF: SP Município: BARRETOS
 Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6100 E-mail: rap@hccancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 2.623.907

Cutros	MABIN.pdf	19/04/2016 07:22:40	Natielle de Paula Pantano	Aceito
Cutros	FONTE_FINANCIAMENTO.pdf	19/04/2016 07:22:15	Natielle de Paula Pantano	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_RESPONSABILIDADE.pdf	19/04/2016 07:21:23	Natielle de Paula Pantano	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BARRETOS, 26 de Abril de 2018

Assinado por:
Maicon Fernando Zanon da Silva
 (Coordenador)