

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

SÁVIO JOSÉ DA SILVA BATISTA

INFECÇÃO POR PAPILOMAVIRUS HUMANO E *Chlamydia trachomatis* EM
AMOSTRAS AUTOCOLETADAS DE MULHERES DE ÁREAS RURAIS DO MÉDIO
SOLIMÕES, AMAZONAS

MANAUS
2020

SÁVIO JOSÉ DA SILVA BATISTA

**INFECÇÃO POR PAPILOMAVIRUS HUMANO E *Chlamydia trachomatis* EM
AMOSTRAS AUTOCOLETADAS DE MULHERES DE ÁREAS RURAIS DO MÉDIO
SOLIMÕES, AMAZONAS**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade Federal do Amazonas. Nível
Mestrado. Linha de Pesquisa: Pesquisa
Clínica e Saúde Pública

ORIENTADORA: DRA. DANIELLE ALBUQUERQUE PIRES ROCHA

MANAUS

2020

Ficha Catalográfica

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

B333i Batista, Sávio José da Silva
Infecção por Papilomavirus Humano e Chlamydia trachomatis em amostras autocoletadas de mulheres de áreas rurais do Médio Solimões, Amazonas. / Sávio José da Silva Batista . 2020
100 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Danielle Albuquerque Pires Rocha
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Papilomavírus Humano. 2. Chlamydia trachomatis. 3. Epidemiologia. 4. Zona Rural. 5. Autocoleta. I. Rocha, Danielle Albuquerque Pires. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título



Poder Executivo
Ministério da Educação
Universidade Federal do Amazonas
Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*
Mestrado em Ciências da Saúde
Homologado pelo CNE (Port. MEC 1331, de 08/11/2012, DOU 09/11/2012, sec 1, p. 8)



ATA DO JULGAMENTO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO, APRESENTADA PELO MESTRANDO SÁVIO JOSÉ DA SILVA BATISTA, NA ÁREA DE CONCENTRAÇÃO CIÊNCIAS DA SAÚDE, REALIZADA NO DIA 15 DE DEZEMBRO DE 2020.

Aos quinze dias do mês de dezembro do ano de dois mil e vinte, às treze horas, através de videoconferência, nesta cidade de Manaus/Amazonas, reuniu-se a Banca Examinadora, indicada pela Coordenação do Curso de Pós-Graduação *Stricto Sensu* Mestrado em Ciências da Saúde, para julgamento da Defesa de Dissertação de Mestrado, apresentada pelo(a) candidato(a) SÁVIO JOSÉ DA SILVA BATISTA, na Área de Concentração Ciências da Saúde, Linha de Pesquisa – Pesquisa Clínica e Saúde Pública, intitulada "INFECÇÃO POR PAPILOMAVIRUS HUMANO E *Chlamydia trachomatis* EM AMOSTRAS AUTOCOLETADAS DE MULHERES DE ÁREAS RURAIS DO MÉDIO SOLIMÕES, AMAZONAS". O julgamento do trabalho foi realizado em sessão pública, compreendendo exposição do(a) mestrando(a) seguida de arguição dos examinadores. Ao término dos trabalhos, cada examinador em sessão secreta, expôs seu parecer. Presidente: Dr(a). Danielle Albuquerque Pires Rocha / UFAM (X)Aprovado ()Não Aprovado, Titulares: Prof(a). Dr(a). Kátia Luz Torres Silva / UFAM (x)Aprovado ()Não Aprovado, Prof(a). Dr(a). Ellen Priscilla Nunes Gadelha / ESTÁCIO (x)Aprovado ()Não Aprovado. Encerrada a sessão, a Professora Dra. Roberta Lins Gonçalves, Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, agradeceu a presença de todos. Manaus, 15 de dezembro de 2020.

Profa. Dra. Danielle Albuquerque Pires Rocha
Presidente

Profa. Dra. Kátia Luz Torres Silva
Membro Interno

Profa. Dra. Ellen Priscilla Nunes Gadelha
Membro Externo

Sávio José da Silva Batista
Candidato(a)

DEDICATÓRIA

Dedico à Deus, à minha família, ao grupo de pesquisa o qual sou inserido e à todas as mulheres as quais este trabalho alcançou.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter me concedido saúde, e acalmado nos momentos mais difíceis.

À minha família, meu pai Valdir Ferreira Batista, minha mãe Maria Socorro da Silva Batista, minha irmã Saviane Batista Martins, cunhado Roelison Martins de Oliveira e o presente que nos veio durante o período do mestrado, minha sobrinha Victoria Saviane Batista Martins, pela alegria e sinal de bênçãos e pelo apoio pessoal de Worleson Morais Freitas. A vocês, de coração.

À minha orientadora Profa. Dra. Danielle Albuquerque Pires Rocha, pelo apoio, ensinamentos, confiança, inspiração a cada reunião e por ter proporcionado a oportunidade de prosseguir nos estudos além da graduação.

À equipe de pesquisa GP autocoleta, essenciais para a execução do projeto desde à coleta e tabulação dados, envio e padronização das reações das amostras para a capital até auxílio na análise estatística, pela parceria e amizade em todos os momentos.

Aos Professores e colaboradores do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde/UFAM e Programa de Pós-graduação em Biotecnologia/UFAM, pela parceria, amizade e apoio.

À Secretaria Municipal de Saúde (SEMSA-COARI) pelo apoio nas viagens para coleta de dados.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM) pelo financiamento da pesquisa e concessão de bolsa de estudo, essencial para o desempenho do pesquisador.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelos subsídios para a pesquisa no país.

À *Kolplast*[®] Ltda. Pela disponibilização do dispositivo de autocoleta Coari[®].

RESUMO

As infecções sexualmente transmissíveis (IST) configuram-se como sério problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Além de infecções sintomáticas agudas, muitas vezes bastante incômodas e debilitantes, as pessoas infectadas podem permanecer assintomáticas gerando transtornos a longo prazo (tais como câncer cervical, esterilidade, imunodepressão, hepatite e outros). Dentre os patógenos sexualmente transmissíveis, destacamos o Papilomavírus Humano e a *Chlamydia trachomatis*, por estarem relacionados a importantes patologias do aparelho genital feminino, como o Câncer de Colo de Útero e Doença Inflamatória Pélvica, respectivamente. As mulheres moradoras da zona rural do Amazonas – as ribeirinhas - mesmo as que moram geograficamente mais próximas aos grandes centros, têm dificuldade de acesso à assistência à saúde, por residirem às margens de rios. A coleta ginecológica de amostra biológica demanda tempo, deslocamento, espera e muitas vezes causa vergonha nas mulheres. Por isso, a autocoleta cérvico-vaginal e o diagnóstico molecular por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) têm sido estudados para facilitar o rastreamento de IST. No município de Coari-AM, a assistência à saúde é centralizada na zona urbana, com ações esporádicas dos profissionais nas comunidades gerando agravantes como dificuldades de acesso à diagnósticos de doenças, tratamentos e à informação. Sendo assim, o presente estudo tem por objetivo avaliar a prevalência da infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) e *Chlamydia trachomatis* (CT) em ribeirinhas do município de Coari-AM, por causarem doenças que geralmente possuem evolução assintomática, mas consequências graves na saúde reprodutiva. Este é um estudo transversal, com abordagem “de casa em casa” para recrutamento das mulheres, realizado em 58 comunidades ribeirinhas ao longo de 6 microrregiões do Região do Médio Solimões. As amostras foram obtidas com a escova COARI®, da Kolplast®. A extração de DNA foi realizada com kit *ReliaPrep™* DNA (PROMEGA ©). As amplificações do DNA genômico humano, da CT e do HPV foram feitas por PCR e os produtos foram visualizados por eletroforese. A tabulação de dados foi realizada no programa Microsoft Excel ® 2013 e a análise dos dados no *software* SPSS® *Inc.* Versão 22. Os resultados mostraram que as participantes (n=419) tinham entre 18 e 70 anos, com média de idade de 34 (DP = 12). 84,8% eram casadas ou viviam em união estável com um companheiro. 56,1% tinham baixa escolaridade. 84,3% relataram ser agricultoras e 88,1% apresentavam renda familiar de até 1 salário mínimo. A idade da primeira relação sexual variou entre 9 e 29 anos (média=15,3; DP=2,6) com média de idade da primeira gestação de 16,2 anos (DP= 4,4). A maioria (83,1%) relatou ter tido entre 1 a 5 parceiros sexuais ao longo da vida. Quanto ao uso de preservativo, 62,4% afirmaram não utilizar com seu parceiro fixo. 22,1% relataram ter tido um aborto espontâneo e 46,9% relataram ter feito exame preventivo em menos de 1 ano. Grande parte das mulheres (74,8%) afirmou que apresentavam queixas

clínicas ginecológicas no momento da entrevista. A prevalência de CT nessa amostra populacional foi de 1,1% (5/419) e HPV foi de 15,7% (66/419). Portanto, o trabalho contribuiu para o conhecimento da situação epidemiológica da região, gerando base para implementação de estratégias de rastreamento dos patógenos estudados, e a possibilidade de ampliação de estudos para outras IST.

Palavras-chave: HPV. *Chlamydia trachomatis*. Epidemiologia. Zona Rural. Autocoleta.

ABSTRACT

Sexually transmitted infections (STI) are serious public health problems in Brazil and worldwide. In addition to acute symptomatic infections, often quite uncomfortable and debilitating, infected people can remain silent reservoirs of the pathogen, generating serious long-term health problems (such as cervical cancer, sterility, hepatitis and others). Among STI, we highlight the Human Papillomavirus and *Chlamydia trachomatis*, as they are related to serious problems that can affect the female genital system, such as cervical cancer, Pelvic Inflammatory Disease, respectively. Riverside women, even geographically close to large centers, have difficulties in accessing health care because they live on the banks of rivers. For this reason, cervical-vaginal self-collection and molecular diagnosis by Polymerase Chain Reaction (PCR) have been studied to facilitate STI screening. In the city of Coari, health care is centralized in the urban area, with sporadic actions by professionals in the communities. This creates more difficulties in accessing disease diagnoses, treatment and health information. Thus, the present study aims to assess the prevalence of infection by Human Papillomavirus and *Chlamydia trachomatis* in riverside women in Coari City. A “house to house” approach was used to recruit women and the samples was obtained with COARI® brush (KOLPLAST®). DNA extraction was performed with the ReliaPrep™ DNA (Promega®). The amplification of human genomic DNA, CT and HPV was done by PCR and the products were visualized by electrophoresis. Data tabulation was performed using Microsoft Excel® 2013 and data analysis using Epi Info® software version 7.2 and SPSS® Inc. Version 22. The survey reached 58 communities across 6 micro-regions. The participants (n = 419) were between 18 and 70 years old, with a mean age of 34 (SD = 12). 84.8% were married or lived in a stable relationship with a partner. 56.1% had low education. 84.3% live on agriculture and 88.1% have a family income of up to 1 minimum wage. The age of the first sexual intercourse varied between 9 and 29 years (mean = 15.3; SD = 2.6). The average age of the first pregnancy was 16.2 years (SD = 4.4). The majority (83.1) reported having had between 1 and 5 partners in their lifetime. As for condom use, 62.4% reported not using it with their steady partner. 22.1% reported having had a miscarriage and 46.9% reported having had a pap smear in less than 1 year. 74.8% of women reported clinical complaints related to sexual health. The molecular results showed 100% positivity for human genomic DNA, the prevalence of CT was 1.1% (5/419) and HPV was 15.7% (66/419). It was also observed that the self-collection was accepted by 99.8% (n = 419) of the women interviewed. Therefore, the work contributed to the knowledge of the epidemiological situation in the region, creating the basis for implementing strategies for tracking the studied pathogens, and the possibility of expanding studies for other STIs.

Key Words: HPV. *Chlamydia trachomatis*. Epidemiology. Countryside. Self-collection.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição mundial da incidência de IST curáveis (gonorreia, clamídia, sífilis e tricomoníase) por região	18
Figura 2 - Eletromicrografia de partículas de Papilomavírus negativamente coradas	20
Figura 3 - História Natural da Infecção por HPV ao desenvolvimento de CC	21
Figura 4 - Estrutura genômica do HPV 16 e proteínas virais	22
Figura 5 - Relação evolutiva dos HPV com o desenvolvimento de lesões	24
Figura 6 - Manifestações clínicas do HPV em locais diversos.....	28
Figura 7 - Alterações cervicais comumente encontradas em infecções por HPV.....	28
Figura 8 - Representação esquemática da infecção pelo HPV na mucosa cervical e suas diferentes lesões intraepiteliais escamosas em potencial	31
Figura 9 – Ciclo de desenvolvimento da CT	35
Figura 10 – Infecção por CT	36
Figura 11 - Fluxograma metodológico.....	46
Figura 12 - Delimitação territorial do município de Coari-AM segundo regiões, lagos e rios	47
Figura 13 - Dispositivo de autocoleta Coari® e modo de usar.....	49
Figura 14: Análise da eletroforese em gel de agarose a 1,5% dos produtos da PCR duplex obtidos com os iniciadores PCO3/04+ e CT05/06	59
Figura 15: Análise da eletroforese em gel de agarose a 1,5% dos produtos da PCR convencional obtidos com os iniciadores PGMY 09/11.	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e recomendações de triagem para IST comuns.	17
Tabela 2: Descrição das comunidades ribeirinhas visitadas, estimativa de distância por região e horas e número de sujeitos entrevistados. Coari, Amazonas, 2018.....	54
Tabela 3: Distribuição segundo os dados sociodemográficos das mulheres ribeirinhas no município de Coari, Amazonas, Brasil, 2018.	56
Tabela 4: Distribuição segundo os dados relativos ao comportamento sexual e história clínica de mulheres ribeirinhas do município de Coari, Amazonas, Brasil, 2018.	58
Tabela 5: Queixas clínicas de mulheres ribeirinhas no município de Coari, Amazonas, Brasil, 2018	59
Tabela 6: Distribuição segundo os dados relativos às variáveis socioeconômicas e de comportamento sexual das mulheres ribeirinhas com amostras detectáveis e não detectáveis para CT. Coari, Amazonas, Brasil, 2018.	60
Tabela 7- Queixas clínicas recentes de mulheres com resultados detectáveis para CT. Coari, Amazonas, Brasil, 2018	61
Tabela 8: Distribuição segundo os dados relativos às variáveis socioeconômicas e de comportamento sexual das mulheres ribeirinhas com amostras detectáveis e não detectáveis para HPV. Coari, Amazonas, Brasil, 2018.	62
Tabela 9 - Mulheres com resultados HPV positivos moradoras de regiões próximas e distantes do centro urbano. Coari, Amazonas, Brasil, 2018.....	63
Tabela 10 - Queixas clínicas recentes de mulheres com resultados detectáveis para HPV. Coari, Amazonas, Brasil, 2018.....	64
Tabela 11: Descrição da aceitação do uso do dispositivo de autocoleta pelas mulheres ribeirinhas. Coari, Amazonas, 2018.....	64

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Correlação entre displasia/carcinoma <i>in situ</i> , neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e terminologia TBS	29
Quadro 2 – Relação doença e sintomatologia causadas por CT.....	39
Quadro 3 - Estudos epidemiológicos recentes relativos à prevalência de HPV realizados no Amazonas, Brasil.	43
Quadro 4 - Estudos epidemiológicos recentes relativos à prevalência de CT realizados no Amazonas, Brasil.	43
Quadro 5 - Sequência dos <i>Primers</i> para PCR <i>duplex</i>	51
Quadro 6 - Componentes e volumes da PCR <i>duplex</i> para amplificação de 110pb do gene da <i>beta</i> globina humana e um fragmento de 281pb da região do gene da MOMP de <i>C. trachomatis</i> utilizando os <i>primers</i> PCO3/04 e CT05/06.....	51
Quadro 7 - Condições para amplificação de 110pb do gene da <i>beta</i> globina humana e um fragmento de 281pb da região do gene da MOMP de CT utilizando os <i>primers</i> PCO3/04 e CT05/06.....	51
Quadro 8 - Sequência dos primers PGMY 09/11	52
Quadro 9 - Componentes e volumes da PCR convencional para amplificação de um fragmento de 450 pb da região L1 de vários tipos de HPV	52
Quadro 10 - Condições para amplificação de um fragmento de 450 pb da região L1 de vários tipos de HPV	53

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ACIP	Comitê Consultivo em Práticas de Imunizações (do inglês <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>)
ACS	Agentes Comunitários de Saúde
AGUS	Células Glandulares atípicas de significado indeterminado (do inglês, <i>Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance</i>)
AM	Amazonas
ASCUS	Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (do inglês, <i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i>)
CAM	Centro de Apoio Multidisciplinar
CC	Cânceres Cervicais
CCU	Câncer de Colo Uterino
CDC	Centros de Controle e Prevenção e Doenças (do inglês, <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CE	Corpos Elementares
CIS	Carcinoma <i>in situ</i>
CR	Corpos Reticulares
CT	<i>Chlamydia trachomatis</i>
DIP	Doença Inflamatória Pélvica
DNA	Ácido Desoxirribonucleico (do inglês, <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
ECDC	Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (do inglês <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
ESF	Estratégia Saúde da Família
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos (do inglês, <i>Food and Drug Administration</i>)
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês, <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HP	Cavalo de potência (do inglês <i>Horse Power</i>)
HPV	Papilomavírus Humano (do inglês <i>Human Papillomavirus</i>)
HSIL	Lesão Intraepitelial escamosa de alto grau (do inglês, <i>High-grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>)
HSV	Herpes vírus simples (do inglês <i>Herpes simplex virus</i>)

HVB	Vírus da Hepatite B (do inglês <i>hepatitis B virus</i>)
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
ISB	Instituto de Saúde e Biotecnologia
IST	Infecções Sexualmente Transmissíveis
ITR	Infecções do Trato Reprodutivo
LCR	Região longa de controle (do inglês, <i>Long Control. Region</i>)
LGV	Linfogranuloma Venéreo
LPS	Lipopolissacarídeos
LSIL	Lesão Intraepitelial escamosa de baixo grau (do inglês, <i>Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>)
MOMP	Gene da membrana externa mitocondrial (do inglês, <i>mitochondrial outer membrane permeabilization</i>)
NAAT	Testes de Amplificação de ácidos nucleicos (do inglês, <i>Nucleic Acid Amplification Test</i>)
NCR	Região não codante (do inglês, <i>Non-coding Region</i>)
NG	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
NIC	Neoplasia intra-epitelial cervical
°C	Graus <i>Celsius</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pará
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase (do inglês <i>Polymarase Chain Reaction</i>)
PV	Papilomavirus
SEMSA	Secretaria Municipal de Saúde
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
TBS	Sistema <i>Bethesda</i> , (do inglês, <i>The Bethesda System</i>)
TP	<i>Treponema pallidum</i>
TV	<i>Trichomonas vaginalis</i>
UFAM	Universidade Federal do Amazonas
URR	Região reguladora a montante (do inglês, <i>Upstream Regulatory Region</i>)

VLP Partículas semelhantes a vírus (do inglês, *Virus-like Particles*)
WHO Organização Mundial da Saúde (do inglês, *World Health Organization*)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 Infecções Sexualmente Transmissíveis	15
2.1.1 Caracterização das Principais Infecções Sexualmente Transmissíveis.....	15
2.1.2 Epidemiologia	18
2.2 Papilomavírus humano e câncer cervical.....	19
2.2.1 Características e história natural do HPV	19
2.2.2 Genoma	21
2.2.3 Classificação e Nomenclatura	22
2.2.4 Epidemiologia da Infecção por HPV	25
2.2.5 Prevenção da Infecção por HPV	26
2.2.6 Diagnóstico	28
2.3 Chlamydia trachomatis	33
2.3.1 Características e Desenvolvimento.....	33
2.3.4 Epidemiologia	37
2.3.5 Prevenção.....	38
2.3.6 Diagnóstico	39
2.4 Infecções sexualmente transmissíveis no Amazonas	41
3 JUSTIFICATIVA	44
4 OBJETIVOS	45
4.1 Objetivo geral	45
4.2 Objetivos específicos	45
5 MATERIAL E MÉTODOS	46
5.1 População e amostra	46
5.1.1 Critérios de inclusão:	47
5.1.2 Critérios de não-inclusão:	47
5.1.3 Critérios de exclusão:	48
5.2 Coleta de dados e amostra	48
5.3 Processamento laboratorial	50
5.3.1 Extração de DNA	50
5.3.2 Verificação da eficiência da extração do DNA e detecção de CT	50
5.3.3 Detecção de HPV	52

5.3.4 Eletroforese	53
5.4 Análise estatística	53
6 RESULTADOS	54
6.1 Caracterização geral da amostra	54
6.2 Diagnóstico Molecular e Caracterização das Mulheres Infectadas por CT	59
6.3 Diagnóstico Molecular e Caracterização das Mulheres Infectadas por HPV ...	61
6.4 Aceitabilidade do dispositivo de autocoleta COARI®.....	64
7 DISCUSSÃO	65
7.1 Caracterização da Amostra.....	66
7.2 Infecção por CT.....	66
7.3 Infecção por HPV	68
7.4 Utilização da Autocoleta para detecção de HPV e CT	70
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
REFERÊNCIAS.....	73
APÊNDICES.....	88
Apêndice 1: Questionário padrão.....	88
Apêndice 2: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	89
ANEXOS	90
Anexo 1: Parecer do CEP	90
Anexo 2: Protocolo de extração de DNA.....	95

1 INTRODUÇÃO

As infecções sexualmente transmissíveis (IST) são uma importante causa de risco à população quanto à saúde pública e morbidade (SMITH; ANGARONE, 2015). Além das manifestações sintomáticas agudas, podem causar infecções assintomáticas que gerarão problemas a longo prazo, tais como infertilidade e Doença Inflamatória Pélvica (DIP) - com graves consequências físicas e psicológicas (WHO, 2012).

Há décadas estuda-se a sinergia entre outras IST e o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e esta associação pode ter sido a responsável pelo crescimento da pandemia de HIV (WASSERHEIT, 1992). A infecção por HIV é facilitada por outros patógenos sexualmente transmissíveis, principalmente quando há comportamento de risco, rompimento do epitélio ou mucosa, recrutamento de células suscetíveis no trato genital, estimulação de células CD4+ resultando no aumento da replicação de HIV (COHEN, 2001; QUINN, 1996; REIS MACHADO *et al.*, 2014; WHO, 2016).

Dentre as IST, o Papilomavírus Humano (HPV) tem sido considerado importante agente causal do câncer cervical (CC) – especialmente os seus tipos de alto risco - e são também considerados potencialmente causadores de câncer de orofaringe, pênis, ânus, vulva (BRUNI *et al.*, 2018).

O desenvolvimento de CC está relacionado também ao número de parceiros sexuais, intercurso sexual desprotegido, história pregressa de outras IST, uso de contraceptivo oral, imunodeficiência e tabagismo (SCHIFFMAN; WENTZENSEN, 2013). O câncer do colo do útero é o terceiro câncer mais comum entre as mulheres em todo o mundo, com uma estimativa 569.847 novos casos e 311.365 mortes em 2018; no Brasil estimou-se 16.298 novos casos com mortalidade de cerca de metade dessa população (8.079 mortes) (IARC, 2018). No Amazonas, para 2020, estimou-se 580 novos casos deste câncer (INCA, 2020).

Uma outra importante IST é a infecção pela *Chlamydia trachomatis* (CT), uma bactéria intracelular obrigatória que infecta os epitélios dos tratos urinário e genital superior, causando corrimento, aderências, salpingite, dor pélvica, e pode ainda estar relacionada ao rompimento prematuro de membranas, aborto espontâneo e parto prematuro, dentre outras situações clínicas adversas. Além de prejuízos sociais e emocionais para as mulheres, é um problema de saúde pública, pois os custos

medicamentosos e hospitalares decorrentes das complicações reprodutivas são altos. Em muitos casos, porém, as infecções são assintomáticas, e as pessoas permanecem como reservatórios silenciosos do patógeno (MISHORI, MCCLASKEY E WINKLERPRINS, 2012; WORKOWSKI, 2015). O grande número de casos subnotificados interfere no diagnóstico precoce, tratamento e prevenção de danos à saúde reprodutiva (SMITH E ANGARONE, 2015; WIESENFELD, 2017).

Os métodos moleculares de diagnóstico de infecção por HPV e CT são bastante úteis, destacando-se o advento da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em 1983, que é cada vez mais aceita pela comunidade médica como opção viável em sua prática (MURALIDHAR, 2015). Esta técnica possibilita a detecção específica de sequências de Ácido desoxirribonucleico (DNA) ou Ácido ribonucleico (RNA) de um ou mais patógenos, permitindo tratamentos mais específicos (MURALIDHAR, 2015; YARBROUGH; BURNHAM, 2016).

Por outro lado, a coleta ginecológica de amostra biológica por um profissional de saúde (como acontece no exame de Papanicolau, por exemplo) demanda tempo, deslocamento, espera e muitas vezes causa vergonha às mulheres, por isso, a autocoleta cérvico-vaginal e o diagnóstico molecular tem sido estudados como estratégia para facilitar o rastreamento de IST (ARIAS *et al.*, 2016).

A autocoleta consiste na introdução de um dispositivo estéril no canal vaginal realizado pela própria mulher com o objetivo de obter a amostra (MARIÑO, 2015). O uso de dispositivos de autocoleta (tais como escovas, *swabs*, tampões, lavados entre outros) aumenta a participação das mulheres e a cobertura do exame em regiões de difícil acesso, e o material biológico obtido é adequado para o diagnóstico molecular de HPV e CT (ARBYN *et al.*, 2018; KNOX *et al.*, 2002)

O isolamento geográfico da população que vive na região Norte, é considerado um dos principais obstáculos ao acesso à saúde (TORRES *et al.*, 2018). Faz-se então necessário avaliar estratégias preventivas primárias e secundárias que podem permitir o controle das IST e suas consequências. Para isso é importante o conhecimento regionalizado da epidemiologia das IST (ROCHA, 2012).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Infecções Sexualmente Transmissíveis

2.1.1 Caracterização das Principais Infecções Sexualmente Transmissíveis

As Infecções do Trato Reprodutivo (ITR) incluem: as IST, as infecções iatrogênicas (ex.: pós-aborto) e as infecções endógenas (ex.: candidíase vulvovaginal e vaginose bacteriana). As IST são causadas por mais de 30 agentes etiológicos (vírus, bactérias, fungos e protozoários), tais como *Neisseria gonorrhoeae* (NG), CT, *Treponema pallidum* (TP), HPV e *Trichomonas vaginalis* (TV) pelo risco de desenvolvimento de graves acometimentos à saúde reprodutiva. São transmitidas por contato sexual e, de forma eventual, por via sanguínea, durante a gestação, parto ou amamentação. Podem apresentar-se sob a forma de síndromes: úlceras genitais, corrimento uretral, corrimento vaginal e DIP. Possuem altas taxas de incidência e prevalência, apresentam complicações mais graves em mulheres, causando ainda culpa, estigma, discriminação e violência, por motivos biológicos, psicológicos, sociais e culturais (BRUNI *et al.*, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015a).

A terminologia IST passa a ser adotada em substituição à expressão Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST), porque destaca a possibilidade de uma pessoa ter e transmitir uma infecção, mesmo sem sinais e sintomas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015a).

As bactérias NG e CT são intracelulares *gram*-negativas que são as causas mais comumente relatadas nos Estados Unidos da América (EUA). A infecção por clamídia é mais prevalente em pessoas com até 24 anos de idade, e é duas vezes mais relatada em mulheres do que em homens. Embora muitas vezes sejam assintomáticas, podem gerar sequelas graves. Esses dois patógenos causam inflamação do colo do útero caracterizada por exsudação endocervical e hemorragia cervical facilmente induzida. Além disso, causam uretrite, disúria prurido uretral e corrimento (CDC, 2015; YARBROUGH; BURNHAM, 2016).

A sífilis, causada pela bactéria *Treponema pallidum* (TP), apresenta-se nos estágios primário, secundário e terciário. A infecção assintomática é conhecida como sífilis latente e pode ser detectada por testes sorológicos. Além disso, o TP pode

migrar para o sistema nervoso central em um estágio de infecção, resultando em neurosífilis (WORKOWSKI E BOLAN; 2015).

A infecção pelo TV pode desencadear desde um estado assintomático até um estado de severa inflamação. Pode apresentar sintomas acentuados com corrimento abundante com odor fétido, amarelo, espumoso e mucopurulento, prurido vulvar ou ainda, dispareunia. A vagina e a cérvix podem estar edemaciadas e eritematosas, com erosão e pontos hemorrágicos, conhecido como aspecto de morango (BRAVO, 2010; MEITES *et al.*, 2015).

O vírus da hepatite B (VHB) é um patógeno sexualmente transmissível causador de infecção hepática potencialmente fatal. É um grande problema de saúde global. Em 2016, estimou-se que 27 milhões de pessoas vivem com o vírus, destas, apenas 10,5% estavam cientes de sua infecção, e 16,7% das pessoas diagnosticadas estavam em tratamento (OMS, 2016). O patógeno sobrevive fora do corpo por pelo menos 7 dias e pode causar infecção se não houver a prevenção primária (FERREIRA, 2000).

A maioria das IST pode estar associada à coinfeção pelo HIV) potencialmente evoluindo para a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) que surgiu entre os anos 1900 e 1920, mas em 1983 o HIV foi identificado como sua causa. Este vírus pertence à família *Retroviridae*, o gênero *Lentivirus*. Esse gênero compreende os dois tipos de HIV (HIV-1 e HIV-2), além de muitos vírus da imunodeficiência simia que naturalmente infectam diferentes espécies de primatas (PEETERS; D'ARC; DELAPORTE, 2014). Pode ser transmitido por via sexual, sanguínea ou vertical. A infecção pelo HIV pode ser dividida em quatro fases clínicas: 1) infecção aguda; 2) fase assintomática, também conhecida como latência clínica; 3) fase sintomática inicial ou precoce; e 4) SIDA. (DAW *et al.*, 2017).

Embora muitas dessas doenças sejam evitáveis e tratáveis, a morbidade e a mortalidade associadas às IST continuam altas. A resistência aos antibióticos está emergindo rapidamente, e a incidência de muitas IST comuns está aumentando pela primeira vez em uma década. No entanto, novas técnicas de diagnóstico molecular e a possibilidade de terapêuticas patógeno-específicas contribuíram para um diagnóstico mais rápido e tratamento eficaz (YARBROUGH; BURNHAM, 2016). Um resumo das doenças comuns descritas pode ser observado na tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas e recomendações de triagem para IST comuns

Doença	Sintomas	Triagem	Teste ideal
Clamídia e Gonorreia	Inflamação Cervical, disúria, prurido e corrimento	Mulheres até 25 anos, anualmente, homens homossexuais em áreas com alta prevalência, anualmente.	Amplificação de Ácidos Nucleicos e Cultura
Sífilis	Primária: ulceração sem dor nos genitais, reto ou boca; Secundária: erupção cutânea, feridas semelhantes a verrugas, sintomas sistêmicos; Latente: Assintomática; Terciária: Danos aos órgãos e Sistema Nervoso Central	Nenhuma triagem de rotina. Primeira consulta pré natal; Homens homossexuais: anualmente	Testes sorológicos
Alterações citológicas por HPV	Geralmente assintomática e autolimitada; subtipos de alto risco ligados a neoplasias cervicais e retais	Mulheres: Começam o rastreio aos 21 anos de idade	Citologia Cervical por Papanicolau e Amplificação de Ácidos Nucleicos
Tricomoníase	Assintomático, pode ter corrimento amarelo difuso e irritação vulvar	Sem rotina de triagem	Amplificação de Ácidos Nucleicos
Hepatite B	Dor abdominal, mal-estar, icterícia e urina escura	Nenhuma triagem de rotina; gestantes: primeira consulta pré-natal; Homens Homossexuais em risco aumentado	HBsAg
SIDA	Aguda: doença semelhante à gripe; crônica: AIDS, infecções oportunistas	Todas as pessoas com idades entre 13 e 64 anos: triagem única usando a abordagem de não participação; gestantes: primeira consulta pré-natal;	Teste de anticorpo / antígeno de quarta geração

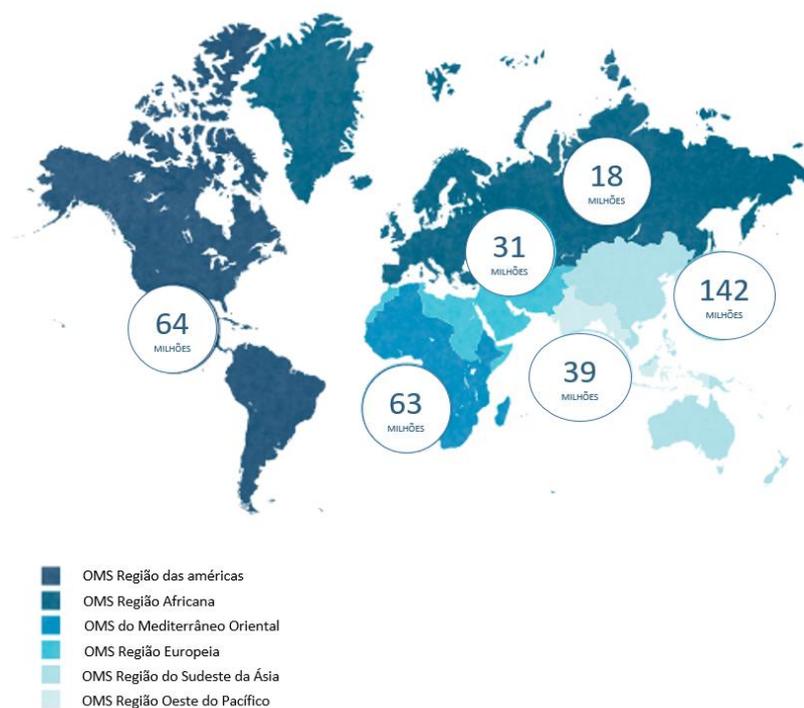
Fonte: Adaptado de YARBROUGH E BURNHAM, 2016.

2.1.2 Epidemiologia

Mais de um milhão de pessoas adquirem IST diariamente. A cada ano, estima-se que 357 milhões de pessoas adquirem uma das IST curáveis: gonorreia (78 milhões), clamídia (131 milhões), sífilis (6 milhões) e tricomoníase (142 milhões). Da mesma forma, calcula-se que mais de 291 milhões de mulheres estejam infectadas pelo HPV (WHO, 2016).

A infecção pelo HPV causa 530.000 casos de câncer de colo uterino (CCU) e 264.000 mortes por essa doença/ano. Além disso, a sífilis na gravidez causa aproximadamente 300.000 mortes fetais e neonatais/ ano e coloca 215.000 recém-nascidos (RN) sob o risco de morte prematura, baixo peso ao nascimento ou sífilis congênita. Outro fator preocupante é o rápido aumento, nos últimos anos, da resistência da *N. gonorrhoeae* aos antibióticos, reduzindo as opções de tratamento (NEWMAN *et al.*, 2015; WHO, 2016).

Figura 1 - Distribuição mundial da incidência de IST curáveis (gonorreia, clamídia, sífilis e tricomoníase) por região



Fonte: Adaptado de WHO, 2016; NEWMAN *et al.*, 2015.

Estimativas robustas de dados de prevalência e incidência de ITS são importantes para projetar, implementar e avaliar intervenções de IST e para justificar o financiamento de programas e pesquisas para desenvolver ferramentas aprimoradas, como terapias mais eficazes, diagnósticos no local de atendimento, vacinas e microbicidas apropriados para uso global (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015b; NEWMAN *et al.*, 2015).

No Brasil, um estudo publicado pelo MS em 2008, “Prevalências e frequências relativas de Doenças Sexualmente Transmissíveis em populações selecionadas de seis capitais brasileiras, 2005” apontou que a prevalência de IST bacterianas foi de 14,4%, e a das virais, 41,9%. Os resultados mostraram que a prevalência da infecção pelo HPV é elevada e afeta fundamentalmente os adolescentes e jovens, sugerindo que a infecção produz-se em geral em idade mais precoce, no início das relações sexuais. As maiores taxas de infecção gonocócica e por clamídia foram observadas nas pessoas mais jovens (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015b).

Em 2017, foram notificados no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) 119.800 casos de sífilis adquirida (taxa de detecção de 58,1 casos/100 mil habitantes); 49.013 casos de sífilis em gestantes (taxa de detecção de 17,2/1.000 nascidos vivos); 24.666 casos de sífilis congênita (taxa de incidência de 8,6/1.000 nascidos vivos); e 206 óbitos por sífilis congênita (taxa de mortalidade de 7,2/100 mil nascidos vivos) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a).

No Brasil, dados do SINAN entre 2008 e 2018, observou-se que a taxa de detecção de AIDS em homens apresentou aumento entre 2007 e 2011 (24,8 para 28,3 casos/100.000 habitantes). Essa taxa se manteve estável até 2013, quando voltou a cair. Em 2017, a detecção de AIDS entre homens foi de 26,0 casos a cada 100.000 habitantes. Entre as mulheres, observou-se tendência de queda dessa taxa entre estes anos, que passou de 15,8 casos/100 mil habitantes em 2007, para 11,1 em 2017, representando uma redução de 30% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b).

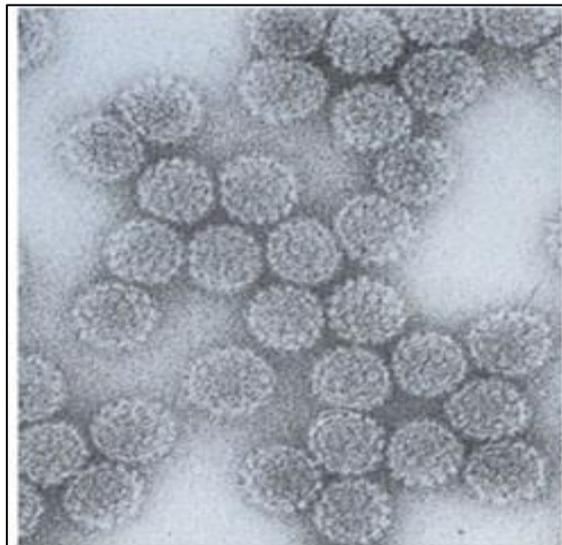
2.2 Papilomavírus humano e câncer cervical

2.2.1 Características e história natural do HPV

Os papilomavírus (PV) evoluíram ao longo de milhões de anos para se propagar em uma variedade de espécies animais diferentes, incluindo seres humanos.

Uma característica típica dos PV que evoluíram conjuntamente com seus hospedeiros são partículas virais completas (vírions) na superfície do epitélio infectado, mesmo que a infecção seja inaparente. No entanto, vários tipos de papilomavírus desenvolveram estratégias de imunoevolução que lhes permitem causar papilomas visíveis persistentes (DOORBAR *et al.*, 2015). Os PV são pequenos vírus DNA (50-55nm) pertencentes à família *Papoviridae* – gênero *Papillomavirus*. Trata-se de vírus não envelopado, com simetria icosaédrica. Apresenta um genoma de aproximadamente 8.000 pares de base (8Kb) de DNA dupla fita e circular. Apesar do tamanho pequeno, sua biologia molecular é bastante complexa (LETO *et al.*, 2011).

Figura 2 - Eletromicrografia de partículas de Papilomavírus negativamente coradas



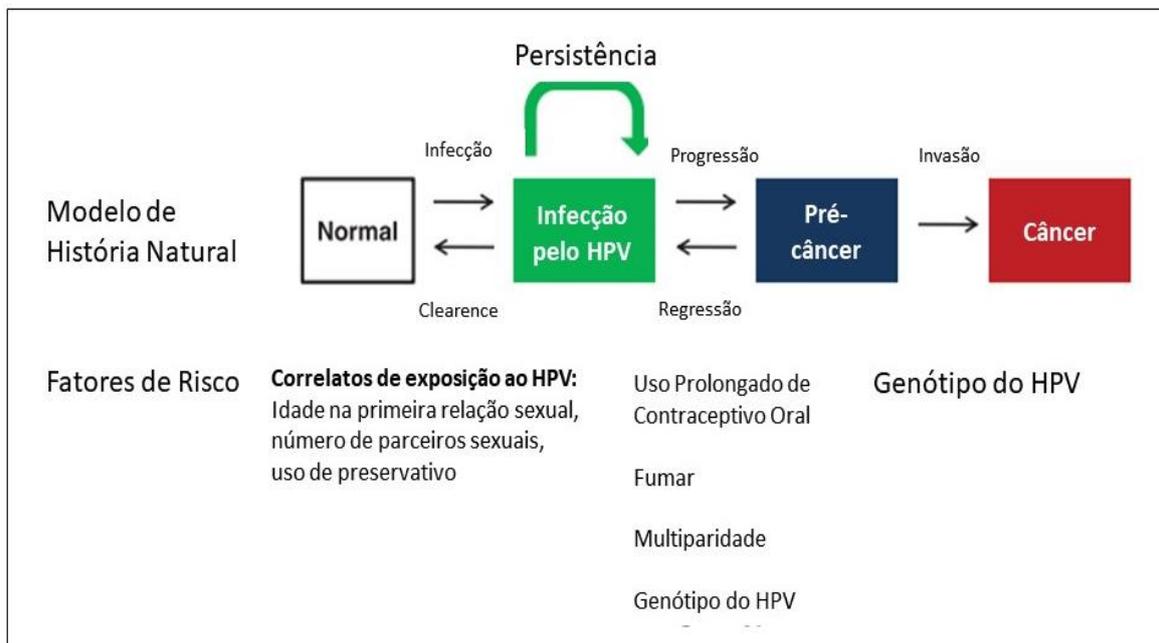
Fonte: DOORBAR *et al.*, 2015.

Todos os tipos de HPV podem infectar e causar doença em qualquer local do epitélio escamoso estratificado, epitélio glandular, e epitélio cilíndrico simples, seja ele queratinizado (pele) ou não (mucosa) dependendo do seu tipo e afinidade (LONGWORTH E LAIMINS, 2004). Por exemplo: o HPV-1 é um tipo cutâneo com elevada taxa de replicação em epitélio queratinizado da região palmo-plantar. O HPV 16 é um tipo mucoso, com preferência por áreas genitais, e o HPV 11, também mucoso, se replica no epitélio genital e laríngeo. Eles são frequentemente encontrados nos folículos pilosos, em lesões benignas (verrugas do tipo: vulgar, plantar, plana, filiforme, pigmentada) e lesões pré-malignas (epidermodisplasia verruciforme) e malignas (como neoplasia intraepitelial e câncer de células escamosas

da área anogenital e trato respiratório). Vale ressaltar que a sua classificação por tropismo não é a mais adequada, pois tipos genitais de HPV podem ser detectados na pele e o contrário também é possível (LETO *et al.*, 2011; STERLING, 2016).

O risco de desenvolvimento de CC inclui: idade da iniciação sexual, número de parceiros sexuais e uso de preservativo durante o intercuro sexual, uso prolongado de contraceptivo oral, tabagismo, número de gestações e o desenvolvimento de CC depende além desses fatores, o genótipo do HPV (RIBEIRO *et al.*, 2015).

Figura 3 - História Natural da Infecção por HPV ao desenvolvimento de CC

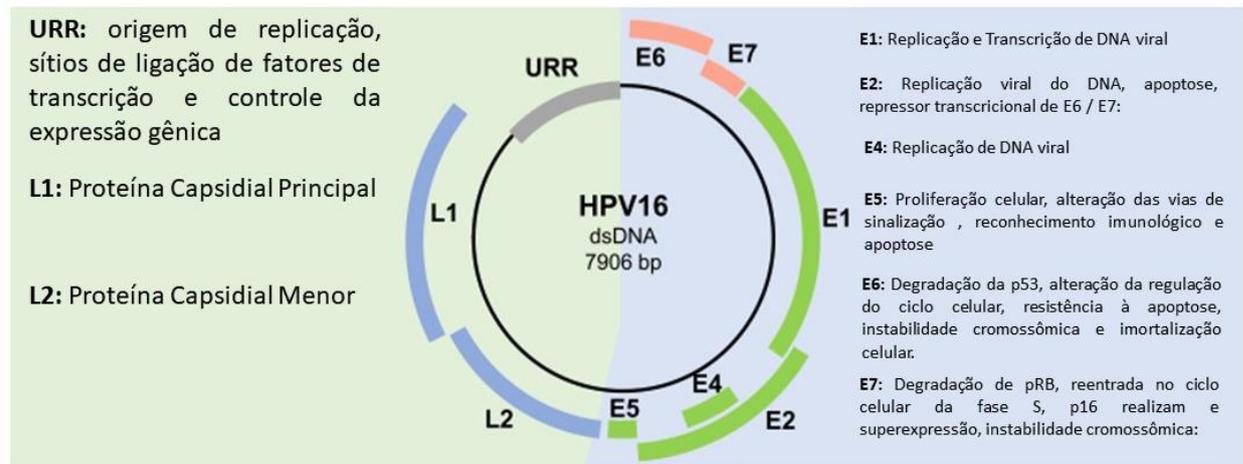


Fonte: Adaptado de Schiffman e Wentzensen, 2013.

2.2.2 Genoma

Podemos ilustrar a estrutura genômica do HPV através do HPV 16, pois compreende os oito genes que são necessários para diferentes estágios do ciclo de vida do vírus (BRAVO E FÉLEZ-SÁNCHEZ, 2015) (figura 4).

Figura 4 - Estrutura genômica do HPV 16 e proteínas virais



Fonte: Adaptado de SANJOSÉ, BROTONS E PAVÓN, 2018.

O genoma do HPV tem estruturalmente uma cadeia circular de aproximadamente 8.000 pares de base e tem três regiões principais: (i) A região precoce (E) codifica genes que são necessários para o ciclo viral e com um papel importante na transformação celular (E1, E2, E4, E5, E6 e E7). (ii) A região tardia (L) codifica as proteínas capsídicas L1 e L2. (iii) A Região Longa de Controle (LCR) ou NCR (*non-coding region*) ou URR (*upstream regulatory region*), é uma região não codificadora contendo os sítios de origem de replicação e de ligação ao fator de transcrição que contribuem para regular a replicação do DNA controlando a transcrição viral. Os complexos protéicos E6 e E7, juntamente com a expressão de E1, E2, E4 e E5, são essenciais para a replicação do genoma viral e a síntese e liberação de gene viral, mas também desempenham um papel fundamental na transformação celular. As variações ocorrem conforme o seu tipo; por exemplo, o HPV 16, que possui alto risco oncogênico, expressa em altas concentrações proteínas na região E6 e como consequência, várias vias de sinalização são ativadas causando danos irreparáveis durante a proliferação celular. Ao mesmo tempo, tipos de HPV que expressam em menor quantidade a proteína E6 (como por exemplo, os tipos de baixo risco oncogênico como HPV 6 e 11), desencadeiam apenas lesões benignas no epitélio (Chen, 2015; Doorbar *et al.*, 2015; Sanjosé, Brotons e Pavón, 2018).

2.2.3 Classificação e Nomenclatura

Os PV isolados são classicamente conhecidos por “tipos” e têm sido estudados criteriosamente em mamíferos, pássaros e em alguns casos em animais de

experimentação. A família *Papillomaviridae* é dividida em 16 gêneros (alfa, beta, gama, delta, epsilon, zeta, eta, theta, iota, kappa, lambda, mu, nu, xi, omikron, pi) e os Papilomavirus Humanos estão distribuídos em cinco gêneros: alfa (com 15 espécies), beta (5 espécies), gama (5 espécies), mu (2 espécies) e nu (1 espécie); e cada espécie pode apresentar vários genótipos virais e isso influencia na relação com o desenvolvimento de doenças características (figura 5) (DE VILLIERS *et al.*, 2004; DOORBAR *et al.*, 2015).

O HPV pode ser classificado de acordo com seu potencial oncogênico: Alto risco (HPV 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59), associados à CC, anal, vaginal, vulvar, peniano, orofaríngeo e lesões precursoras; Baixo Risco (HPV 6,11), associados a verrugas genitais e papilomatose respiratória recorrente; Provável Carcinogênico (HPV 68), associado a CC; Possivelmente carcinogênico (HPV 5 e 8), ligados a carcinoma de células escamosas em pacientes acometidos por epidermodisplasia verruciforme e, possivelmente carcinogênico (HPV 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85 e 97), relacionadas a casos ainda indefinidos. (DOORBAR *et al.*, 2015; INTERNATIONAL AGENCY FOR CANCER RESEARCH, 2012; LETO *et al.*, 2011).

2.2.4 Epidemiologia da Infecção por HPV

A infecção pelo HPV é uma causa bem estabelecida de câncer do colo do útero e há evidências crescentes de que o HPV é um fator relevante em outros cânceres anogenitais (ânus, vulva, vagina e pênis) e cânceres de cabeça e pescoço. Os tipos 16 e 18 do HPV são responsáveis por cerca de 70% de todos os casos CC em todo o mundo (BRUNI *et al.*, 2018; OPAS/MS, 2019). A infecção destaca-se alcançando a prevalência mundial de 11,7% (baseado em metanálise de resultados positivos de 1.016.719 mulheres ao redor do mundo) (BRUNI *et al.*, 2010; FORMAN *et al.*, 2012).

No Brasil, resultados parciais de um estudo multicêntrico com diagnóstico realizado por PCR encontraram a prevalência de HPV entre homens e mulheres (n = 2.669) em 54,6%, sendo o HPV de alto risco presente em 38,4% dos participantes. Na capital do Amazonas, a prevalência de HPV foi de 50,3% (n = 277), sendo que 33,9% apresentavam HPV de alto risco (ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO, 2017).

No estado do Pará, região norte do Brasil, Tamegão-Lopes *et al.*, 2014, encontraram prevalência de HPV-16 em mulheres (n=143) com citologia anormal em 14,0% através de PCR, sugerindo a necessidade de acompanhamento contínuo a fim de verificar a persistência da infecção e o diagnóstico precoce do CCU.

Um estudo realizado em Manaus-AM, utilizando PCR, apontou alta prevalência de infecção por HPV (31,1%) e diferentes genótipos de alto risco em mulheres com HIV, sendo os mais comuns o HPV-52, HPV-16 e HPV-45. Este mesmo estudo encontrou HSIL em 50,0% das mulheres com HPV-16 (TEIXEIRA *et al.*, 2018).

Na zona urbana do município de Coari-AM, um estudo com 361 mulheres sexualmente ativas com idade acima de 18 anos detectou a presença de HPV através da técnica de PCR em 105 mulheres (29,1%), e os tipos mais frequentes foram HPV 16 (58,1%) e HPV 58 (20%). No entanto, foram encontrados mais de 13 tipos de HPV, demonstrando que há uma alta diversidade genotípica de HPV em mulheres dessa região (ROCHA *et al.*, 2013).

Na zona rural do município de Coari-AM, um estudo com 412 mulheres ribeirinhas utilizando dispositivo de autocoleta e análises por PCR encontrou a

prevalência de HPV de 19,1% (n = 79); 1,4% (n = 16) foram positivos para HPV de alto risco (TORRES *et al.*, 2018).

2.2.5 Prevenção da Infecção por HPV

Uma das melhores formas de prevenção é a vacinação, assumindo uma eficácia de 95% contra infecções por HPV16 e HPV18 (BURGER *et al.*, 2017). Utilizando um modelo matemático, BURGER *et al.* (2017) estimaram os benefícios diretos da vacinação demonstrando redução no risco de CC ao longo da vida: a redução direta entre mulheres vacinadas aos 9 anos foi de 55%, enquanto que as chances de redução do risco entre mulheres vacinadas aos 45 anos foi de apenas 6%.

Durante a última década, vários países de alta renda, incluindo a Austrália (onde a vacina é administrada a meninas e meninos entre 12 e 13 anos) e o Reino Unido (onde garotas entre 12 e 13 anos de idade são vacinadas), rapidamente alcançaram alta adesão da vacina contra o HPV. Esses países, por meio de seus abrangentes sistemas nacionais de atenção à saúde, estabeleceram programas de rastreamento do CCU e monitoram a vigilância das anomalias cervicais (HAWES, 2018).

O CC pode ser evitado pela prevenção primária e secundária. A prevenção primária refere-se à vacinação, e a secundária refere-se à detecção precoce de lesões pré-cancerosas que podem ser alcançadas pelo diagnóstico precoce e a triagem (HOSTE, VOSSAERT E POPPE, 2013). No aspecto de prevenção primária há três tipos de vacina atualmente no mercado: a bivalente, a quadrivalente e a nonavalente, compostas por partículas semelhantes a vírus (VLP), capazes de induzir a formação de anticorpos neutralizantes em títulos altos, preparadas pela técnica de DNA recombinante, que cria a proteína L1, parte integrante do capsídeo do HPV (HULL *et al.*, 2014; MARKOWITZ *et al.*, 2014; CDC, 2015).

A vacina bivalente Cervarix®, fabricada pelo laboratório *GlaxoSmithKline* (GSK) contém VLP semelhantes aos HPV tipos 16 e 18, produzidos por meio da técnica de DNA recombinante em células de inseto. Essa vacina é indicada para indivíduos do gênero feminino, com idade entre 10 e 25 anos. Deve ser administrada com esquemas de intervalos de 0, 1 e 6 meses. A vacina Gardasil® quadrivalente é fabricada pelo laboratório Merck Sharp & Dhome (MSD) e protege contra HPV tipos 6, 11, 16 e 18. A mesma confere proteção contra a infecção persistente pelo HPV,

lesões cervicais precursoras de câncer, lesões vaginais e vulvares precursoras de câncer e verrugas genitais causadas pelos HPV entre mulheres de 16 a 26 anos que não tenham sido previamente expostas pelos respectivos tipos de HPV (GROSS, 2014; LUOSTARINEN *et al.*, 2018; SASLOW *et al.*, 2020).

Em dezembro de 2014, a agência de administração e controle de alimentos e medicamentos (FDA do inglês, *Food and Drug Administration*) nos EUA, aprovou o licenciamento de uma nova vacina nonavalente Gardasil-9® também fabricada pelo laboratório MSD, alvo dos genótipos HPV 6/11/16/18, bem como 31/33/45/52/58. A aprovação dessa vacina foi baseada em dados de estudos de mais de 14.000 mulheres, que demonstraram redução em lesões genitais de alto grau quando comparadas as que foram imunizadas com a vacina quadrivalente. Atualmente, o Comitê Consultivo em Práticas de Imunizações (ACIP, do inglês *Advisory Committee on Immunization Practices*) recomenda que todas as meninas e os meninos recebem a vacina contra o HPV aos 11 anos. A vacinação pode ser iniciada aos 9 anos e é recomendada para pacientes do sexo feminino entre 13 e 26 anos e pacientes do sexo masculino entre 13 e 22 anos, e até 26 anos para homossexuais masculinos. Todas as vacinas contra o HPV são administradas como uma série de 3 doses de injeções por via intramuscular durante um período de 6 meses, com a segunda dose entre 1-2 meses e a terceira, 6 meses após a primeira dose (PETROSKY *et al.*, 2015; WORKOWSKI; BOLAN; CDC, 2015; WHO, 2017).

No Brasil, o estado do Amazonas, no ano de 2013, foi o primeiro estado brasileiro a fornecer gratuitamente a vacina contra o HPV, antes de ser disponibilizada no calendário nacional de vacinação (MAGALHÃES; NEVES; SOUZA FILHO, 2018). Em março do ano seguinte, o Brasil introduziu a imunização ao HPV para meninas entre 9 e 13 anos a partir do Sistema Único de Saúde (SUS), alcançando 3 milhões de vacinas em menos de 3 meses (BAKER *et al.*, 2015).

Apesar de todos os avanços, o pleno potencial de saúde pública da vacinação contra o HPV ainda não foi realizado. A doença relacionada ao HPV continua sendo uma fonte significativa de morbidade e mortalidade em países desenvolvidos e em desenvolvimento, ressaltando a necessidade de programas de vacinação contra o HPV com alta cobertura populacional. A vacinação, contudo, não exclui as ações de prevenção e de detecção precoce pelo rastreamento, que busca lesões precursoras e câncer em mulheres sem sintomas (GARLAND *et al.*, 2016).

2.2.6 Diagnóstico

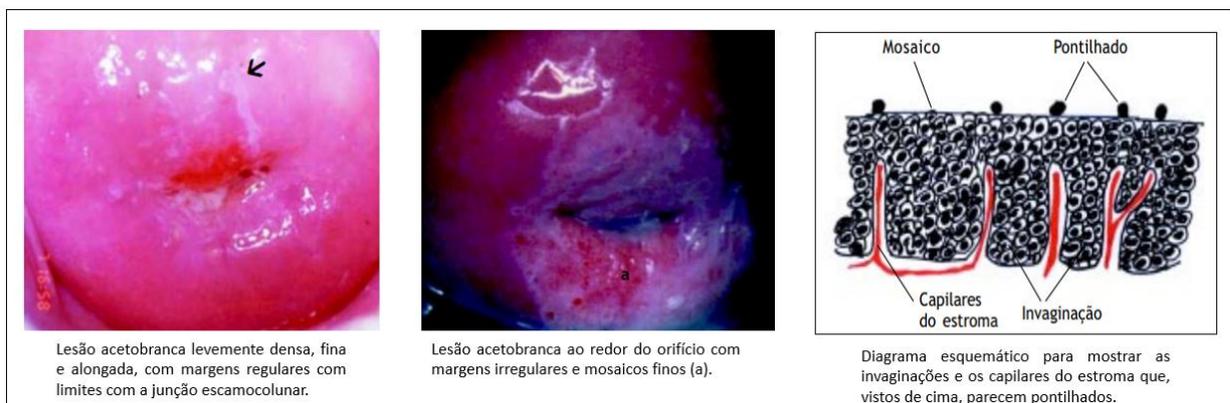
Os achados do exame físico consistentes com o HPV incluem qualquer verruga ou lesões semelhantes. As verrugas podem ocorrer nas áreas da pele, do colo do útero, da vagina, do ânus e da orofaringe (Figura 6). A maioria é benigna, mas qualquer suspeita de malignidade deve levar a uma avaliação mais criteriosa. Na colposcopia, achados cervicais comuns incluem alterações acetobranças, pontuações, mosaicismo e vasos anormais (Figura 7) (HATHAWAY, 2012).

Figura 6 - Manifestações clínicas do HPV em locais diversos



Fonte: STERLING, 2016; ALVES, 2013; HPV – *Pedipedia* (Enciclopédia Pediátrica Online).

Figura 7 - Alterações cervicais comumente encontradas em infecções por HPV



Fonte: Adaptado de SELLORS E SANKARANARAYANAN, 2004.

Com base em observações feitas a partir de alterações epiteliais atípicas não invasivas identificadas em amostras cervicais adjacentes às neoplasias invasivas e o

conceito de carcinoma *in situ* (CIS) foi introduzido para indicar as lesões em que haviam ocupação total da espessura do epitélio, surgiu o termo neoplasia intraepitelial cervical (NIC) para indicar uma ampla gama de atipia celular limitada ao epitélio (Sellors & Sankaranarayanan, 2004). Em 1988, o Instituto Nacional do Câncer dos EUA realizou um simpósio para propor um novo esquema de registro dos resultados da citologia cervical, em sequência, um segundo simpósio realizado em 1991, elaborou o Sistema *Bethesda* (TBS) e este sistema foi reavaliado em 2001 (quadro 1) (NAYAR E WILBUR, 2017).

Quadro 1 - Correlação entre displasia/carcinoma *in situ*, neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e terminologia TBS

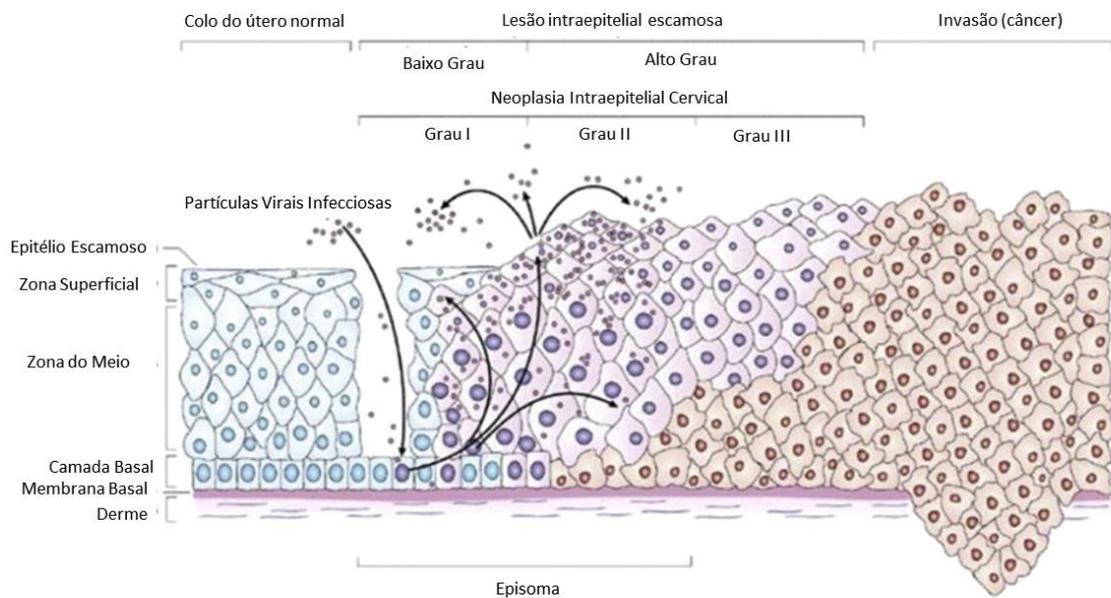
Terminologia da displasia	Terminologia original da NIC	Terminologia modificada da NIC (modificada em 1990)	Terminologia do Sistema Bethesda (2001) utilizada no Brasil
Normal	Normal	Normal	Dentro dos limites de normalidade Alterações celulares benignas (infecção ou reparação) ASCUS = Células escamosas atípicas de significado indeterminado AGUS = Células glandulares atípicas de significado indeterminado
Atipia	Atipia colocítica, condiloma plano, sem alterações epiteliais	NIC de baixo grau	LSIL = Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
Displasia leve	NIC I	NIC de baixo grau	LSIL = Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
Displasia moderada	NIC II	NIC de alto grau	HSIL = Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
Displasia grave	NIC III	NIC de alto grau	HSIL = Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
Carcinoma in situ	NIC III	NIC de alto grau	HSIL = Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
Carcinoma invasivo	Carcinoma Invasivo	Carcinoma Invasivo	Carcinoma Invasivo

Fonte: Nayar e Wilbur, 2017; Sellors & Sankaranarayanan, 2004b; Solomon *et al.*, 2002.

A nomenclatura brasileira utilizada para laudos citopatológicos tem sofrido constantes alterações. A adoção TBS, ainda que adaptado ao Brasil, facilita a comparação de resultados nacionais com os encontrados em publicações estrangeiras. Sabe-se, no entanto, que essas mudanças ocorrem de forma gradual e dependem da adoção da nova terminologia na rotina diária dos profissionais de saúde, fonte de alimentação de conhecimento para a mídia escrita ou falada e para a população em geral (INCA, 2012). A nomenclatura dos exames citopatológicos utilizada no Brasil foi baseada no TBS (2001) e, para os exames histopatológicos, é utilizada a nomenclatura NIC. As nomenclaturas de *Papanicolaou*, que utilizam classes numéricas, e da OMS, que usam o termo displasia, não devem ser mais usadas, pois diferenciam indevidamente graus de doença pré-invasiva (INCA, 2012, 2016).

As neoplasias invasivas do colo uterino são em geral precedidas por uma longa fase de doença pré-invasiva. Os principais passos para a carcinogênese cervical incluem: (i) infecção metaplástica epitelial na zona cervical por um ou mais tipo de HPV de alto risco, (ii) persistência viral, ao invés da ocorrência da *clearance*, (iii) progressão clonal e persistência do epitélio cervical infectado (pré-câncer) e (iv) invasão (câncer). Vale ressaltar que a maioria das mulheres com infecção não desenvolve câncer. A taxa de pico de infecção por HPV é observada em mulheres com menos de 25 anos de idade com um declínio aos 30-35 anos. (MOSCICKI *et al.*, 2012; RIBEIRO *et al.*, 2015).

Figura 8 - Representação esquemática da infecção pelo HPV na mucosa cervical e suas diferentes lesões intraepiteliais escamosas em potencial



Fonte: Adaptado de SANJOSÉ; BROTONS; PAVÓN, 2018

A metodologia diagnóstica preconizada pelo Ministério da Saúde no Brasil é o exame citopatológico, onde as células coletadas são dispostas em uma lâmina de vidro e fixadas com etanol a 95% que é o fixador de rotina devido a sua eficiência, seu baixo custo e ausência de toxicidade ou *sprays* de álcool isopropílico e glicol, que facilitam o transporte das amostras quando são obtidas à distância. O intervalo entre os exames deve ser de três anos, após dois exames consecutivos com resultado normal (INCA, 2016).

O estabelecimento do HPV como agente etiológico do CCU e a sua diversidade genotípica juntamente com a ocorrência de exames citopatológicos falso-negativos e lâminas insatisfatórias promoveu nas duas últimas décadas o desenvolvimento de diversas metodologias, **visando** a melhora da qualidade, e, conseqüentemente da sensibilidade do teste como a citologia em base líquida. Esta técnica pode ainda prover uma testagem adicional para detecção de HPV no líquido remanescente apresentando vantagens logísticas e operacionais (INCA, 2016; RIBEIRO et al., 2015)

Testes moleculares para detecção de HPV estão sendo estudados como forma de rastreio e desde a última década vem demonstrando maior sensibilidade do que o exame citopatológico (INCA, 2016; KETELAARS *et al.*, 2018)

A PCR revolucionou a maneira do DNA e do RNA serem analisados. A técnica pode amplificar qualquer sequência nucleotídica de forma seletiva (a partir de iniciadores ou *primers*) e é toda realizada em um tubo de ensaio. A detecção direta do DNA do patógeno torna a PCR conveniente e rápida. Iniciando a partir de um genoma inteiro, a PCR permite a amplificação do DNA de uma região específica, selecionada pelo pesquisador. Pelo seu poder de amplificar grandes quantidades de ácidos nucleicos, a PCR é notavelmente sensível: tem potencial para detecção de níveis muito baixos de carga viral em células e tecidos. (ALBERTS *et al.*, 2017).

O método de PCR é altamente sensível à detecção de vários genótipos de HPV em amostras obtidas por autocoleta e é particularmente importante para o rastreio em países em desenvolvimento (RADIĆ *et al.*, 2018). Na técnica de autocoleta, a própria mulher introduz o dispositivo (geralmente uma escova) no seu canal vaginal para obtenção da amostra biológica, dispensando um ambiente clínico e um profissional para a coleta. Apesar da necessidade de padronização, tem potencial para se tornar uma valiosa ferramenta para grupos economicamente vulneráveis em locais com acesso remoto (BALOCH *et al.*, 2016; ZHAO *et al.*, 2019).

Uma metanálise envolvendo o rastreio de HPV de alto risco e diagnóstico por PCR demonstrou que amostras autocoletadas e amostras feitas por profissionais médicos foram igualmente precisas e a oferta de kits de autocoleta aumenta a adesão de mulheres com menos recursos (ARBYN *et al.*, 2018).

Programas de triagem através do exame Papanicolau são difíceis de replicar em muitos países subdesenvolvidos. Isso dificulta o diagnóstico precoce e o atendimento de pacientes com câncer do colo do útero e contribui para sua alta mortalidade nesses países. As amostras autocoletadas têm a vantagem de permitir a participação de mulheres que por várias razões culturais e religiosas relutariam em ir à clínica se expor para um profissional (AJENIFUJA *et al.*, 2018).

Em estudo realizado na Holanda, as mulheres avaliaram a autocoleta como “conveniente” (97,1%), “amigável” (98,5%) e 62,8% preferiram esta prática do que amostra coletada por profissionais. Além disso, a comparação dos resultados para

HPV de alto risco foi de 8,0% para amostras coletadas por médicos e 10,0% para a autocoleta (KETELAARS *et al.*, 2018).

As amostras autocoletadas submetidas ao exame de PCR para HPV tem demonstrado sensibilidade para a detecção de genótipos de baixo e alto grau oncogênico, sendo equivalente e vantajoso quando comparado a métodos mais tradicionais (BELINSON *et al.*, 2012; HAGUENOER *et al.*, 2014; TORRES *et al.*, 2018).

2.3 *Chlamydia trachomatis*

2.3.1 Características e Desenvolvimento

Na década de 1930, semelhanças biológicas e antigênicas entre os agentes causadores de pneumonia por psitacose, tracoma e LGV foram observadas. Surgiu então, uma variedade de nomes na literatura para descrever os agentes, aumentando a confusão sobre sua classificação. O maior avanço foi o “isolamento” do agente do tracoma em 1957, abrindo portas para estudos filogenéticos detalhados sobre CT e em 1960 foi reconhecida como a mais nova bactéria (CLARKE, 2011) .

O genoma é formado por um cromossomo circular com 1.042.519 pb e um plasmídeo com 7.493 pb. Há cerca de 7 a 10 cópias do plasmídeo por bactéria. O genoma codifica aproximadamente 875 proteínas das quais 78 são exclusivas de *C. trachomatis* e está disponível no banco de dados de nucleotídeos *Gen Bank* (“*Chlamydia trachomatis* (ID 471) - Genome - NCBI”; STEPHENS *et al.*, 1998). Raros achados de CT sem plasmídeo já foram descritos, demonstrando que este não é essencial para a existência do microrganismo (FARENCENA *et al.*, 1997; WANG *et al.*, 2013).

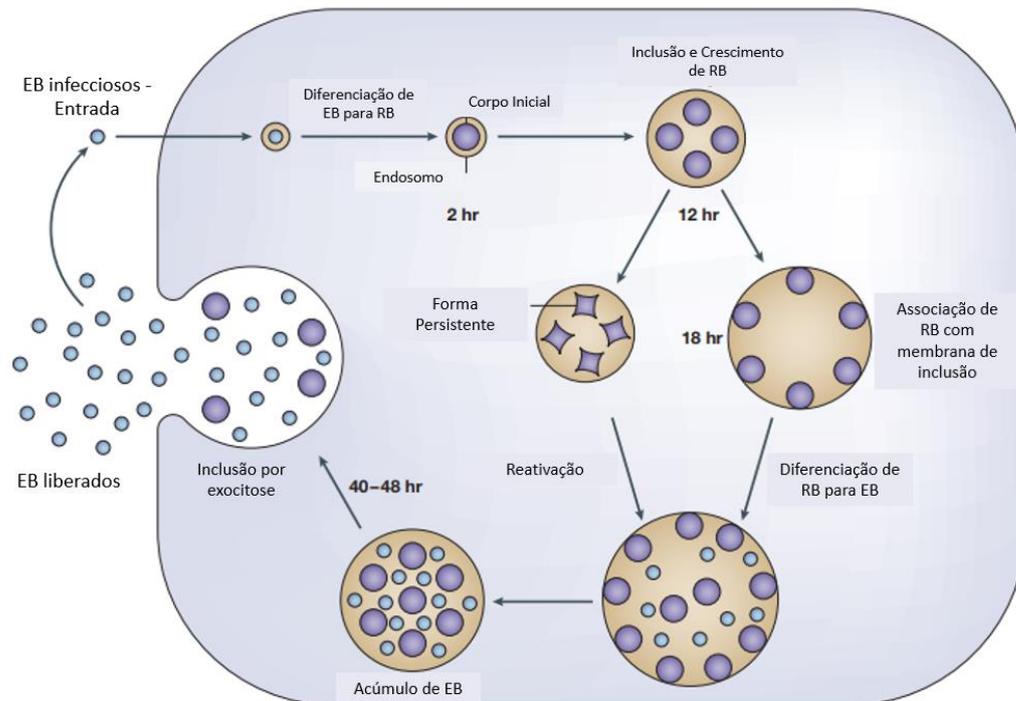
Já foram identificados 19 sorotipos de CT. Os sorotipos A, B, Ba e C infectam principalmente a conjuntiva e estão associados com tracoma; os sorotipos D, Da, E, F, G, Ga, H, I, Ia, J e K são predominantemente isolados do trato urogenital e estão associados com uretrite, cervicite, endometrite, salpingite, perihepatite, dentre outras patologias; os sorotipos L1, L2, L2a e L3 podem ser encontrados em linfonodos inguinais e estão relacionados com o linfogranuloma venéreo (LGV). Os sorotipos do grupo L são mais invasivos que os do grupo D-K, afetando camadas mais profundas

de tecido conjuntivo, sendo capazes de disseminar-se para os linfonodos locais regionais (BEBEAR; BARBEYRAC, 2009; FERREIRA; MORAES, 2007; THOMSON *et al.*, 2008).

São bactérias *gram*-negativas, imóveis, cercadas por uma parede celular rígida de lipopolissacarídeos (LPS) com duas fases de reprodução: uma fase intracelular de corpos reticulares (CR) não infecciosos e uma fase extracelular de corpos elementares (CE) infecciosos. Elas podem persistir em células hospedeiras em um estado viável, mas negativo em cultura. A reinfecção é bastante comum, sugerindo que a imunidade natural à bactéria é limitada (BACHMANN; POLKINGHORNE; TIMMS, 2014; ELWELL; MIRRASHIDI; ENGEL, 2016; PAAVONEN, 2012; ZIKLO *et al.*, 2016) .

O ciclo de desenvolvimento bifásico (figura 9) é único entre as bactérias intracelulares obrigatórias. Consiste na conversão de CE em CR, seguida pela divisão e transformação dos CR de volta aos CE. As partículas CE infecciosas, porém metabolicamente inativas entram nas células hospedeiras através de ligações específicas que induzem a internalização do patógeno (ELWELL; MIRRASHIDI; ENGEL, 2016).

Figura 9 – Ciclo de desenvolvimento da CT



Fonte: Adaptado de BRUNHAM E REY-LADINO (2005).

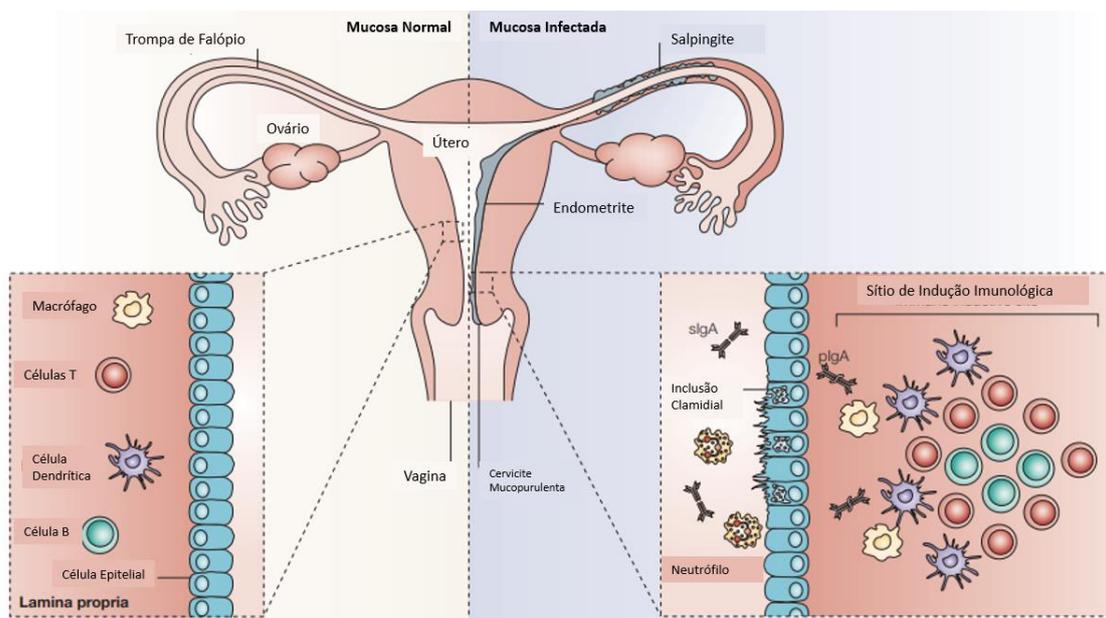
Microscopicamente, os vacúolos contendo CE internalizados aparecem como corpos de inclusão típicos que podem ser prontamente corados com iodo devido ao seu alto teor de glicogênio. Neste ponto, uma reação inflamatória típica de clamídia no hospedeiro infectado é iniciada com uretrite, cervicite mucopurulenta, endometrite, salpingite, e inflamações próximas ao fígado e apêndice, provavelmente provocada pelo LPS bacteriano, semelhante à resposta celular à endotoxinas (PAAVONEN, 2012; ZIKLO *et al.*, 2016).

Dentro da célula, os CE se diferenciam em CR não infecciosos e começam a se replicar. Na presença de *interferon-γ*, CE não replicantes podem persistir dentro das células, e quando os níveis de *interferon-γ* diminuem, voltam a ser CR. O ciclo de desenvolvimento intracelular dura cerca de 40-72 horas. Estes CE infecciosos são libertados da célula hospedeira por lise celular. CE podem sobreviver no ambiente extracelular e são considerados agentes infecciosos. Após a lise das células hospedeiras infectadas, as células epiteliais da mucosa sofrem necrose. Os granulócitos e linfócitos migram dos vasos sanguíneos para esse epitélio necrótico e

ulceroso, que se manifesta como supuração (AGRAWAL et al., 2009; ELWELL; MIRRASHIDI; ENGEL, 2016).

O patógeno pode ascender para infectar o endométrio (figura 10) causando inflamação, cicatrização e oclusão das trompas de falópio, e DIP que podem levar à infertilidade. A reação inflamatória é caracterizada por um influxo de macrófagos e neutrófilos e pela formação de sítios indutivos imunológicos na submucosa. Esses locais indutivos, que contêm células B, células T, células dendríticas e macrófagos, coordenam a iniciação de uma resposta imune adquirida, incluindo a implantação de uma resposta com antígenos específicos (BRUNHAM; REY-LADINO, 2005).

Figura 10 – Infecção por CT



Fonte: Adaptado de BRUNHAM E REY-LADINO (2005).

As pessoas infectadas apresentam-se entre 70-95% assintomáticas, isso permite que o microorganismo evite a detecção clínica e possa subir para o trato genital superior, causando complicações graves como DIP, infertilidade, abortos espontâneos, além disso sérias consequências a neonatos como pneumonia clamidial e conjuntivite pós parto (BEBEAR; BARBEYRAC, 2009; CONNELL; FERONE, 2016; PRICE et al., 2016a). Se não tratadas corretamente ou o hospedeiro apresentar um quadro de imunossupressão, além dos sintomas já mencionados, pode ocorrer ainda:

friabilidade cervical, edema cervical, úlceras endocervicais, disúria, sangramento pós-coito, sangramento intermenstrual, febre >38°C. A infecção pode localizar-se no reto, faringe e globos oculares (LANJOUW *et al.*, 2016). O processo infeccioso libera fatores neoangiogênicos induzindo a proliferação local de pequenos vasos, que se tornam visíveis macroscopicamente como “*pannus*” (vascularização superficial da córnea com a infiltração de tecido de granulação). Nos casos de infecção ocular por CT, o desenvolvimento deste tecido embrionário é a causa principal de cegueira (MYLONAS, 2012).

Um estudo realizado por MOSURE *et al.*, 1997 demonstrou que a implementação rotineira da triagem em mulheres jovens por mais de dez anos em algumas regiões dos EUA e em outros países desenvolvidos levou a um declínio significativo na prevalência de infecção por CT. O rastreamento pode evitar gastos desnecessários com intervenções cirúrgicas relacionadas ao nascimento e abortamentos e tratamentos de infertilidade (PRICE *et al.*, 2016).

2.3.4 Epidemiologia

A OMS estima 131 milhões de novos casos por ano de infecção por CT entre pessoas entre 15-49 anos. Considerando outras IST curáveis, essas epidemias têm um impacto profundo na saúde e na vida de crianças, adolescentes e adultos em todo o mundo: mortes fetais e neonatais, CCU, infertilidade, risco para o HIV, além das consequências físicas, psicológicas e sociais das IST que comprometem gravemente a qualidade de vida das pessoas infectadas (WHO, 2016).

No continente europeu, em 2017, 26 países relataram 409.646 infecções por clamídia. Somente o Reino Unido representa 56% de todos os casos notificados em 2017, enquanto os números combinados de casos da Dinamarca, Noruega e Suécia e do Reino Unido totalizaram 79% de todos os casos registrados. O aumento no número de diagnóstico no Reino Unido é devido ao programa de rastreio bem sucedido desde 2008 (ECDC, 2019). A comparação entre países é consideravelmente desafiada por diferenças nos sistemas de vigilância, os métodos de diagnóstico utilizados, o acesso, a quantidade de testes e ainda, os casos de subnotificação (ECDC, 2015).

Em 2017, um total de 1.708.569 infecções por clamídia foram relatadas nos EUA. Esta contagem de casos corresponde a uma taxa de 528,8 casos por 100.000

habitantes. Entre mulheres sexualmente ativas com idade entre 16 e 24 anos com plano de saúde, a triagem de clamídia aumentou de 23,1% em 2001 para 48,3% em 2016. Embora os casos relatados entre homens sejam menores quando comparados aos casos de mulheres infectadas, as taxas entre homens aumentaram cerca 40% entre os anos de 2013-2017 (CDC, 2018b).

No Brasil, não há dados nacionais sobre casos de clamídia, uma vez que não são de notificação compulsória. Estudos em cidades da região norte, nordeste e sul com mulheres sexualmente ativas estimam uma prevalência de infecção por CT que variam entre 1,3 a 52,8%, dependendo da população estudada, observando-se índices mais elevados em gestantes, ou sintomas sugestivos de infecção incluindo infertilidade (DE LIMA FREITAS *et al.*, 2011; GOMEZ *et al.*, 2016; MACHADO *et al.*, 2012; MAGALHÃES *et al.*, 2015; ROCHA *et al.*, 2014). Estudo realizado por Rocha *et al.*, 2014 em mulheres sexualmente ativas acima de 18 anos (n=361), no município de Coari-AM, encontrou a prevalência de 6,4% de mulheres infectadas por CT na zona urbana e em 2018, ROCHA *et al.*, encontraram a prevalência de 3,7% em mulheres ribeirinhas do mesmo município utilizando PCR.

A OMS reconhece a importância e a necessidade de investigação da infecção por CT. No entanto, melhores estratégias para controlar e medir ainda precisam ser definidas (WHO, 2016). Apesar do aumento da conscientização, possibilidades de triagem, melhores diagnósticos e tratamento imediato, o número de infecções por CT e outras IST não está diminuindo (PUOLAKKAINEN E SAIKKU, 2017).

2.3.5 Prevenção

Os métodos mais definitivos de prevenção ainda são evitar os comportamentos de risco, evitar sexo desprotegido ou múltiplos parceiros sexuais. Além disso, o uso correto e consistente de preservativos reduz o risco de transmissão de IST. Para adolescentes, é necessária uma educação específica sobre a transmissão da doença através de sexo vaginal, anal ou oral não protegido (MISHORI, MCCLASKEY E WINKLERPRINS, 2012).

Uma vacina terapêutica contra CT pode ter alguma eficácia se for administrada antes que ocorram danos irreversíveis no trato genital feminino. No entanto, é altamente improvável, embora possível, que seja implementada, pois, pelo menos com as metodologias atuais, a detecção do início precoce da doença do trato

genital superior é um grande desafio. Tentativas de desenvolvimento de vacinas vem sendo estudadas, porém, ainda não existe uma conclusão sobre a sua efetividade. Um esforço internacional cooperativo entre vacinologistas, agências governamentais e empresas privadas pode resultar na implementação de uma vacina contra CT na próxima década (BROUTET *et al.*, 2014; DE LA MAZA, ZHONG E BRUNHAM, 2017).

2.3.6 Diagnóstico

O diagnóstico para CT baseia-se na suspeita clínica (quadro 3), na informação epidemiológica e na exclusão de outras etiologias (WORKOWSKI; BOLAN; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2015).

A infecção pode causar sintomas diversos como cervicite em mulheres e uretrite em homens. No entanto, essas infecções produzem poucos ou nenhum sintoma em aproximadamente 70% das mulheres e 50% dos homens e esta situação configura dificuldade para detecção, por isso, o diagnóstico laboratorial é necessário para estabelecer a etiologia correta (LJUBIN-STERNAKE MEŠTROVIĆ, 2014; VAN DE LAAR E MORRÉ, 2007).

Quadro 2 – Relação doença e sintomatologia causadas por CT

Doença	Sintomas
Doença Inflamatória Pélvica (DIP)	<ul style="list-style-type: none"> • Infertilidade (cerca de 20%) • Dor pélvica crônica (cerca de 18%) • Gravidez ectópica (cerca de 6%) • Peritonite e Perihepatite • Ascite com dor abdominal no quadrante superior direito, náusea e vômito
Tracoma	<ul style="list-style-type: none"> • Sorotipos A – C • Conjuntivite purulenta a partir da primeira semana de infecção – <i>pannus</i> • Infecção crônica leva a formação de cicatrizes e alterações nas pálpebras com dano mecânico da córnea – perda da visão
Uretrite não gonocócica	<ul style="list-style-type: none"> • Uretrite dolorosa e purulenta • Estenose uretral • Esterilidade em homens e mulheres • Faringite (sexo oral) • Proctite
Linfogranuloma Inguinal ou Venéreo	<ul style="list-style-type: none"> • Sorotipos L1 - L3 • Início com úlcera indolor na região genital com inchaço dos gânglios linfáticos regionais

(LGI ou LGV)	
Artrite Reativa	<ul style="list-style-type: none"> • Sorotipos D - K • Pode aparecer após cerca de 4 semanas, acompanhada por uretrite e conjuntivite (síndrome de Reiter)
Conjuntivite – Corpos de Inclusão	<ul style="list-style-type: none"> • Infecção benigna após contrair o agente patogênico em uma piscina • Em recém-nascidos, infecção durante o nascimento • Cura normalmente espontânea dentro de 6 meses • Em casos raros, uma apresentação de doença semelhante ao tracoma
Conjuntivite pós parto – corpos de inclusão	<ul style="list-style-type: none"> • Transmissão periparto em cerca de 36-60% das mães infectadas • No geral, 2,8% dos recém-nascidos apresentam provas sorológicas de infecção perinatal por CT • Pneumonia ou conjuntivite se desenvolve em 1,4% dos casos • Prevalência de 50% de vaginose bacteriana (causando nascimento prematuro) • Aumento da mortalidade pós parto

Fonte: MYLONAS (2012).

Como a CT é um patógeno intracelular obrigatório, requer células vivas para sua multiplicação. O isolamento na cultura celular tradicionalmente tem sido considerado como um “padrão ouro” por muitos anos (STAMM *et al.*, 1983), mas com o advento dos métodos moleculares, seu papel tem sido diminuído (LÁZARO *et al.*, 2018). O método de cultura é tecnicamente exigente, trabalhoso, caro e - mais importante - menos sensível quando comparado aos testes de amplificação de ácido nucléico (NAAT). A especificidade do método de cultura é 100%, quando inclusões são marcadas com fluoresceína. A sensibilidade se aproxima de 85% em comparação com NAAT. Outra desvantagem deste método é que ele requer uma logística de transporte a frio perfeitamente organizada para evitar amostras inviáveis (BLACK, 1997).

Atualmente, as recomendações mundiais para o diagnóstico de CT tendem para NAAT, por exemplo, a PCR, devido ao seu desempenho diagnóstico (sensibilidade e especificidade superiores a 90% comparadas a outros métodos). Além disso, a PCR também permite a análise de diferentes amostras clínicas, facilitando o diagnóstico de infecções genitais e extragenitais, mostrando-se ser uma técnica importante em áreas com incidência elevada (JURADO-OREJUELA E PAREDES-AMAYA; LIBREROS-ZÚÑIGA, 2016; LÁZARO *et al.*, 2018).

As mulheres podem, ainda, ser submetidas ao rastreio sem um exame pélvico com o uso de dispositivos vaginais ou amostras de urina (WIESENFELD, 2017). O teste com o uso de escovas vaginais ou amostras de urina facilita a triagem em locais que não são equipados para um exame pélvico e minimiza o desconforto e constrangimento que podem dissuadir as mulheres de serem submetidas a triagem, particularmente mulheres jovens sem sintomas que não se preocupam com a infecção (CDC, 2015).

2.4 Infecções sexualmente transmissíveis no Amazonas

Os moradores das comunidades ribeirinhas, de modo geral, mesmo os que se encontram geograficamente próximas aos grandes centros, têm dificuldades para acesso a assistência à saúde por residirem às margens de rios, igarapés e “furos”, em habitações distantes uma das outras, sem acesso facilitado aos centros urbanos (FERREIRA *et al.*, 2010). Partindo destas questões que permeiam seu modo de vida, é possível identificar desafios peculiares para as equipes de saúde que as assistem, como por exemplo, a baixa densidade demográfica, tendo em vista a dispersão dos moradores na floresta ao longo do curso dos rios. Além disso, esse cenário remete à dificuldades operacionais para o trabalho, pela indisponibilidade de transporte da equipe, repercutindo na baixa frequência de contato da equipe de saúde com os moradores, caracterizando um importante desafio para o Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL *et al.*, 2016).

O risco e a vulnerabilidade à IST e HIV não estão somente nas questões biológicas, manifestam-se ainda através de comportamentos sociais como: não abertura à discussão sobre prevenção no relacionamento, não percepção da vulnerabilidade e não reconhecimento de si próprio como sujeito de direitos sexuais (GUANILO; TAKAHASHI; BERTOLOZZI, 2014).

O SUS, desenhado a partir dos amplos movimentos sociais pela democratização do acesso à saúde, fundamenta-se no conceito ampliado de saúde, abrangendo processos biopsicossociais, a vigilância da saúde como modelo e práticas sanitárias que têm como enfoque problemas, organização da comunidade e educação em saúde (DALMOLIN *et al.*, 2011; SILVA; ANDRADE, 2013).

A atenção primária é priorizada por meio da Estratégia Saúde da Família (ESF). Os agentes comunitários de saúde (ACS), em muitos casos moradores da própria comunidade em que atuam, enfrentam territórios com graves problemas socioambientais que repercutem na saúde das famílias que acompanham. No entanto, no escopo de sua prática prevalecem as atividades centradas para o acompanhamento e a prevenção de riscos e agravos, com poucas ações voltadas para a promoção da saúde. A prevenção e a promoção, por vezes, aparecem nos discursos dos ACS como sinônimos, mostrando que a promoção da saúde como prática sanitária ainda é um desafio (SILVA; ANDRADE, 2013).

Historicamente, mulheres brasileiras enfrentam obstáculos em virtude do preconceito e dos processos vinculados à dinâmica de gênero e não é diferente, se as colocarmos no contexto das relações sexuais e reprodutivas. Questões sociais tais como multiplicidade de parceiros sexuais, assimetria nas relações entre mulheres e homens, dogmas religiosos e implicações morais, expõe o público feminino às IST, e concomitantemente acentuam a vulnerabilidade das mulheres (NASCIMENTO *et al.*, 2017).

A proposta da autocoleta de amostras vaginais, além de diminuir as barreiras causadas por estigmas sociais e históricos, facilita o acesso ao diagnóstico de IST: consiste na introdução de um dispositivo estéril no canal vaginal realizado pela própria mulher com o objetivo de obter amostras. O uso de dispositivos de autocoleta (tais como: escovas, *swabs*, tampões, lavados entre outros) aumenta a participação das mulheres e a cobertura do exame, além de serem eficazes no diagnóstico molecular de HPV e CT (ARIAS *et al.*, 2016; HAGUENOER *et al.*, 2014).

Na região Amazônica, esta técnica tem boa aceitabilidade, entre 98,0% a 98,3%; apresenta ainda boa performance quando combinada com técnicas de diagnóstico molecular (ROCHA *et al.*, 2018; RODRIGUES *et al.*, 2019).

Estudos no Amazonas relacionados à infecção por HPV e CT em mulheres, mostram prevalência da infecção por HPV variando entre 19,1% e 39,7% (Quadro 3) e por CT variando entre 9,0% a 18,0% (Quadro 4).

Quadro 3 - Estudos epidemiológicos recentes relativos à prevalência de HPV realizados no Amazonas, Brasil.

Autores	Local	Amostra	População	Prevalência (n)
ROCHA <i>et al.</i> , 2013	Coari/AM	Cervical	Mulheres em exame ginecológico	29,1% (105/361)
NUNES, 2017	Coari/AM	Cervico-Vaginal e Urina	Mulheres gestantes	24,6% (27/110)
COSTA-LIRA <i>et al.</i> , 2017	Manaus/AM	Cervical	Mulheres em exame ginecológico	36,56% (48/133)
TORRES <i>et al.</i> , 2018	Coari/AM	Cervico-Vaginal	Mulheres ribeirinhas	19,1% (79/412)
TEIXEIRA <i>et al.</i> , 2018	Manaus/AM	Cervical	Mulheres com HIV	31,1% (93/299)

Quadro 4 - Estudos epidemiológicos recentes relativos à prevalência de CT realizados no Amazonas, Brasil.

Autores	Local	Amostra	População	Prevalência (n)
SILVA <i>et al.</i> , 2012	Manaus/AM	Amostra Genital	Mulheres com HIV	4,3% (14/329)
ROCHA <i>et al.</i> , 2014	Coari/AM	Cervical	Mulheres em exame ginecológico	6,4% (23 /361)
NEVES <i>et al.</i> , 2016	Manaus/AM	Cervical	Mulheres em exame ginecológico	13,1% (153/1169)
COSTA-LIRA <i>et al.</i> , 2017	Manaus/AM	Cervical	Mulheres em exame ginecológico	9,0% (12/133)
ROCHA <i>et al.</i> , 2018	Coari/AM	Cervico-Vaginal	Mulheres ribeirinhas	3,7% (11/399)
AZEVEDO <i>et al.</i> , 2019	Coari/AM	Cervico-Vaginal e Urina	Mulheres gestantes	18,0% (18/100)

3 JUSTIFICATIVA

Mulheres brasileiras enfrentam dificuldades ao acesso à saúde em questões sexuais e reprodutivas. No município de Coari-AM, a assistência à saúde é centralizada na zona urbana, com ações esporádicas dos profissionais de saúde nas comunidades. O acesso até o centro urbano é realizado exclusivamente por via fluvial, podendo durar mais de 1 dia de viagem, e o traslado é condicionado por questões financeiras. Tais condições geram agravantes de vulnerabilidade, como dificuldade de acesso aos serviços de saúde, ao preservativo, à informação e educação em saúde, dentre outros.

A falta de precisão e rapidez do diagnóstico laboratorial de algumas IST são problemas também enfrentados pelos profissionais que atuam nesta área. Além dessas dificuldades inerentes aos testes, a falta de alguns deles na rede pública de saúde dificulta ainda mais a elucidação de diagnósticos. Por causa dessas dificuldades, as IST são subdiagnosticadas, sendo tratadas indiscriminadamente, valendo-se apenas do diagnóstico clínico e abordagem sindrômica. A autocoleta de amostras vaginais juntamente com métodos moleculares de diagnóstico facilita o acesso à saúde, aumenta a participação das mulheres e a cobertura do exame em regiões de difícil acesso, apresentando um enorme valor regional. Tais métodos têm surgido nos últimos anos como uma excelente alternativa para preencher lacunas deixadas pelos métodos tradicionais.

Estas estratégias precisam ser avaliadas e discutidas para que possivelmente sejam implementadas no Sistema Único de Saúde (SUS), permitindo a redução da incidência de infecção por HPV e CT e de desfechos adversos à saúde reprodutiva da mulher, além de outras condições clínicas desfavoráveis, contribuindo ao acesso à saúde de qualidade para as populações amazônicas.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Determinar a prevalência da infecção pelo Papilomavírus Humano e *Chlamydia trachomatis* em amostra autocoletada de mulheres ribeirinhas do município de Coari-AM.

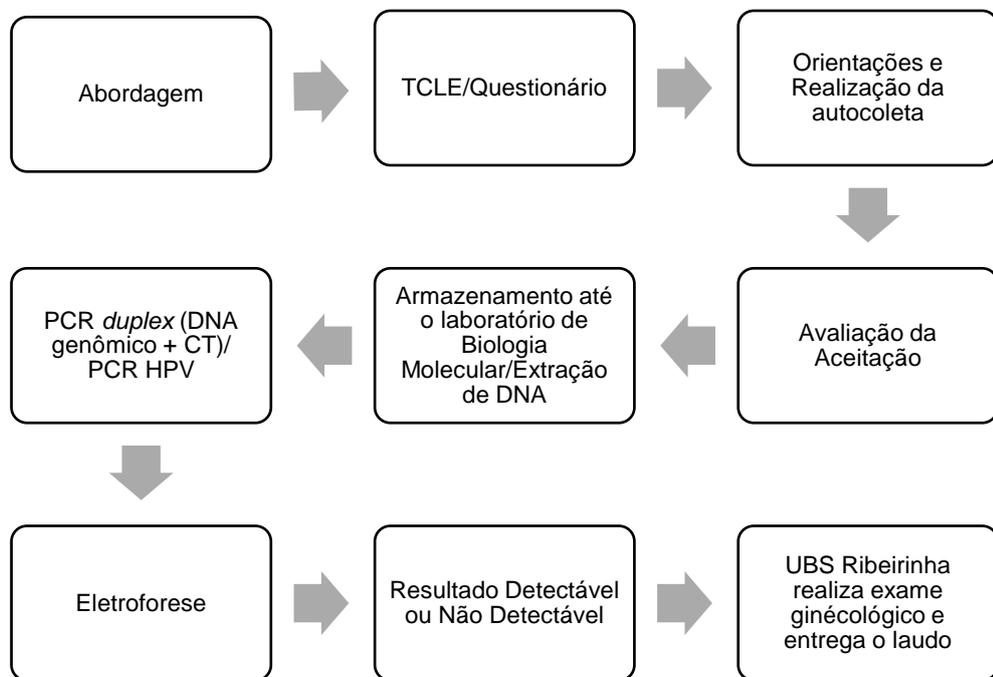
4.2 Objetivos específicos

- Descrever o perfil sociodemográfico, clínico e comportamental das mulheres ribeirinhas da localidade estudada;
- Relacionar a infecção por HPV e CT com as variáveis sociodemográficas, clínicas e comportamentais das mulheres ribeirinhas, determinando possíveis associações;
- Analisar a aceitação e a viabilidade da autocoleta como estratégia de obtenção de amostra para levantamento da infecção por HPV e CT entre essas mulheres.

5 MATERIAL E MÉTODOS

Estudo transversal realizado com mulheres moradoras de comunidades ribeirinhas no município de Coari, Amazonas. Este estudo é parte do projeto “Diagnóstico de Infecções Sexualmente Transmissíveis em Mulheres Ribeirinhas – a Autocoleta como Estratégia Acessível a Todas” aprovado pelo Edital Projetos Jovens Doutores (Edital 041/2017/PROPESP/UFAM) e no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas parecer nº 1.935.896 (CAAE 62552716.1.0000.5020) em 21 de Fevereiro de 2017.

Figura 11 - Fluxograma metodológico



Fonte: O autor (2020)

5.1 População e amostra

População composta por mulheres ribeirinhas da área rural do Município de Coari - Amazonas. Atualmente existem cerca de 206 comunidades ribeirinhas (IDAM – Instituto de Desenvolvimento Agropecuário e Florestal do Estado do Amazonas), distribuídas em regiões entre lagos e rios das quais foram visitadas comunidades ribeirinhas selecionadas por conveniência, viabilidade e logística de acesso até que fosse possível alcançar o tamanho amostral calculado, garantindo-se no entanto, que

fossem incluídas aquelas cujo acesso seja unicamente por via fluvial. As mulheres foram comunicadas previamente através da rádio rural de Coari, e o deslocamento foi realizado através de embarcações particulares e juntamente com a equipe da UBS Fluvial da Secretaria Municipal de Saúde (SEMSA) de acordo com a agenda de viagens. O período de coleta ocorreu em 08/12/2017 a 19/08/2018. Essas comunidades localizam-se nas regiões do Alto Rio Solimões, médio Rio Solimões, Baixo Rio Solimões, Lago do Mamiá, Rio Copeá, Lago de Coari e Ilha do Ariá.

Figura 12 - Delimitação territorial do município de Coari-AM segundo regiões, lagos e rios



Fonte: Adaptado de *Google Earth Pro*, versão 7.3, 2019.

5.1.1 Critérios de inclusão:

- Mulheres que já passaram pela sexarca
- Mulheres acima de 18 anos

5.1.2 Critérios de não-inclusão:

- Gestantes
- Mulheres em período menstrual
- Mulheres fazendo uso de medicamento por via vaginal nos últimos 7 dias

5.1.3 Critérios de exclusão:

- Amostras que testassem negativamente para o DNA genômico humano, evidenciando que não havia material genético no dispositivo de coleta
- Mulheres que relataram não conseguir realizar o exame.

5.2 Coleta de dados e amostra

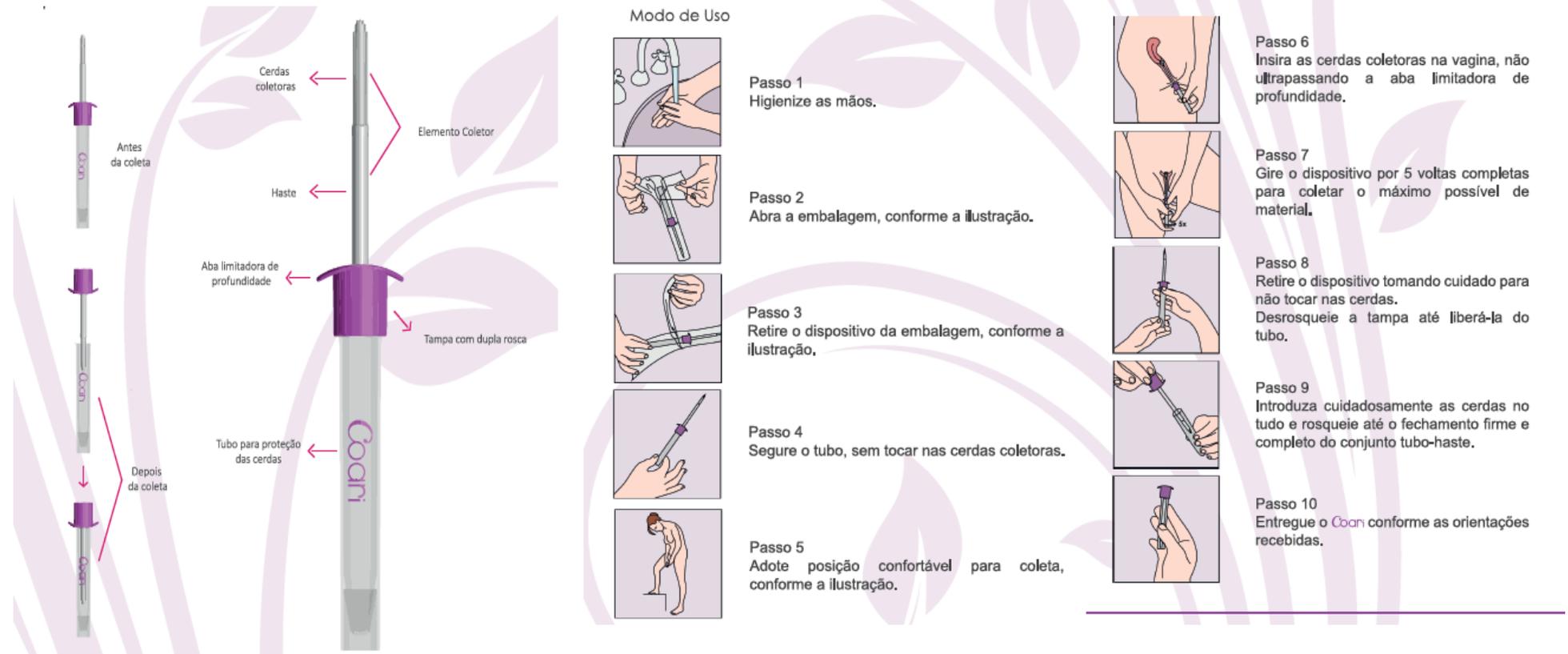
Foi usada a abordagem “de casa em casa” para recrutamento das mulheres. Inicialmente elas foram convidadas a participar deste estudo e conforme aceite e enquadramento nos critérios de inclusão, responderam a um questionário-padrão, onde foram registradas informações pessoais, clínicas e comportamentais, além de opiniões relativas à aceitação do dispositivo de autocoleta. As mulheres receberam explicações sobre o projeto de pesquisa e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Para a realização da autocoleta foi disponibilizado o dispositivo Coari® (Figura 13) fabricado pela *Kolplast*® Ltda para obtenção de conteúdo celular cérvico-vaginal com instruções sobre o seu uso. A sequência da coleta consistia na lavagem das mãos, retirada do dispositivo embalado de forma estéril, realização da autocoleta em ambiente privado (quarto ou banheiro) e devolução do dispositivo ao pesquisador.

A realização da autocoleta deveria obedecer às seguintes instruções: posicionamento confortável, introdução no canal vaginal, realização de 5 rotações, retirada do canal vaginal e fechamento do dispositivo sem tocar nas cerdas da escova.

As amostras provenientes de comunidades situadas próximas ao centro urbano, foram cuidadosamente identificadas, transportadas em uma caixa com temperatura ambiente até o laboratório de biologia molecular ISB/UFAM e armazenadas em um refrigerador a -20°C e processadas no dia seguinte. Quando provenientes de comunidades mais distantes, com duração de dias de viagens, foram armazenadas a -20°C em refrigerador da UBS Fluvial até o processamento em laboratório no ISB. Após a etapa inicial de preparação das amostras e extração de DNA, alíquotas foram enviadas ao Laboratório de Biologia Molecular do Centro de Apoio Multidisciplinar (CAM) do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia/UFAM – Manaus-AM para o diagnóstico molecular. Após o diagnóstico, os laudos assinados foram entregues à UBS Ribeirinha que em parceria com o projeto, fez a entrega e deu continuidade ao tratamento dos casos positivos.

Figura 13 - Dispositivo de autocoleta Coari® e modo de usar



Fonte: Kolplast Ltda

5.3 Processamento laboratorial

5.3.1 Extração de DNA

A preparação da amostra biológica autocoletada para a extração do DNA foi realizada conforme os passos descritos abaixo:

- As cerdas da escova de autocoleta foram cortadas com uma lâmina bisturi estéril dentro de um microtubo de 1,5ml;
- Foi adicionado 1ml de água destilada no microtubo e agitou-se no vórtex por 10 segundos;
- Os tubos foram centrifugados por 5min a 9.650 rpm (10.000 x g.);
- O sobrenadante e as cerdas foram descartados;
- Foram adicionados 200 μ L de água destilada no microtubo contendo o concentrado de células (*pellet*) e agitou-se no vórtex para dissolver o mesmo.

A seguir foi realizado o processo de extração de DNA seguindo-se as instruções do fabricante do *kit ReliaPrep™ DNA Clean-Up and Concentration System, Promega* © (Anexo 2).

5.3.2 Verificação da eficiência da extração do DNA e detecção de CT

A técnica de PCR foi realizada utilizando como controle interno o par de oligonucleotídeos PCO3/PCO4 para detecção e amplificação de um segmento do gene da beta globina humana (SAIKI et al., 1985), e como controle em relação à presença de inibidores na reação de PCR (SAIKI et al., 1988). E um fragmento de 281pb da região do gene da membrana externa mitocondrial (MOMP) de CT foi amplificado com os *primers* CT05/06 (BOBO et al., 1990). Os parâmetros foram otimizados por AZEVEDO et al., 2019. No Quadro 5 encontra-se a descrição das sequências dos primers e no Quadro 6 há os parâmetros volumétricos da reação.

Quadro 5 - Sequência dos *Primers* para PCR *duplex*

Primer	Sequência do Primer 5' - 3'
PCO3+	ACACAACGTGTGTTCACTAGC
PCO4+	CAACTTCATCCACGTTCCACC
CT05	GATAGCCAGCACAAAGAGAGCTAA
CT06	CTTTGTTTTTCGACCGTGTTCGCAAAACAGATGTGAA

Fonte: BOBO et al., 1990; SAIKI et al., 1985

Quadro 6 - Componentes e volumes da PCR *duplex* para amplificação de 110pb do gene da beta globina humana e um fragmento de 281pb da região do gene da MOMP de *C. trachomatis* utilizando os *primers* PCO3/04 e CT05/06

Componente	Concentração mM	Volume µL
Água ultrapura	120,5	12,5
Tampão	20,5	2,5
Magnésio	8,0	0,8
dNTP (dATP, dTTP, dCTP, dGTP) (<i>Invitrogen</i> ®, BRASIL)	2,5	2,0
PCO3+	5,0	0,5
PCO4+	5,0	0,5
CT05	5,0	0,5
CT06	5,0	0,5
<i>Platinum Taq DNA polimerase</i> (<i>Invitrogen</i> ®, BRASIL)	2,0	0,2
DNA	50,0	5,0
Concentração/Volume Final	223,5	25,0

Fonte: AZEVEDO et al., 2019.

Em todas as reações foram utilizadas água como controle negativo e uma amostra infectada por CT previamente conhecida como controle positivo. Após a preparação dos componentes, a PCR foi processada no termociclador *Veriti* (*Applied*® *Biosystem*) nas condições descritas no Quadro 7.

Quadro 7 - Condições para amplificação de 110pb do gene da beta globina humana e um fragmento de 281pb da região do gene da MOMP de CT utilizando os *primers* PCO3/04 e CT05/06

Nº de Ciclos	Temperatura (°C)	Tempo (minutos e segundos)	Reação
1	94	00'30"	Desnaturação Inicial
40	94	00'30"	Desnaturação
	58	60'30"	Anelamento
	68	02'00"	Extensão
1	68	05'00"	Extensão Final
-	4	∞	Manutenção

Fonte: AZEVEDO et al., 2019.

5.3.3 Detecção de HPV

Foi realizada a PCR convencional nas amostras processadas, utilizando-se os iniciadores genéricos PGMY09/11 que amplificam um fragmento de 450 pb da região L1 de vários tipos de HPV de mucosa (GRAVITT *et al.*, 2000). As sequências dos primers estão descritas no Quadro 8 e os volumes dos componentes da PCR então descritos no Quadro 9.

Quadro 8 - Sequência dos primers PGMY 09/11

<i>Primer</i>	<i>Sequência do Primer 5' - 3'</i>
PGMY 11 – A	CGACAGGGACATAACAATGG
PGMY 11 – B	GCGCAGGGCCACAATAATGG
PGMY 11 – C	GCACAG GGA CAT AAT AAT GG
PGMY 11 – D	GCCCAGGGCCACAACAATGG
PGMY 11 – E	GCTCAGGGTTTAAACAATGG
PGMY09 – F	CGTCCCAAAGGAAACTGATC
PGMY09 – G	CGACCTAAAGGAAACTGATC
PGMY09 – H	CGTCCAAAAGGAAACTGATC
PGMY09 – I	GCCAAGGGGAAACTGATC
PGMY09 – J	CGTCCCAAAGGATACTGATC
PGMY09 – K	CGTCCAAGGGGATACTGATC
PGMY09 – L	CGACCTAAAGGGAATTGATC
PGMY09 – M	CGACCTAGTGGAAATTGATC
PGMY09 – N	CGACCAAGGGGATATTGATC
PGMY09 – P	GCCCAACGGGAAACTGATC
PGMY09 – Q	CGACCCAAGGGGAAACTGGTC
PGMY09 – R	CGTCCTAAAGGAAAATGGTC
HMB01	GCGACCCAAATGCAAATTGGT

Fonte: GRAVITT *et al.*, 2000.

Quadro 9 - Componentes e volumes da PCR convencional para amplificação de um fragmento de 450 pb da região L1 de vários tipos de HPV

Componente	Concentração mM	Volume µL
Água ultrapura	140,0	14,0
Tampão 10X	20,5	2,5
Magnésio	8,0	0,8
dNTP (dATP, dTTP, dCTP, dGTP) 2,5 mM (<i>Invitrogen</i> ®, BRASIL)	2,5	2,0
PGMY 09/11	5,0	0,5
<i>Platinum Taq DNA polimerase</i> (<i>Invitrogen</i> ®, BRASIL)	2,0	0,2
DNA	50,0	5,0
Volume Final	228,0	25,0

Em todas as reações foram utilizadas água como controle negativo e uma amostra infectada por HPV previamente conhecida como controle positivo. Após a preparação dos componentes, a PCR foi processada no termociclador *Veriti (Applied® Biosystem)* nas condições descritas no Quadro 10.

Quadro 10 - Condições para amplificação de um fragmento de 450 pb da região L1 de vários tipos de HPV

Nº de Ciclos	Temperatura (°C)	Tempo (minutos e segundos)	Reação
1	94	05'00''	Desnaturação Inicial
40	94	00'60''	Desnaturação
	55	00'60''	Anelamento
	72	00'60''	Extensão
1	72	10'00''	Extensão Final
-	4	∞	Manutenção

Fonte: GRAVITT *et al.*, 2000.

5.3.4 Eletroforese

Os produtos de PCR foram analisados por eletroforese a 70 Volts até a entrada da amostra no gel de agarose a 1,5%, corado com brometo de etídeo (1 µg / µL) aumentando a voltagem para 100 volts até a amostra chegar ao final da corrida, com duração de aproximadamente 45 minutos, utilizou-se um marcador de peso molecular de 100pb (*Invitrogen Life Technologies*, São Paulo, Brasil), visualizados sobre luz ultravioleta em um transiluminador e digitalizados para avaliação.

5.4 Análise estatística

A tabulação de dados foi realizada no programa Microsoft Excel® versão 2013 e análise dos dados foi feita no *software* SPSS® *Inc.* Versão 22. O nível de significância fixado nos testes estatísticos foi de 5%.

Foram calculadas as frequências absolutas simples e relativas para os dados categóricos. Na análise dos dados quantitativos, foi calculada a média e o desvio-padrão (DP). Nos dados categóricos em relação ao resultado da PCR para HPV e CT foi calculado o *Odds Ratio* (OR), aplicado o teste do qui-quadrado e teste exato de

Fisher (VIEIRA,2004) para comparação dos riscos em regiões diferentes. A prevalência das infecções foi calculada considerando a positividade das amostras.

6 RESULTADOS

No período de dezembro de 2017 a agosto de 2018, 419 mulheres ribeirinhas foram abordadas em seus domicílios, as quais se enquadravam dentro dos critérios de inclusão e aceitaram participar da pesquisa. Elas responderam ao questionário e assinaram o TCLE. Todas essas apresentaram amostras vaginais obtidas por autocoleta satisfatórias com amplificação do gene da β -globina humana usada como controle interno da amostra.

6.1 Caracterização geral da amostra

A pesquisa alcançou 58 comunidades ribeirinhas distribuídas em 6 regiões (Tabela 2), as quais Médio Solimões, Lago do Mamiá e Lago de Coari localizam-se no entorno do centro urbano (até 32 km) e Baixo Solimões, Rio Copeá e Alto Solimões são mais distantes (entre 57 e 84 km) (GAMA *et al.*, 2018), com duração de dias de viagem dependendo da potência de embarcação. A Média até a zona urbana foi calculada de acordo com um motor de 40 cavalos de potência, porém o tempo pode variar de acordo com a embarcação utilizada pelos ribeirinhos, facilmente alcançando dias de viagens com escalas em pontos determinados por possuírem menos força.

Tabela 2: Descrição das comunidades ribeirinhas visitadas, estimativa de distância por região e horas e número de sujeitos entrevistados. Coari, Amazonas, 2018

Região/Comunidades visitadas (58)	Média até a zona urbana por região (km)	*Média até a zona urbana (em horas)	Sujeitos (n)
Médio Solimões (7)	18,5		79
Divino Espírito Santo do Ananindé		0h20min	11
Menino Deus da Ilha do Ariá		0h20min	7
Santa Maria do Igapó Grande		1h20min	12
São Francisco da Ilha do Ariá		0h20min	10
São João Batista do lago do Jenipapo		1h20min	13
São José da Ilha do Ariá		0h15min	10
São Pedro do Tauana		0h30min	16
Lago do Mamiá (12)	23,7		94
Bom Jesus do Japiim		2h20min	10
Colônia Paraíso		1h00min	5
Menino Deus do Castanho		3h10min	4

Santa Luzia do Envira		1h20min	12
São Francisco do Aru		1h00min	4
São Francisco do Jacaré		2h20min	12
São Francisco do Laranjal		1h20min	15
São João da Nova Vida		2h50min	12
São José do Matamaru		1h00min	6
São José do Uruburetama		4h30min	4
São Sebastião da B. do Jacitara		1h20min	4
São João do Campinas (Mamiá)		1h00min	6
Lago de Coari (9)	32,3		51
Costa do Andirá		1h40min	3
Nossa Senhora da Conceição do Boã		0h15min	11
Santa Luzia do Buiçuzinho		1h10min	4
São Francisco do Marajó		0h40min	2
São João do Ariri		1h20min	2
São José da Boa Vista		2h00min	3
São José do Inajá		1h20min	2
São Sebastião de Flores		1h20min	5
São Thomé do Patoá		1h20min	19
Baixo Solimões (2)	57,2		18
São José da Boca do Jussara		0h30min	14
São João Batista da Vila Pinheiro		1h20min	4
Rio Copeá (16)	64,4		112
Boa Esperança		2h50min	5
Divino Espírito Santo da Renovação		2h30min	2
Nossa S. do P. Socorro da Boa Fé		2h30min	24
Nova Jerusalém		2h00min	4
Santa Maria do Poção		1h20min	8
Santa Terezinha do Porto Brito		1h20min	1
Santo Expedito da Ilha do Surubim		1h00min	6
São Francisco da Vila Fernandes		2h00min	12
São João Batista da B. do Camarão		1h00min	4
São João da Vila Nova		2h20min	2
São João do Campinas		1h00min	4
São João do Paricá		3h00min	7
São José da Fortaleza		2h30min	15
São José do E. do Santo António		2h40min	9
São Lázaro do Codajás Mirim		3h00min	1
Vila Canaã		2h30min	8
Alto Solimões (12)	84,0		65
Bom Jesus da Santa Cruz		2h30min	5
Divino E. Santo da V. do Ipixuna		3h00min	6

Monte Betânia	2h00min	2
N. S. do P. Socorro da Boa Vista	2h00min	3
Nossa S. de Nazaré do Barro Alto	2h30min	17
Santa Isabel do Barro Alto	2h30min	4
Santa Luzia da V. União do P. do Padre	0h40min	4
São Francisco do Porto 22	2h00min	1
São João Batista do Paraná do Padre	0h50min	2
São José do Paraná do Padre	1h00min	13
São Pedro da Vista Alegre	2h20min	1
São Raimundo da Costa do Ipixuna	2h30min	8
Total		419

*Estimativa feita em motor de 40hp (*Horse Power*).

Fonte: O autor (2020).

A tabela 3 contém a distribuição segundo os dados sociodemográficos, destacando-se mulheres entre 21 e 30 anos, vivendo na microrregião do Rio Copeá (26,7%), casadas ou viviam em união estável (84,7%), com ensino fundamental incompleto (48,9%) vivendo da agricultura (84,5%) com renda de até um salário mínimo (88,1%).

Tabela 3: Distribuição segundo os dados sociodemográficos das mulheres ribeirinhas no município de Coari, Amazonas, Brasil, 2018.

Variáveis	n=419	
	f _i	%
Idade		
18 --- 20	40	9,5
21 --- 30	152	36,3
31 --- 40	104	24,8
41 --- 50	62	14,8
51 --- 60	51	12,2
≥ 61	10	2,4
Média ± DP	34,4 ± 12,1	
Amplitude	18-70	
Região em que vive		
Alto Solimões	66	15,8
Baixo Solimões	18	4,3
Lago de Coari	51	12,2
Lago do Mamiá	94	22,4
Médio Solimões	78	18,6
Rio Copeá	112	26,7
Estado Civil		
Casada/União Estável	355	84,7
Solteira/Viúva/Divorciada	64	15,3
Escolaridade		
Não escolarizada	30	7,2

Fundamental Incompleto	205	48,9
Fundamental Completo	93	22,2
Ensino Médio Completo	83	19,8
Ensino Superior Completo	8	1,9
Ocupação		
Dona de Casa	31	7,4
Agente Comunitária de Saúde	11	2,6
Pescadora	10	2,4
Agricultora	354	84,5
Assalariada com ou sem CTPS*	10	2,4
Autônoma	3	0,7
Renda Familiar		
Até 1 SM**	369	88,1
1 a 2 SM	43	10,3
2 a 3 SM	7	1,7

fi = frequência absoluta simples; DP = desvio – padrão; *CTPS=Carteira de Trabalho da Previdência Social;
 **SM = Salário Mínimo (R\$ 954,00 em 2018).

Fonte: O autor (2020).

Em relação ao comportamento sexual e história clínica (Tabela 4) a média de idade da primeira relação sexual foi de 15,3 (DP = 2,5), a média de idade da primeira gestação foi de 16,9 (DP = 4,4). A maior frequência deu-se às mulheres que possuíam entre 1 a 5 parceiros ao longo da vida (83,1%). A maioria das mulheres que tinham parceiro fixo (n=388) relataram não fazer uso de preservativo (67,5%), enquanto, as mulheres que tinham parceiros eventuais (n=4) usavam preservativo. Em relação ao aborto espontâneo 72,3% relataram nunca ter tido e 46,8% fizeram o exame preventivo no último ano.

Tabela 4: Distribuição segundo os dados relativos ao comportamento sexual e história clínica de mulheres ribeirinhas do município de Coari, Amazonas, Brasil, 2018.

Variáveis	n = 419	
	f _i	%
Idade da 1ª Relação Sexual		
Média ± DP	15,3 ± 2,5	
Amplitude	9 - 29	
Idade da 1ª gestação (n = 404)		
Média ± DP	16,9 ± 4,4	
Amplitude	12 - 32	
Nº de parceiros ao longo da vida		
1 a 5	348	83,1
6 a 10	59	14,1
11 ou mais	12	2,9
Uso de Preservativo com PF (n = 388)		
Sim	126	32,4
Não	262	67,5
Uso de Preservativo com PE (n= 4)		
Sim	4	100,0
Nº de abortos espontâneos		
0	303	72,3
1	93	22,2
2	15	3,6
3 ou mais	8	1,9
Último Exame Preventivo		
Nunca Realizou	61	14,6
Menos de 1 ano	196	46,8
Entre 1 e 2 anos	115	27,4
Entre 2 e 3 anos	27	6,4
Entre 3 e 4 anos	6	1,4
5 anos ou mais	10	2,4

DP = Desvio Padrão; n = Número Amostral; PF = Parceiro Fixo; PE = Parceiro Eventual; f_i = frequência absoluta simples

Fonte: O autor (2020).

Na tabela 5 observa-se que 313 (74%) das mulheres entrevistadas apresentaram uma ou mais queixas clínicas, por isso elencou-se apenas a frequência absoluta dos relatos, destacando-se corrimento (155 relatos), disúria e prurido com 110 relatos em cada variável.

Tabela 5: Queixas clínicas de mulheres ribeirinhas no município de Coari, Amazonas, Brasil, 2018

Variáveis (n=419)	f _i	%
Queixa Clínica		
Sim	313	74,7
Não	106	25,3
Sinais e Sintomas (n=313)		
Dor Pélvica	93	
Corrimento	155	
Disúria	110	
Prurido	110	
Dor após relação sexual	93	
Sangramento Após Relação Sexual	10	
Verrugas genitais	6	
Úlceras genitais	6	

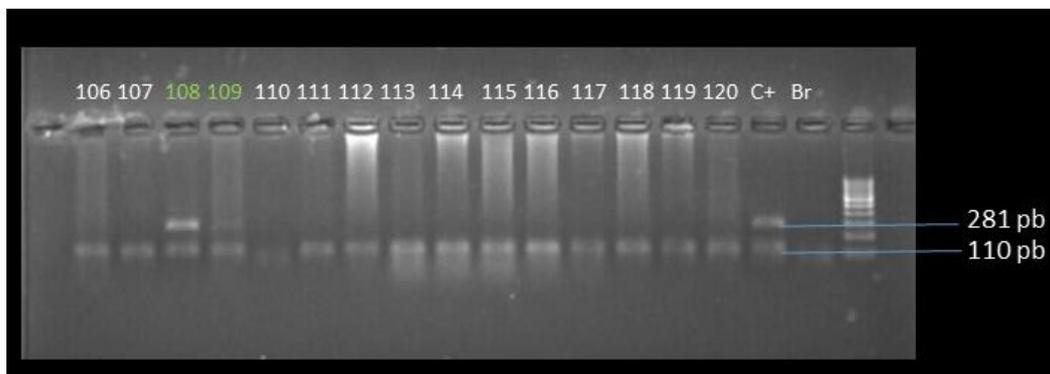
f_i = frequência absoluta simples

Fonte: O autor (2020).

6.2 Diagnóstico Molecular e Caracterização das Mulheres Infectadas por CT

Foram obtidas 419 amostras por autocoleta. Nesta fase, as reações foram obtidas a partir da replicação do estudo feito por AZEVEDO *et al.*, (2019) com amplificação do gene da β -globina humana a partir dos primers PCO3/04 usada como controle interno da amostra e os primers CT05/06 para realização do diagnóstico do patógeno (Figura 14).

Figura 14: Análise da eletroforese em gel de agarose a 1,5% dos produtos da PCR *duplex* obtidos com os iniciadores PCO3/04+ e CT05/06



Fonte: O autor (2020).

Nota: C+ = controle positivo; Br = controle negativo; M = marcador de peso molecular de 100 pb; pb = Pares de Base; A imagem evidencia um fragmento de 110 pb resultante da amplificação do gene da β -globina humana e um fragmento de 281 pb resultante da amplificação região do gene da MOMP de CT nas amostras 108, 109 e C+.

Encontrou-se a prevalência da infecção por CT de 1,1% (5/419).

Os dados socioeconômicos e comportamento sexual (tabela 6) apontam as seguintes médias de idade nas mulheres reagentes: Média de 31 anos (DP = 12), a primeira relação sexual foi de 15 anos (DP = 3) e a primeira gestação ($p = 0,0009$) foi de 17 anos (DP = 1).

Destacam-se o estado civil, onde 60% das mulheres infectadas eram solteiras, viúvas ou divorciadas. 60% possuíam o ensino fundamental completo. As mulheres positivas possuíam renda familiar até 1 salário mínimo. 60% tiveram 6 ou mais parceiros ao longo da vida ($p = 0,0002$), 80% relataram usar preservativo com parceiro fixo e nenhuma relatou aborto espontâneo.

Tabela 6: Distribuição segundo os dados relativos às variáveis socioeconômicas e de comportamento sexual das mulheres ribeirinhas com amostras detectáveis e não detectáveis para CT. Coari, Amazonas, Brasil, 2018.

Variáveis	<i>Chlamydia trachomatis</i>				Total	p
	Positivo(n= 5)		Negativo(n= 414)			
	f _i	%	f _i	%		
Idade						0,579*
Média ± DP		31 ± 12		34 ± 12		
Amplitude		21 - 51		18 - 70		
Idade da 1ª Relação Sexual						1,000*
Média ± DP		15 ± 3		15 ± 3		
Amplitude		11 - 18		12 - 29		
Idade da 1ª Gestação (n=403)		Positivo (n=5)		Negativo(n=398)		0,0009*
Média ± DP		17 ± 1		14 ± 4		
Amplitude		16 - 18		14 - 32		
Estado Civil						0,0052**
Solteira/Viúva/Divorciada	3	60	61	14,7	64	
Casada	2	40	353	85,3	355	
Escolaridade						0,212**
Não escolarizada	-	-	30	7,3	30	
Fund. Incompleto	1	20	204	49,3	205	
Fund. Completo	3	60	90	21,7	93	
Médio Completo	1	20	90	21,7	91	
Renda Familiar						0,407**
Até 1 SM	5	100	364	87,9	369	
2 SM ou mais	-	-	50	12,1	50	
Nº de Parceiros ao longo da vida						0,0002**
1 a 5	1	20,0	347	83,8	348	
6 ou mais	4	60,0	67	16,2	71	

Uso de Preservativo PF (388)						0,040***
Sim	4	80	122	31,9	126	
Não	1	20	261	68,1	262	
Nº de Abortos Espontâneos						0,379**
Nenhum	5	100	298	72,0	303	
1	-	-	93	22,5	93	
2 ou mais	-	-	23	5,5	23	

DP = Desvio Padrão; SM = Salário Mínimo (R\$ 954,00 em 2018).; n = Número Amostral; PF = Parceiro Fixo; PE = Parceiro Eventual; *Teste t de *Student*; ** Teste do qui-quadrado de *Pearson*; *** Teste exato de *Fisher*

Fonte: O autor (2020).

Na tabela 7, observa-se as queixas clínicas recentes das mulheres com resultados detectáveis para CT, onde 60% relataram algum sinal e sintoma relacionado à saúde sexual destacando-se dor pélvica (60%) e dor após relação sexual (60%).

Tabela 7- Queixas clínicas recentes de mulheres com resultados detectáveis para CT. Coari, Amazonas, Brasil, 2018

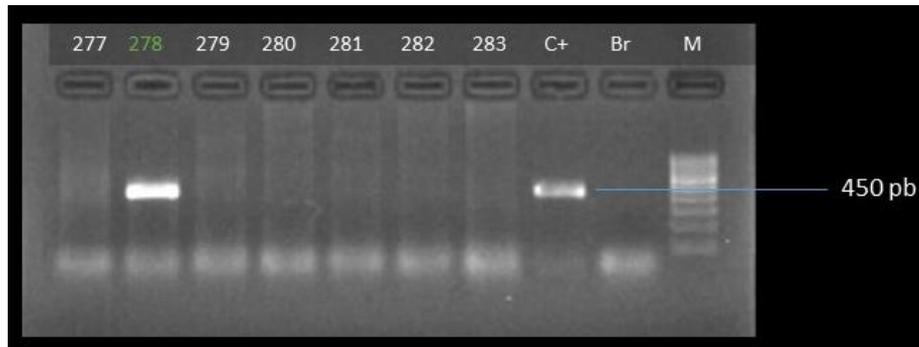
Variáveis	n = 5	
	n	%
Queixa Clínica		
Sim	3	60
Não	2	40
Sinais e Sintomas		
Dor Pélvica	3	60
Dor após relação sexual	3	60
Corrimento	2	40
Disúria	1	20
Sangramento Após Relação Sexual	1	20

Fonte: O autor (2020).

6.3 Diagnóstico Molecular e Caracterização das Mulheres Infectadas por HPV

Após a realização do controle interno obtido pela amplificação do gene da β -globina humana das 419 amostras vaginais provenientes da autocoleta das mulheres ribeirinhas, realizou-se PCR convencional com os primers PGMY 09/11 para detecção de HPV (Figura 15).

Figura 15: Análise da eletroforese em gel de agarose a 1,5% dos produtos da PCR convencional obtidos com os iniciadores PGMY 09/11.



Fonte: O autor (2018).

Nota: C+ = controle positivo; Br = controle negativo; M = marcador de peso molecular de 100 pb; pb = Pares de Base; A imagem evidencia um fragmento de 450 pb resultante da amplificação da região L1 de vários tipos de HPV na amostra 278 e C+.

A prevalência geral da infecção por HPV foi de 15,7% (66/419). Na Tabela 8 estão distribuídos os dados socioeconômicos e comportamento sexual, destacando-se as médias de idade de 32 anos (DP=12), a idade média da primeira relação sexual foi de 15 anos (DP=2) e a média de idade da primeira gestação 17 (DP = 4).

Em relação ao estado civil, 75,8% das mulheres eram casadas, 48,5% não tinha ensino fundamental, 89,4% possuíam renda mensal de até 1 salário mínimo.

Quanto às variáveis sobre o comportamento sexual 78,8% relataram 1 a 5 parceiros ao longo da vida, 58,1% não utilizam preservativo com parceiro fixo, sendo que 6,1% não tem parceiro fixo, mas são detectáveis. 72,7% das mulheres nunca tiveram aborto espontâneo.

Tabela 8: Distribuição segundo os dados relativos às variáveis socioeconômicas e de comportamento sexual das mulheres ribeirinhas com amostras detectáveis e não detectáveis para HPV. Coari, Amazonas, Brasil, 2018.

Variáveis (n= 419)	Papilomavírus Humano				Tot al	p
	Positivo(n=66)		Negativo(n=353)			
	f _i	%	f _i	%		
Idade						0,064*
Média ± DP		32 ± 12		35 ± 12		
Amplitude		18 - 63		18 - 70		
Idade da 1ª Relação Sexual						1,000*
Média ± DP		15 ± 2		15 ± 3		
Amplitude		10 - 19		9 - 29		
Idade da 1ª Gestação (n=403)		Positivo (n=64)		Negativo(n=339)		1,000*

Média ± DP		17 ± 4		17 ± 5		
Amplitude		14 - 25		13 - 32		
Estado Civil						0,087**
Casada	50	75,7	305	86,4	355	
Solteira/Viúva/Divorciada	16	24,3	48	13,5	64	
Escolaridade						0,903**
Não escolarizada	6	9,1	24	6,8	30	
Fund. Incompleto	32	48,5	173	49,0	205	
Fund. Completo	15	22,7	78	22,1	93	
Médio Completo	13	19,7	78	22,1	91	
Renda Familiar						0,717**
Até 1 SM	59	89,4	310	87,8	369	
2 SM ou mais	7	10,6	43	12,2	50	
Nº de Parceiros ao longo da vida						0,314**
1 a 5	52	78,8	296	83,9	348	
6 ou mais	14	21,2	57	16,1	71	
Uso de Preservativo com PF (388)						0,082**
Sim	26	41,9	100	30,7	126	
Não	36	58,1	226	69,3	262	
Sem PF	4	6,1	27	7,6	31	
Nº de Abortos Espontâneos						0,602**
Nenhum	48	72,7	255	72,2	303	
1	16	24,2	77	21,8	93	
2 ou mais	2	3,1	21	6,0	15	

DP = Desvio Padrão; SM = Salário Mínimo (R\$ 954,00 em 2018); PF = Parceiro Fixo; PE = Parceiro Eventual; *Teste t de *Student*; ** Teste do qui-quadrado de *Pearson*

Em regiões mais próximas do centro urbano (Médio Solimões, Lago de Coari e Lago do Mamiá) a prevalência da infecção por HPV foi de 14,7%, em regiões mais distantes (Rio Copeá, Alto e Baixo Solimões), a prevalência estimada foi de 16,8% (tabela 9).

Tabela 9 - Mulheres com resultados HPV positivos moradoras de regiões próximas e distantes do centro urbano. Coari, Amazonas, Brasil, 2018

Região	Positivo (n=66)		Negativo (n=353)		OR ^a	p	IC ^b 95%
	f _i	%	f _i	%			
Regiões Próximas (≤ 30 km)					0,8	0,66	0,5-1,4
Médio Solimões	9	13,6	69	19,5			
Lago de Coari	6	9,1	45	12,8			
Lago do Mamiá	18	27,3	76	21,5			
Total		33		190			
Regiões Distantes (> 30 Km)							
Rio Copeá	17	25,8	95	26,9			
Alto Solimões	14	21,2	52	14,7			
Baixo Solimões	2	3,0	16	4,6			
Total		33		163			

f_i = frequência absoluta simples ^aOdds Ratio; ^bIntervalo de Confiança

Fonte: O autor (2020).

Na tabela 10, estão distribuídos os dados sobre as queixas clínicas recentes em mulheres detectáveis para HPV, onde 80,3% das mulheres relataram alguma queixa relacionada à saúde íntima, destacando-se corrimento (45,5%) , dor pélvica (40,9%) e disúria (39,9%). 4,5% relataram verrugas.

Tabela 10 - Queixas clínicas recentes de mulheres com resultados detectáveis para HPV. Coari, Amazonas, Brasil, 2018

Variáveis	n = 66	
	n	%
Queixa Clínica		
Sim	53	80,3
Não	13	19,7
Sinais e Sintomas		
Corrimento	30	45,5
Dor Pélvica	27	40,9
Disúria	26	39,4
Prurido	20	30,3
Dor após relação sexual	17	25,8
Verrugas	3	4,5
Úlceras Genitais	1	1,5
Sangramento Após Relação Sexual	2	3,0

Fonte: O autor (2020)

6.4 Aceitabilidade do dispositivo de autocoleta COARI®

Observou-se que a autocoleta com o dispositivo Coari® foi aceita por 100% (n=419) das mulheres entrevistadas, 87,4% (n=367) relataram não sentir incômodo e 5,0% (n=21) relataram alguma dificuldade para a realização do procedimento. Os detalhes estão descritos na tabela 11.

Tabela 11: Descrição da aceitação do uso do dispositivo de autocoleta pelas mulheres ribeirinhas. Coari, Amazonas, 2018

Variáveis	n = 419	
	n	%
Conseguiu fazer a autocoleta?		
SIM	419	100
NÃO	-	-
Foi difícil?		
SIM	21	5,0
NÃO	398	94,8
Sentiu incômodo?		
SIM	52	12,4
NÃO	367	87,4

Fonte: O autor (2020)

Das entrevistadas, 14,3% (n=60) relataram nunca terem feito o exame preventivo, relatando motivos como: Não ter feitos os preparativos pré-exames (4,9%), achar que não precisa (11,5%), Não ter tempo (18,0%), dificuldades de acesso (23,0%) e medo ou vergonha (42,6%).

7 DISCUSSÃO

Este é um estudo transversal, que avalia aspectos clínico-epidemiológicos da infecção por HPV e CT em mulheres moradoras de comunidades ribeirinhas na cidade de Coari, região do Médio Solimões, Amazonas. Foram obtidas 419 amostras por autocoleta vaginal com a escova Coari® (*Kolplast*® Ltda). Esse tipo de amostra biológica, associada à métodos de diagnóstico molecular, possui potencial significativo para a facilitação do rastreamento de IST em populações que vivem distantes, ou mesmo próximas da zona urbana, mas que precisam de uma logística especial para ter acesso aos serviços de saúde.

Pesquisas anteriores realizadas na região amazônica embasaram o presente trabalho, destacando-se pesquisadores e ativistas no âmbito da Saúde da Mulher, que ainda lutam pela garantia dos seus direitos estabelecidos pela OMS, principalmente, o direito à Saúde e a proteção desta.

Nas últimas décadas, o Brasil vem se desenvolvendo em relação à renda (*"How does the World Bank classify countries?" – World Bank Data Help Desk, 2020*), e isso pode ser evidenciado através de melhoras em indicadores socioeconômicos. Porém, ao mesmo tempo, percebe-se aumento nos casos de IST de notificação compulsória, talvez pela melhoria do processo de notificação (BRASIL,2020). Os estudos epidemiológicos que trazem dados de prevalência e incidência de IST (notificáveis ou não), apesar de suas limitações regionais, tomados em conjunto fornecem um cenário mais amplo e evidenciam muitas vezes deficiências nos programas de prevenção e rastreamento.

O Estado do Amazonas possui uma população de 4.144.597 habitantes (IBGE, 2019) distribuídos em 62 municípios compostos por zonas urbana e rural. Nas zonas rurais do estado encontramos pequenas comunidades ribeirinhas vivendo em situações de isolamento geográfico, levando à dificuldade de acesso não apenas aos

serviços de saúde, como também aos serviços educacionais, profissionalizantes, bancários, comerciários, dentre outros.

O município de Coari, onde concentrou-se a pesquisa, está na região central do Amazonas, sendo o quinto maior município do estado com estimativa populacional de 84.272 habitantes (IBGE,2019). Destaca-se pela exploração do petróleo e gás natural que geram recursos convertidos em *royaltes* na arrecadação municipal. Além disso, encontra-se o Instituto de Saúde e Biotecnologia, campus da Universidade Federal do Amazonas subsidiando e direcionando o desenvolvimento de pesquisas científicas na região.

7.1 Caracterização da Amostra

A partir de estudos regionais, é possível observar similaridades no perfil das mulheres estudadas. ROCHA *et al.*, (2018) investigaram 299 mulheres ribeirinhas e verificou-se a amplitude de idade entre 18 e mais de 61 anos com média de idade de 35,7 anos (DP \pm 12,8). 80% das mulheres eram agricultoras, predominando baixa escolaridade (70%). A maioria (86,6%) tinham parceiro fixo e 47,2% relataram ter algum sinal ou sintoma relacionado à saúde sexual.

Na zona urbana da mesma região, ROCHA *et al.*, (2013) encontraram uma alta prevalência de infecção por HPV (29.1%) e 15 genótipos, incluindo os de risco carcinogênico em 361 mulheres usuárias de serviços de saúde, sexualmente ativas, de 18 a 78 anos (média de 36,4 anos; DP = 13,4).

No presente estudo, a faixa etária varia entre 18-70 anos com média de 34,4 anos (DP = 12,1), 84, 5% são agricultoras, com baixa escolaridade (48,9%), 84,7% casadas ou com parceiro fixo, sobressaindo 74,7% com algum sinal ou sintoma relacionado à saúde sexual.

7.2 Infecção por CT

Neste estudo, encontrou-se a prevalência da infecção por CT de 1,1% (5/419), índice menor, quando comparado a outros estudos regionais como o realizado por Rocha *et al.*, 2014 em mulheres sexualmente ativas acima de 18 anos, que encontraram a prevalência de 6,4%, AZEVEDO *et al.*, 2019 em mulheres grávidas encontraram a mesma prevalência (6,4%) e na zona rural ROCHA *et al.*, 2018,

encontraram, resultados mais próximos do presente estudo com a prevalência de 3,7% em mulheres ribeirinhas de Coari-AM utilizando PCR.

No Brasil, as notificações de infecção por clamídia não são compulsórias (PORTARIA Nº 264, DE 17 DE FEVEREIRO DE 2020). Os dados disponíveis de estudos regionais, embora de abrangência limitada, ajudam a dar uma ideia da magnitude dessa infecção quando analisados em conjunto (ROCHA *et al.*, 2018).

Estudos em cidades da região norte, nordeste e sul com mulheres sexualmente ativas estimam uma prevalência de infecção por CT entre 1,3% a 52,8%, observando-se índices mais elevados em grupos específicos como as gestantes (AZEVEDO *et al.*, 2019; DE LIMA FREITAS *et al.*, 2011; GOMEZ *et al.*, 2016; MAGALHÃES *et al.*, 2015; REIS MACHADO *et al.*, 2014; ROCHA *et al.*, 2014, 2018)

A baixa prevalência encontrada neste estudo pode ser explicada pelo perfil epidemiológico e comportamental das participantes, visto que sua média de idade foi de 34 anos (DP = 12,1), possuem poucos parceiros ao longo da vida (83,1% afirmam ter entre 1 a 5), no entanto, neste grupo de mulheres, foi observado o uso inconsistente do preservativo (62,5% afirmaram não utilizar), o que deve predispor a uma maior taxa de infecção, hipótese evidenciada estatisticamente quanto às mulheres infectadas por CT ($p = 0,040$). Os achados se aproximam ao estudo de ROCHA *et al.*, 2018 o qual média de idade foi de 35,7 anos (DP = 12,8), a maioria também relatou ser casada ou viver em união estável com companheiro (86,6%) e 95,7% relataram ter tido um ou nenhum parceiro sexual nos últimos 12 meses e ainda 84,6% não utilizam preservativo.

A idade da primeira relação sexual variou entre 11 e 18 anos (média = 15; DP = 3), 60% possui o ensino fundamental completo. 60% relataram ter entre 6 e 11 parceiros sexuais ao longo da vida ($p = 0,0002$), demonstrando que o comportamento sexual influencia na infecção, além disso, houve achados estatisticamente válidos em relação à idade da primeira gestação (média = 17, $p = 0,0009$) e o fato de 60% das mulheres possuem união estável, há relação significativa com a exposição ao patógeno ($p = 0,00052$).

Das 5 mulheres infectadas, 3 (60%) relataram queixas clínicas como dor pélvica (60%), dor após relação sexual (60%), corrimento (40%), disúria (20%) e sangramento após relação sexual (20%). Tais queixas podem estar associadas CT, embora tais sintomas também possam estar presentes em outras infecções ginecológicas. Duas

delas (40%) eram completamente assintomáticas, mostrando também o caráter silencioso desta infecção. Até 70–75% das infecções por CT em mulheres são assintomáticas, isso permite que o microrganismo evite a detecção clínica e pode ascender ao trato genital superior, eventualmente causando danos a longo prazo (BEBEAR E BARBEYRAC, 2009; CONNELL E FERONE, 2016; PRICE *et al.*, 2016).

7.3 Infecção por HPV

A prevalência geral da infecção por HPV foi de 15,7% (66/419). Mulheres que residem próximo ao centro urbano tiveram a prevalência de 14,7%, enquanto as que moram distantes a infecção prevaleceu em 16,8% da amostra. Esses resultados se assemelham a um estudo feito por Pinto, *et al.* (2011) na Amazônia oriental (no Município de Belém-PA) com duas amostras distintas, uma considerada como centro urbano e outra na zona rural, através do exame preventivo tradicional associados a métodos moleculares em que encontrou-se a prevalência geral de 14,2% de infecção.

Rocha *et al.* (2013), utilizando metodologia similar ao estudo anterior, encontrou a prevalência de 29,1% em moradoras da área urbana de Coari-AM. Torres *et al.*, (2018), utilizando autocoleta e PCR encontrou na região rural do mesmo município, a prevalência de 19,1%. Apesar dos métodos de coleta diferirem, os autores concordam que é fundamental o desenvolvimento de estratégias de prevenção e triagem mais efetivos devido à alta prevalência na região amazônica. A falta de acesso à informação e a métodos de prevenção, por morarem em áreas de isolamento geográfico é sugestivo para o aumento da prevalência de IST (MARIÑO, 2015).

Nas últimas décadas, a literatura aponta os mecanismos de atuação do HPV na carcinogênese no colo uterino, bem como os cofatores que orbitam e influenciam a instalação do mesmo, como o tabagismo, infecções por outras IST e uso de anticoncepcionais hormonais (RIBEIRO *et al.*, 2015).

Pode-se considerar, além dos fatores biológicos e comportamentais, condições extrínsecas como a baixa cobertura da população alvo junto ao contraste do excesso de triagem àquelas mulheres que necessitam comprovação em programas sociais causando filas nos serviços de saúde (INCA, 2016; COSTA *et al.*, 2015; DERCHAIN, TEIXEIRA E ZEFERINO, 2016).

A média de idade das mulheres detectáveis para HPV foi 32 (DP=12), com idade da primeira relação sexual entre 10 e 19 anos (Média = 15; DP = 2) e 78,8% tiveram um a cinco parceiros ao longo da vida. Um estudo transversal com 2.300 mulheres entre 15-65 anos encontrou maior prevalência de infecção por HPV (27,1%) em mulheres menores de 25 anos (RAMA et al., 2008), indicando a necessidade de prevenção secundária (detecção precoce) a essa população, outra contraposição aos manuais brasileiros que indicam o rastreamento a partir dos 25 anos. É importante salientar que as medidas de prevenção primária (vacina), iniciadas em 2013, não atingiram mulheres com a idade média deste estudo. Além disso, estudos mostram que as infecções cervicais ocorrem logo após o início da vida sexual, enfatizando a sua importância na transmissão, o risco de infecção também aumenta com cada novo parceiro sexual (RIBEIRO et al., 2015; WIDDICE; MOSCICKI, 2008).

O matrimônio, ou união estável, seria sugestivo de existência de maior atividade sexual monogâmica e duradoura, apresentando menor risco para infecção pelo HPV e outras IST. Um realizado por Pinto, Fuzzi e Quaresma, (2011), as mulheres solteiras, separadas ou viúvas apresentaram maior risco para a infecção pelo HPV (4,3%), corroborando com AYRES *et al.* (2017), onde a razão de prevalência foi de 2,26% para mulheres solteiras. No presente estudo, a maioria das mulheres detectáveis são casadas (75,8%, $p = 0.087$), entendendo-se que, apesar dos resultados estatisticamente não significativos, o estado civil pode não ser um fator de proteção quanto à infecção (NEGRÃO *et al.*, 2018). Nas mulheres infectadas do presente estudo, prevaleceu uso inconsistente de preservativo com parceiro fixo (58,1%).

Em relação à escolaridade, 48,5% possui apenas o ensino fundamental completo, não sendo encontrada associação significativa com infecção por HPV ($p = 0,903$). Um estudo observacional transversal realizado no município de Jacundá - PA, encontrou 49,8% das mulheres com até 9 anos de estudo e ao analisar essa variável, foi possível verificar relação direta entre escolaridade e o risco de infecção viral. Houve associação significativa ($p = 0,0100$) na faixa etária entre 26 a 44 anos com menos de nove anos de escolaridade, com maior risco para infecção pelo HPV, quando comparadas com mulheres de escolaridade superior (NEGRÃO *et al.*, 2018).

Quanto às queixas clínicas das mulheres com resultados positivos para HPV, 80,3% relataram ter tido recentemente corrimento (45,5%), dor pélvica (40,9%),

disúria (39,4%) e prurido (30,3%). Apenas 4,5% relatou algum sintoma típico de HPV como verruga. As infecções subclínicas (não visíveis ao olho nu) podem ser encontradas nos mesmos locais e não apresentam nenhum sintoma ou sinal (INCA, 2016).

7.4 Utilização da Autocoleta para detecção de HPV e CT

A autocoleta de amostras cérvico-vaginais, com associação de métodos moleculares de detecção de IST tem sido estudada em vários países porque é menos invasiva, facilita a privacidade e conveniência, podendo ampliar o escopo dos programas de triagem de populações remotas de baixa renda (ARIAS *et al.*, 2016; KITHEKA, 2019; ZEHBE *et al.*, 2011). No presente estudo, foram coletadas 420 amostras, excluindo-se uma, que relatou não conseguiu realizar a autocoleta. A maioria não relatou dificuldades (94,8%) e 87,4% não sentiu incômodo.

No Canadá, um estudo piloto realizado por ZEHBE *et al.*, 2011, demonstrou que independentemente da idade, nível educacional e história prévia de testes de exame preventivo anormais, a autocoleta e os testes para HPV foram bem recebidos e a qualidade da amostra foi excelente. Um estudo prévio em Botswana, país africano, destaca a viabilidade e aceitabilidade da autocoleta para achados anormais relacionados ao HPV (KITHEKA, 2019).

O diagnóstico clínico da infecção por CT ainda é um desafio, pois a maioria das infecções são assintomáticas e mesmo os casos sintomáticos podem não ser identificados devido à semelhança dos sintomas com outras IST, por isso, o diagnóstico laboratorial deve ser considerado, especialmente nos programas de rastreio (CDC, 2015; HOCKING *et al.*, 2013). A autocoleta de material vaginal é bem aceita pelas mulheres e pela comunidade clínica para o rastreio de CT (PAPP *et al.*, 2014).

Apesar, da baixa detecção nas amostras do presente estudo (5/419), a técnica de PCR foi realizada utilizando os primers CT05/06 nos parâmetros otimizados por AZEVEDO *et al.*, 2019 e como controle interno o par de oligonucleotídeos PCO3/PCO4 para detecção e amplificação de um segmento do gene da beta globina humana (SAIKI *et al.*, 1985), garantindo a coleta do material genético o controle em relação à presença de inibidores na reação de PCR (SAIKI *et al.*, 1988).

Podemos considerar que a baixa prevalência encontrada em nosso estudo pode ser devido ao fato de as amostras autocoletadas não serem ricas em células endocervicais, células para as quais CT possui alto tropismo e carga bacteriana elevada, o que seria uma desvantagem deste método de coleta em relação a outros tipos de amostras, entretanto, muitos estudos mostram que as amostras vaginais autocoletadas são tão sensíveis para o diagnóstico de *C. trachomatis* quanto a urina e uma amostra endocervical coletada por profissionais ao usar técnicas de amplificação de ácido nucleico (LUNNY *et al.*, 2015). De acordo com Rocha *et al.* (2018) é importante realizar um estudo nacional maior, para que a prevalência dessa infecção seja determinada com mais precisão.

A alta variação de genótipos de HPV na região revelada por ROCHA *et al.*, (2013), expõe a importância de que modos alternativos de triagem que melhorem o acesso também sejam testados. Um estudo na Dinamarca, utilizou o dispositivo *Evalyn Brush*® (TRANBERG *et al.*, 2018), que utiliza os mesmos princípios da escova Coari®, demonstrou estabilidade na conservação do material biológico coletado, boa concordância com os resultados em relação à amostra coletada por profissional e boa aceitação pelas mulheres.

Um achado importante no presente estudo é o relato de medo ou vergonha por 42,6%, como motivo para nunca ter realizado do exame preventivo, indicando a necessidade de campanhas informativas mais eficazes às ribeirinhas.

A autocoleta tem sido considerada uma boa ferramenta para a obtenção da amostra, além disso, esse método pode ter muitas vantagens, pois não requer deslocamento da paciente, refrigeração para transporte das amostras para o laboratório e necessidade de exame ginecológico com profissional nesse momento do processo de detecção e rastreio.

8 CONCLUSÃO

Diante dos objetivos propostos e dos resultados alcançados, podemos concluir que:

- Mediante à pesquisa de DNA do Papilomavírus Humano e *Chlamydia trachomatis* em amostras autocoletadas por moradoras de áreas rurais do Município de Coari-AM detectou-se a prevalência de 15,7% (66/419) e 1,1% (5/419) respectivamente.
- Em regiões mais próximas do centro urbano (Médio Solimões, Lago de Coari e Lago do Mamiá) a prevalência da infecção por HPV foi de 14,7%, em regiões mais distantes (Rio Copeá, Alto e Baixo Solimões), a prevalência estimada foi de 16,8% (OR = 0,8; IC = 0,5-1,4).
- Encontrou-se resultados estatisticamente significativos relacionando infecção por CT com Idade da primeira gestação ($p = 0,0009$); Estado Civil ($p = 0,0052$), número de parceiros ao longo da vida ($p=0,0002$) e o uso de preservativos ($p=0,040$).
- A comparação da prevalência de CT com outros estudos publicados é dificultada pela grande divergência entre as populações estudadas, os métodos de detecção e a amostra clínica utilizada.
- A autocoleta com o dispositivo Coari® foi aceita por 100% ($n=419$) das mulheres entrevistadas, 87,4% ($n=367$) relataram não sentir incômodo e 5,0% ($n=21$) relataram alguma dificuldade para a realização do procedimento.
- A autocoleta cérvico-vaginal aliada ao método molecular (PCR) mostrou-se uma ferramenta útil para o rastreamento de IST: houve boa aceitabilidade e em todas as amostras foram encontradas DNA genômico humano como garantia que a coleta foi realizada de maneira satisfatória para os testes laboratoriais.
- O presente trabalho contribuiu para o conhecimento da situação epidemiológica gerando base para a implementação de estratégias de rastreamento dos patógenos estudados e pode se ampliar para outras IST em futuros estudos.

REFERÊNCIAS

AGRAWAL, T. et al. Protective or pathogenic immune response to genital chlamydial infection in women—A possible role of cytokine secretion profile of cervical mucosal cells. **Clinical Immunology**, v. 130, n. 3, p. 347–354, mar. 2009.

AJENIFUJA, O. K. et al. Comparison between self sampling and provider collected samples for Human Papillomavirus (HPV) Deoxyribonucleic acid (DNA) testing in a Nigerian facility. **Pan African Medical Journal**, v. 30, n. 1, p. 1–7, 2018.

ALBERTS, B. et al. **Biologia Molecular da Célula**. [s.l: s.n.].

ALVES, B. L. M. HPV e Câncer Cervical. **V Curso de Verão/Pesquisa em Oncologia/INCA**, 2013.

ARBYN, M. et al. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. **BMJ**, v. 363, p. k4823, 2018.

ARIAS, M. et al. Ease, Comfort, and Performance of the HerSwab Vaginal Self-Sampling Device for the Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 43, n. 2, p. 125–129, 2016.

ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO. **ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE A PREVALÊNCIA NACIONAL DE INFECÇÃO PELO HPV: Resultados preliminares** Porto Alegre, 2017.

AZEVEDO, M. J. N. DE et al. High prevalence of Chlamydia trachomatis in pregnant women attended at Primary Health Care services in Amazon, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 61, n. 01, p. 1–17, 14 fev. 2019.

BACHMANN, N. L.; POLKINGHORNE, A.; TIMMS, P. Chlamydia genomics: Providing novel insights into chlamydial biology. **Trends in Microbiology**, v. 22, n. 8, p. 464–472, 2014.

BAKER, M. L. et al. Paving pathways: Brazil's implementation of a national human papillomavirus immunization campaign. **Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health**, v. 38, n. 2, p. 163–6, ago. 2015.

BALOGH, Z. et al. Prevalence of genital human papillomavirus among rural and urban populations in southern Yunnan province , China. v. 49, p. 1–7, 2016.

BEBEAR, C.; BARBEYRAC, B. DE. Genital Chlamydia trachomatis infections. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 15, n. 1, p. 4–10, 2009.

BELINSON, J. L. et al. Improved sensitivity of vaginal self-collection and high-risk human papillomavirus testing. **Internacional Journal of Cancer**, p. 0–5, 2012.

BLACK, C. M. Current methods of laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 10, n. 1, p. 160–184, 1997.

BOBO, L. et al. Diagnosis of Chlamydia trachomatis cervical infection by detection of amplified DNA with an enzyme immunoassay. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 28, n. 9, p. 1968–1973, 1990.

Boletins Epidemiológicos – Linha do tempo | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/centrais-de-conteudos/boletins-epidemiologicos>>.

Acesso em: 13 set. 2020.

BRASIL, G. DE B. et al. Modo De Vida Ribeirinho E a Longitudinalidade Do Cuidado Na Atenção Primária Em Saúde. **Saúde (Santa Maria)**, v. 42, p. 31–38, 2016.

BRAVO, I. G.; FÉLEZ-SÁNCHEZ, M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. **Evolution, medicine, and public health**, v. 2015, n. 1, p. 32–51, 28 jan. 2015.

BRAVO, R. Tricomoniase Vaginal: o que se Passa? **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 22, n. 2, p. 73–80, 2010.

BROUTET, N. et al. Vaccines against sexually transmitted infections: The way forward. **Vaccine**, v. 32, n. 14, p. 1630–1637, 2014.

BRUNHAM, R. C.; REY-LADINO, J. **Immunology of Chlamydia infection: Implications for a Chlamydia trachomatis vaccine** *Nature Reviews Immunology*, 2005.

BRUNI, L. et al. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents : Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. v. 202, 2010.

BRUNI, L. et al. **Human Papillomavirus and Related Diseases in Americas HPV Information Centre**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.hpvcentre.net>. Acesso em: 28 fev. 2019.

BURGER, E. A. et al. Age of acquiring causal human papillomavirus (HPV) infections: Leveraging simulation models to explore the natural history of HPV-induced cervical cancer. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 6, p. 893–899, 2017.

CDC. **Sexually transmitted diseases treatment**. [s.l: s.n.]. v. 64

CDC. **HIV Transmission | HIV Basics | HIV/AIDS | CDC**.

CDC. **Sexually Transmitted Disease Surveillance 2017**. Atlanta: [s.n.]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/stats17/2017-STD-Surveillance-Report_CDC-clearance-9.10.18.pdf>.

CHEN, J. Signaling pathways in HPV-associated cancers and therapeutic implications. **Reviews in Medical Virology**, v. 25, n. October, p. 24–53, mar. 2015.

Chlamydia trachomatis (ID 471) - Genome - NCBI. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/?term=ae001273>>. Acesso em: 21 mar. 2019.

CLARKE, I. N. Evolution of Chlamydia trachomatis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1230, p. 11–18, 2011.

COHEN, M. S. HIV and sexually transmitted diseases: lethal synergy. **Topics in HIV medicine : a publication of the International AIDS Society, USA**, v. 12, n. 4, p. 104–7, 2001.

CONNELL, C. M. O.; FERONE, M. E. Chlamydia trachomatis Genital Infections. **Microbial Cell**, v. 3, n. 9, p. 390–403, 2016.

COSTA-LIRA, E. et al. Prevalence of human papillomavirus, Chlamydia trachomatis, and Trichomonas vaginalis infections in Amazonian women with normal and abnormal cytology. **Genetics and Molecular Research**, v. 16, n. 2, 2017.

COSTA, R. F. A. et al. Historical analysis of the Brazilian cervical cancer screening program from 2006 to 2013: A time for reflection. **PLoS ONE**, v. 10, n. 9, p. 1–11, 2015.

DALMOLIN, B. B. et al. Significados do Conceito de Saúde na Perspectiva de docentes da área da Saúde. **Escola Anna Nery**, v. 15, n. 2, p. 389–394, 2011.

DAW, M. A. et al. Molecular and epidemiological characterization of HIV-1 subtypes among Libyan patients. **BMC Research Notes**, v. 10, n. 1, p. 1–9, 2017.

DE LA MAZA, L. M.; ZHONG, G.; BRUNHAM, R. C. Update on Chlamydia trachomatis Vaccinology. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 24, n. 4, p. 293–300, abr. 2017.

DE LIMA FREITAS, N. S. et al. High Prevalence Detection of *Chlamydia trachomatis* by Polymerase Chain Reaction in Endocervical Samples of Infertile Women Attending University Hospital in Manaus-Amazonas, Brazil. **Gynecologic and Obstetric Investigation**, v. 72, n. 4, p. 220–226, 2011.

DE SANJOSÉ, S.; BROTONS, M.; PAVÓN, M. A. The natural history of human papillomavirus infection. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 47, n. 1, p. 2–13, 28 fev. 2018.

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

DERCHAIN, S.; TEIXEIRA, J.; ZEFERINO, L. Organized, Population-based Cervical Cancer Screening Program: It Would Be a Good Time for Brazil Now. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics**, v. 38, n. 04, p. 161–163, 2016.

DOORBAR, J. et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. **Vaccine**, v. 30, n. SUPPL.5, p. F55–F70, 2012.

DOORBAR, J. et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. **Reviews in Medical Virology**, v. 25, n. October, p. 2–23, mar. 2015.

ECDC. **European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe 2013**. Stockholm: [s.n.]. Disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1373>.

ECDC. **European Centre for Disease Prevention and Control. Chlamydia infection**. Stockholm: [s.n.].

ELWELL, C.; MIRRASHIDI, K.; ENGEL, J. Chlamydia cell biology and pathogenesis. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, n. 6, p. 385–400, 25 jun. 2016.

- FARENCENA, A. et al. Characterization of a new isolate of *Chlamydia trachomatis* which lacks the common plasmid and has properties of biovar trachoma. **Infection and Immunity**, v. 65, n. 7, p. 2965–2969, 1997.
- FERREIRA, A. W.; MORAES, S. L. **Diagnostico Laboratorial das Principais Doencas Infecciosas e Autoimunes**. [s.l: s.n.]. v. 134
- FERREIRA, L. DE S. C. et al. Soroprevalência do vírus linfotrópico de células T humanas em comunidades ribeirinhas da região nordeste do Estado do Pará, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 1, n. 3, p. 103–108, set. 2010.
- FERREIRA, M. S. Diagnóstico e tratamento da hepatite B Diagnosis and treatment of hepatitis B. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 2000.
- FORMAN, D. et al. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. **Vaccine**, v. 30, p. F12–F23, 2012.
- GAMA, A. S. M. et al. Inquérito de saúde em comunidades ribeirinhas do Amazonas, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 2, p. 1–16, 2018.
- GARLAND, S. M. et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine : A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. v. 63, p. 519–527, 2016.
- GOMEZ, D. B. et al. *Chlamydia trachomatis* infection in infertile and pregnant women in southern Brazil. **Clinical & Biomedical Research**, v. 36, n. 3, p. 117–123, 2016.
- GONÇALVES AYRES, A. R. G. et al. Infecção por HPV em mulheres atendidas pela Estratégia Saúde da Família. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, p. 92, 2017.
- GRAVITT, P. E. et al. Improved amplification of genital human papillomaviruses. **Journal of clinical microbiology**, v. 38, n. 1, p. 357–61, 2000.
- GROSS, G. Genitoanal human papillomavirus infection and associated neoplasias. **Current Problems in Dermatology (Switzerland)**, v. 45, p. 98–122, 2014.
- GUANILO, M. C. DE LA T. U.; TAKAHASHI, R. F.; BERTOLOZZI, M. R. Assessing the vulnerability of women to sexually transmitted diseases STDS/ HIV: Construction and validation of markers. **Revista da Escola de Enfermagem**, v. 48, n. SpecialIssue, p. 152–159, 2014.

HAGUENOER, K. et al. Vaginal self-sampling is a cost-effective way to increase participation in a cervical cancer screening programme: A randomised trial. **British Journal of Cancer**, v. 111, n. 11, p. 2187–2196, 2014.

HATHAWAY, J. O. N. K. HPV: Diagnosis, Prevention, and Treatment. **CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**, v. 55, n. 3, p. 671–680, 2012.

HAWES, S. E. Hpv vaccination: Increase uptake now to reduce cancer. **American Journal of Public Health**, v. 108, n. 1, p. 23–24, 2018.

HOCKING, J. S. et al. Advances in sampling and screening for chlamydia. **Future Microbiology**, v. 8, n. 3, p. 367–386, 2013.

HOSTE, G.; VOSSAERT, K.; POPPE, W. A. J. The Clinical Role of HPV Testing in Primary and Secondary Cervical Cancer Screening. **Obstetrics and Gynecology International**, v. 2013, p. 1–7, 2013.

How does the World Bank classify countries? – World Bank Data Help Desk. Disponível em: <<https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/378834-how-does-the-world-bank-classify-countries>>. Acesso em: 13 set. 2020.

HULL, P. C. et al. HPV vaccine use among African American girls: Qualitative formative research using a participatory social marketing approach. **Gynecologic Oncology**, v. 132, n. 3, p. S13–S20, mar. 2014.

INCA. Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais. p. 25, 2012.

INCA. **Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero.** [s.l: s.n.].

INCA. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil | INCA - Instituto Nacional de Câncer.** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em: 22 nov. 2020.

INCA (BRASIL). MINISTÉRIO DA SAÚDE/INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Diretrizes Brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero.** [s.l: s.n.]. v. XXXIII

INTERNATIONAL AGENCY FOR CANCER RESEARCH. IARC monographs 100B - Human papillomaviruses. v. 2005, 2012.

INTERNATIONAL AGENCY FOR CANCER RESEARCH. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. **World Health Organization**, v. 876, p. 2018–2019, 2018.

JURADO-OREJUELA, D.; PAREDES-AMAYA, C.; LIBREROS-ZÚÑIGA, G. Validación técnica de una PCR: Reacción en cadena de la polimerasa para la detección de *Chlamydia trachomatis* Technical validation of a polymerase chain reaction for *Chlamydia trachomatis* detection. v. 32, n. 3, p. 398–410, 2016.

KETELAARS, P. J. W. et al. High-risk human papillomavirus detection in self-sampling compared to physician-taken smear in a responder population of the Dutch cervical screening : Results of the VERA study. **Preventive Medicine**, v. 101, n. 2017, p. 96–101, 2018.

KITHEKA, M. Feasibility and acceptability of HPV self-collection and testing using Xpert® HPV in Botswana. v. 5, n. Supplement 1, p. 8–9, 2019.

KNOX, J. et al. Evaluation of self-collected samples in contrast to practitioner-collected samples for detection of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Trichomonas vaginalis* by polymerase chain reaction among women living in remote area. **Sexually transmitted diseases**, v. 29, n. 11, p. 647–54, 2002.

KUSTEC, T.; KESE, D.; KLAVS, I. UNDER-REPORTING OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTION WITH CHLAMYDIA TRACHOMATIS - A REVISION OF SURVEILLANCE SYSTEM IS REQUIRED NEPOPOLNA PRIJAVA SPOLNO PRENESENE OKUŽBE Z BAKTERIJO CHLAMYDIA TRACHOMATIS - POTREBNA JE REVIZIJA SISTEMA. v. 55, n. 3, p. 174–178, 2016.

LANJOUW, E. et al. 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. **International Journal of STD and AIDS**, v. 27, n. 5, p. 333–348, 2016.

LÁZARO, J. M. M. et al. Protocolo diagnóstico y tratamiento de las uretritis en personas sexualmente activas. **Medicine (Spain)**, v. 12, n. 59, p. 3480–3484, 2018.

LETO, M. DAS G. P. et al. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 86, n. 2, p. 306–17, 2011.

LJUBIN-STERNAK, S.; MEŠTROVIĆ, T. Chlamydia trachomatis and Genital Mycoplasmas: Pathogens with an Impact on Human Reproductive Health . **Journal of Pathogens**, v. 2014, p. 1–15, 2014.

LONGWORTH, M. S.; LAIMINS, L. A. Pathogenesis of Human Papillomaviruses in Differentiating Epithelia. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 68, n. 2, p. 362–372, 2004.

LUNNY, C. et al. Self-collected versus clinician-collected sampling for chlamydia and gonorrhoea screening: A systemic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 10, n. 7, p. 1–23, 2015.

LUOSTARINEN, T. et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. **International Journal of Cancer**, v. 142, n. 10, p. 2186–2187, 2018.

MACHADO, M. S. C. et al. Prevalence of cervical Chlamydia trachomatis infection in sexually active adolescents from Salvador, Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 16, n. 2, p. 188–191, abr. 2012.

MAGALHÃES, P. A. F. et al. Genital tract infection with Chlamydia trachomatis in women attended at a cervical cancer screening program in Northeastern from Brazil. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 291, n. 5, p. 1095–1102, 2015.

MAGALHÃES, P. DA S.; NEVES, A. L. M. DAS; SOUZA FILHO, Z. A. DE. Estimativa de custos diretos para a implantação e efetivação da vacinação contra o HPV no Estado do Amazonas. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 39, n. 1, p. 41, 2018.

MARIÑO, J. M. **Análise da estratégia de rastreio do câncer de colo de útero por autocoleta e teste rápido para HPV em mulheres ribeirinhas no município de Coari/AM.** [s.l: s.n.].

MARKOWITZ, L. et al. Human papillomavirus vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. **Cdc**, v. 63, n. RR05, p. 1–30, 2014.

MEITES, E. et al. A Review of Evidence-Based Care of Symptomatic Trichomoniasis and Asymptomatic Trichomonas vaginalis Infections. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. March, p. S837–S848, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for**

Integral Care to People with Sexually Transmitted Infections. [s.l: s.n.]. v. 40

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Integral Care to People with Sexually Transmitted Infections.** [s.l: s.n.]. Disponível em:

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeutica_atencao_integral_pessoas_infecoes_sexualmente_transmissiveis.pdf>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico - Sífilis 2018.** [s.l: s.n.].

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico - HIV Aids Julho de 2017 a junho de 2018. p. 72, 2018b.

MISHORI, R.; MCCLASKEY, E. L.; WINKLERPRINS, V. J. Chlamydia Trachomatis infections: Screening, diagnosis, and management. **American Family Physician**, v. 86, n. 12, p. 1127–1132, 2012.

MOSCICKI, A.-B. et al. Updating the Natural History of Human Papillomavirus and Anogenital Cancers. **Vaccine**, v. 30, n. 3, p. F24–F33, nov. 2012.

MOSURE, D. J. et al. Genital Chlamydia Infections in Sexually Active Female Adolescents : Do We Really Need to Screen Everyone ? n. 96, p. 6–13, 1997.

MURALIDHAR, S. Molecular methods in the laboratory diagnosis of sexually transmitted infections. v. 36, n. 1, p. 9–17, 2015.

MYLONAS, I. Female genital Chlamydia trachomatis infection: Where are we heading? **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 285, n. 5, p. 1271–1285, 2012.

NASCIMENTO, V. B. DO et al. Vulnerabilidades de mulheres quilombolas no interior da Amazônia às infecções sexualmente transmissíveis: um relato de experiência. **Interdisciplinary Journal of Health Education**, v. 2, n. 1, p. 68–73, 2017.

NAYAR, R.; WILBUR, C. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology : A Historical Perspective. v. 60611, p. 359–372, 2017.

NEGRÃO, S. E. C. et al. Prevalência Da Infecção Pelo Papilomavírus Humano (Hpv) Em Mulheres Do Sudeste Do Estado Do Pará. **Saúde e Pesquisa**, v. 11, n. 3, p. 431, 2018.

NEVES, D. et al. Evaluation of screening for Chlamydia trachomatis among young

women in primary health care services in Manaus, Amazonas State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 10, p. 1–10, out. 2016.

NEWMAN, L. et al. **Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting** PLoS ONE, 2015.

NUNES, S. DOS S. **PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM GESTANTES NO MUNICÍPIO DE COARI, AMAZONAS, BRASIL.** [s.l.] Universidade Federal do Amazonas, 2017.

OMS. **OMS | Hépatite B** Who, 2016.

OPAS/MS. **OPAS/OMS Brasil - Folha informativa - HPV e câncer do colo do útero.** Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5634:folha-informativa-hpv-e-cancer-do-colo-do-utero&Itemid=839>. Acesso em: 22 fev. 2020.

PAAVONEN, J. Chlamydia trachomatis infections of the female genital tract: State of the art. **Annals of Medicine**, v. 44, n. 1, p. 18–28, 2012.

PAPP, J. R. et al. Recommendations for the laboratory-based detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae - 2014. **MMWR Recommendations and Reports**, v. 63, n. 1, 2014.

PEETERS, M.; D'ARC, M.; DELAPORTE, E. Origin and diversity of human retroviruses. **AIDS reviews**, v. 16, n. 1, p. 23–34, 2014.

PETROSKY, E. et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 64, n. 11, p. 300–304, 2015.

PINTO, D. DA S.; FUZII, H. T.; QUARESMA, J. A. S. Prevalência de infecção genital pelo HPV em populações urbana e rural da Amazônia Oriental Brasileira. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 4, p. 769–778, abr. 2011.

PRICE, M. J. et al. The natural history of chlamydia trachomatis infection in women: A multi-parameter evidence synthesis. **Health Technology Assessment**, v. 20, n. 22, 2016a.

PRICE, M. J. et al. The natural history of chlamydia trachomatis infection in women: A multi-parameter evidence synthesis. **Health Technology Assessment**, v. 20, n. 22, p. 1–250, 1 mar. 2016b.

PUOLAKKAINEN, M.; SAIKKU, P. A. I. Chlamydia. In: **Infectious Diseases**. [s.l: s.n.]. p. 1676-1680.e1.

QUINN, T. C. Association of sexually transmitted diseases and infection with the human immunodeficiency virus: Biological cofactors and markers of behavioural interventions. **International Journal of STD & AIDS**, v. 7, n. 2_suppl, p. 17–24, 1996.

RADIĆ, K. et al. VALIDATION OF VAGINAL SELF-SAMPLING AS AN ALTERNATIVE OPTION IN PCR BASED DETECTION OF HPV IN CERVICAL CANCER SCREENING IN BOSNIA AND HERZEGOVINA. **Genetics & Applications**, v. 1, n. 1, p. 23, 29 mar. 2018.

RAMA, C. H. et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. [Prevalence of genital HPV infection among women screened for cervical cancer]. **Revista de saúde pública**, v. 42, n. 1, p. 123–30, 2008.

REIS MACHADO, J. et al. Mucosal Immunity in the Female Genital Tract, HIV/AIDS. **BioMed Research International**, v. 2014, n. 1–2, p. 1–20, 2014.

RIBEIRO, A. A. et al. HPV infection and cervical neoplasia : associated risk factors. **Infectious Agents and Cancer**, p. 1–7, 2015.

ROCHA, D. A. P. **Epidemiologia Molecular De Patógenos Sexualmente Transmissíveis Em Mulheres No Município De Coari, Amazonas**. [s.l: s.n.].

ROCHA, D. A. P. et al. High prevalence and genotypic diversity of the human papillomavirus in amazonian women, Brazil. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, v. 2013, p. 5, 2013a.

ROCHA, D. A. P. et al. High prevalence and genotypic diversity of the human papillomavirus in amazonian women, Brazil. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, v. 2013, p. 514859, 13 ago. 2013b.

ROCHA, D. A. P. et al. “Hidden” sexually transmitted infections among women in primary care health services, Amazonas, Brazil. **International Journal of STD and AIDS**, v. 25, n. 12, p. 878–886, 2014.

ROCHA, D. A. P. et al. Chlamydia trachomatis infection in women living in remote areas in Amazonas, Brazil—a self-collection screening experience. **International Journal of STD & AIDS**, v. 30, n. 4, p. 336–343, 28 mar. 2018.

RODRIGUES, L. L. S. et al. Sexually transmitted infections among HIV-infected and HIV-uninfected women in the Tapajós region, Amazon, Brazil: Self-collected vs. Clinician-collected samples. **PLoS ONE**, v. 14, n. 4, p. e0215001, 23 abr. 2019.

SAIKI, R. et al. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. **Science**, v. 230, n. 4732, p. 1350–1354, 20 dez. 1985.

SAIKI, R. et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. **Science**, v. 239, n. 4839, p. 487–491, 29 jan. 1988.

SASLOW, D. et al. Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society guideline adaptation. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 70, n. 4, p. 274–280, 8 jul. 2020.

SCHIFFMAN, M.; WENTZENSEN, N. Human Papillomavirus Infection and the Multistage Carcinogenesis of Cervical Cancer. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 22, n. 4, p. 553–560, 1 abr. 2013.

SELLORS, JW; SANKARANARAYANAN, R. Capítulo 7 - Avaliação colposcópica da neoplasia intra-epitelial cervical. In: **Colposcopia e tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical: Manual para principiantes**. [s.l: s.n.]. p. 55–68.

SELLORS, JW; SANKARANARAYANAN, R. Capítulo 2 Introdução à neoplasia intra-epitelial cervical (NIC). In: **Colposcopia e tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical: Manual para principiantes**. [s.l: s.n.].

SILVA, L. C. F. et al. Chlamydia trachomatis infection among HIV-infected women attending an AIDS clinic in the city of Manaus , Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 16, n. 4, p. 335–338, 2012.

SILVA, N. C.; ANDRADE, C. S. Agente Comunitário de Saúde: Questões Ambientais e Promoção da Saúde em Comunidades Ribeirinhas. **Trabalho, Educação e Saúde**, p. 113–128, 2013.

SMITH, L.; ANGARONE, M. P. Sexually Transmitted Infections. **Urologic Clinics of**

North America, v. 42, n. 4, p. 507–518, nov. 2015.

SOLOMON, D. et al. Human papillomavirus, Indigenous Paraguayan women, Genital infections, Cervical inflammation. **Journal of American Medical Association**, v. 287, n. 16, p. 2114–19, 2002.

STAMM, W. E. et al. Detection of Chlamydia trachomatis inclusions in McCoy cell cultures with fluorescein-conjugated monoclonal antibodies. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 17, n. 4, p. 666–668, 1983.

STEPHENS, R. S. et al. Genome Sequence of an Obligate Intracellular Pathogen of Humans: Chlamydia trachomatis. **Science (New York, NY)**, v. 282, n. October, 1998.

STERLING, J. C. **Viral Infections**. 9. ed. [s.l: s.n.].

TAMEGÃO-LOPES, B. et al. Prevalence of human papillomavirus infection and phylogenetic analysis of HPV-16 E6 variants among infected women from Northern Brazil. **Infectious Agents and Cancer**, v. 9, n. 1, p. 25, 2014.

TEIXEIRA, M. F. et al. High risk human papillomavirus prevalence and genotype distribution among women infected with HIV in Manaus , Amazonas. p. 1–12, 2018a.

TEIXEIRA, M. F. et al. High risk human papillomavirus prevalence and genotype distribution among women infected with HIV in Manaus, Amazonas. **Virology Journal**, v. 15, n. 1, p. 36, 17 dez. 2018b.

THOMSON, N. R. et al. Chlamydia trachomatis: Genome sequence analysis of lymphogranuloma venereum isolates. **Genome Research**, v. 18, n. 1, p. 161–171, 2008.

TORRES, K. L. et al. Self-sampling coupled to the detection of HPV 16 and 18 E6 protein: A promising option for detection of cervical malignancies in remote areas. **PLoS ONE**, v. 13, n. 7, p. 1–14, 2018.

TRANBERG, M. et al. Hpv self-sampling in cervical cancer screening: The effect of different invitation strategies in various socioeconomic groups – a randomized controlled trial. **Clinical Epidemiology**, v. 10, p. 1027–1036, 2018.

VAN DE LAAR, M. J.; MORRÉ, S. A. Chlamydia: a major challenge for public health. **Eurosurveillance**, v. 12, n. 10, p. 1–2, 1 out. 2007.

- WANG, Y. et al. Transformation of a plasmid-free, genital tract isolate of *Chlamydia trachomatis* with a plasmid vector carrying a deletion in CDS6 revealed that this gene regulates inclusion phenotype. **Pathogens and Disease**, v. 67, n. 2, p. 100–103, 2013.
- WASSERHEIT, J. N. Epidemiological synergy. Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. **Sexually transmitted diseases**, v. 19, n. 2, p. 61–77, 1992.
- WHO. Global Health Sector Strategy on Sexually Transmitted Infections 2016-2021. **World Health Organization**, v. 1, n. June, p. 63, 2016.
- WIDDICE, L. E.; MOSCICKI, A. B. Updated Guidelines for Papanicolaou Tests, Colposcopy, and Human Papillomavirus Testing in Adolescents. **Journal of Adolescent Health**, v. 43, n. 4 SUPPL., 2008.
- WIESENFELD, H. C. Screening for *Chlamydia trachomatis* Infections in Women. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 8, p. 765–773, 23 fev. 2017.
- WORKOWSKI, K. A.; BOLAN, G. A.; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. **MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports**, v. 64, n. RR-03, p. 1–137, 5 jun. 2015.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections-2008. **Who**, p. 1–28, 2012.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017–Recommendations. **Vaccine**, v. 35, n. 43, p. 5753–5755, out. 2017.
- YARBROUGH, M. L.; BURNHAM, C. D. Review The ABCs of STIs: An Update on Sexually Transmitted Infections. v. 823, p. 811–823, 2016.
- ZEHBE, I. et al. Feasibility of self-sampling and human papillomavirus testing for cervical cancer screening in First Nation women from Northwest Ontario, Canada: A pilot study. **BMJ Open**, v. 1, n. 1, p. 1–12, 2011.
- ZHAO, S. et al. Distribution of high-risk human papillomavirus genotype prevalence and attribution to cervical precancerous lesions in rural North China. **Chinese Journal of Cancer Research**, v. 31, n. 4, p. 663–672, 2019.

ZIKLO, N. et al. Chlamydia trachomatis Genital Tract Infections: When Host Immune Response and the Microbiome Collide. **Trends in Microbiology**, v. 24, n. 9, p. 750–765, set. 2016.

APÊNDICES

Apêndice 1: Questionário padrão

**Diagnóstico de Infecções Sexualmente Transmissíveis em Mulheres
Ribeirinhas – A autocoleta como Estratégia Acessível a Todas**

Ficha de identificação

Ficha n. _____

Entrevistador: _____

Data: _____

1. Data de nascimento: ____/____/____ 2. Idade: _____
3. Comunidade: _____
4. Escolaridade: 1. Não escolarizada () 2. Fundamental incompleto () 3. Fundamental completo ()
4. Médio Completo () 5. Superior completo ()
5. Trabalha? 1. Sim () 2. Não ()
- Se sim, qual a ocupação? _____
- Renda familiar: _____
8. Estado conjugal: 1. Casada/união estável () 2. Solteira () 3. Viúva/Divorciada/Separada ()
9. Parceria sexual atualmente: 1. Sem parceiro () 2. Somente 1 parceiro fixo ()
3. Mais de 1 parceiro fixo () 4. Somente parceiros eventuais () 5. Parceiro fixo + eventuais ()
10. Usa preservativo sempre com parceiro fixo? 1. Sim () 2. Não () 3. Não tenho parceiro fixo
Por que? _____
12. Usa preservativo sempre com parceiros eventuais? 1. Sim () 2. Não () 3. Não tenho parceiro eventuais ()
Por que? _____
13. Idade da primeira relação sexual. _____
14. Número de gestações _____
15. Idade da primeira gestação _____
16. Número de abortos espontâneos _____
17. Número de parceiros ao longo da vida _____
18. Apresentando queixas clínicas? 1. Não () 2. Corrimento () 3. Prurido () 4. Verrugas genitais ()
5. Úlceras genitais () 6. Dor ao urinar () 7. Dor pélvica () 8. Dor após relação sexual ()
9. Sangramento após relação sexual () 10. Outra () _____
19. Já teve alguma DST? 1. Sim () 2. Não () 3. Nunca fez exame de DST ()
20. Se sim, qual? _____
21. Já fez preventivo de câncer de colo de útero? 1. Sim () 2. Não ()
22. Se sim, quando realizou seu último preventivo? 1. Menos de 1 ano () 2. Entre 1 e 2 anos ()
3. Entre 2 e 3 anos () 4. Entre 3 e 4 anos () 5. Entre 4 e 5 anos () 6. Mais de 5 anos ()
23. Se não, por que? 1. Tem medo () 2. Tem vergonha () 3. Nunca ouvi falar
4. Dificil acesso () 5. Falta de tempo () 6. Outro () _____
- Depois da coleta**
24. Conseguiu fazer a autocoleta? 1. Sim () 2. Não ()
25. Foi difícil? 1. Sim () 2. Não ()
26. Doeu? 1. Sim () 2. Não ()
27. Prefere essa ou a coleta do profissional? 1. Autocoleta () 2. Coleta com profissional ()
28. Se prefere a autocoleta, por que? _____
29. Se prefere com profissional, por que? _____

Apêndice 2: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Diagnóstico de Infecções Sexualmente Transmissíveis em Mulheres Ribeirinhas – a Autocoleta como Estratégia Acessível a Todas

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Convidamos a Senhora para participar da Pesquisa " Diagnóstico de Infecções Sexualmente Transmissíveis em Mulheres Ribeirinhas – a Autocoleta como Estratégia Acessível a Todas", sob a responsabilidade da pesquisadora Dra. Danielle Albuquerque Pires Rocha, a qual pretende identificar algumas infecções sexualmente transmissíveis em mulheres ribeirinhas no Estado do Amazonas. Sua participação é voluntária e se dará respondendo a um questionário (que será aplicado por um dos participantes da equipe da pesquisa) e coletando com um delicado swab vaginal uma amostra de células vaginais e do colo de útero. O material coletado será utilizado unicamente para os objetivos dessa pesquisa. Necessito de sua autorização para coletar, guardar e usar este material para pesquisas futuras dentre desta mesma linha de estudo (segundo consta na resolução 411/11 do Conselho Nacional de Saúde). Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de no mínimo cinco anos, após isso serão destruídos ou mantidos na instituição. Caso o material coletado não se encontre em condições de armazenagem, necessito de sua autorização para o descarte dos mesmos. A senhora será informada quanto a perdas ou destruição de suas amostras biológicas. Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são mínimos sendo apenas pequeno incômodo no momento da coleta do material. Se depois de consentir sua participação a senhora desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, bem como retirar o consentimento de guarda e utilização de sua amostra biológica independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa, nem do seu tratamento ou atendimento no serviço de saúde. A Sra. não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados em artigos científicos, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Para qualquer acesso aos resultados da pesquisa ou outra informação, a Sra poderá entrar em contato com os pesquisadores no endereço Estrada Coari Mamiá, 305, Bairro Espírito Santo, Coari, Amazonas, e pelo telefone 35612363.

Consentimento Pós-Infirmação

Eu, _____, fui informada sobre o que os pesquisador es pretendem realizar e porque precisam da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em participar do projeto. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

*Haverá necessidade de novo consentimento para uma nova pesquisa com o material armazenado ()

*Dispensar o novo consentimento a cada pesquisa ()

ASSINATURA DA PARTICIPANTE – PACIENTE

IMPRESSÃO DIGITAL



ANEXOS

Anexo 1: Parecer do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Diagnóstico de Infecções Sexualmente Transmissíveis em Mulheres Ribeirinhas

Pesquisador: Danielle Albuquerque Pires Rocha

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 62552716.1.0000.5020

Instituição Proponente: Instituto de Saúde e Biotecnologia - ISB

Patrocinador Principal: Fundação Universidade do Amazonas

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.935.896

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa apresentado pela Profa. Dra. Danielle Albuquerque Pires Rocha, do ISB de Coari, da Universidade Federal do Amazonas. Foi cadastrado na Grande Área 4. Ciências da Saúde.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estudar a prevalência de patógenos sexualmente transmissíveis em mulheres ribeirinhas utilizando amostras obtidas por autocoleta e kits multidialgnóstico.

Objetivo Secundário:

Determinar a prevalência de patógenos sexualmente transmissíveis em mulheres ribeirinhas no município de Coari, Amazonas;

Conhecer o perfil epidemiológico e de risco das mulheres infectadas com patógenos sexualmente transmissíveis;

Analisar a aceitação e a viabilidade da autocoleta como estratégia de rastreamento para patógenos sexualmente transmissíveis entre mulheres ribeirinhas;

Desenvolver protocolos multi-dialgnóstico (multiplex) para patógenos sexualmente transmissíveis.

Endereço: Rua Teresa, 4950

Bairro: Adrianópolis

CEP: 69.067-070

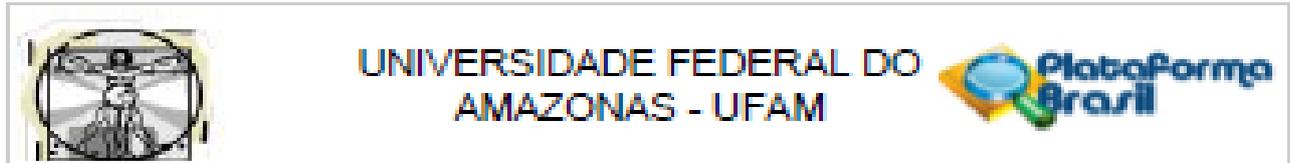
UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3305-5130

Fax: (92)3305-5130

E-mail: cep@ufam.edu.br



Continuação do Parecer: 1.935.890

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

No que tange aos riscos relativos à execução da pesquisa, a pesquisadora esclarece que os mesmos estão relacionados com possíveis constrangimentos que a mulher possa sentir ao ser abordada pela equipe, pois o assunto (infecções sexualmente transmissíveis), é delicado num ambiente familiar. Para minimizar este risco, a equipe se compromete a realizar a entrevista de maneira mais reservada possível, buscando total privacidade, de forma a garantir o completo sigilo das informações coletadas e dos resultados dos exames obtidos. Outro possível risco é a possibilidade da autocoleta provocar algum tipo de lesão na mucosa vaginal da participante. Para minimizar este risco, as mulheres serão previamente instruídas com o auxílio de um folder (este será confeccionado pela equipe ou será utilizado o folder da própria empresa fabricante do dispositivo de autocoleta – swab –, como é mais comumente utilizado). Esclarecemos adicionalmente que este tipo de coleta (autocoleta através de swab vaginal) é amplamente utilizada nos estudos de pesquisa em todo o mundo, sendo considerada um método seguro, sensível, prático e de boa aceitação pelas mulheres. Caberá por parte do pesquisador indenização e cobertura material de qualquer dano causado pela realização desta pesquisa ao participante da mesma. Caberá também o ressarcimento de qualquer despesa que tenha sido feita pelo participante por motivo da execução da pesquisa – por exemplo: estadia, transporte, alimentação, procedimento médico, remédio, dentre outros – tanto para a participante quanto para seu acompanhante. Quanto aos benefícios, a mulher poderá saber se é portadora de alguma IST, mesmo estando assintomática, e poderá ser encaminhada para imediato tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

De acordo com a pesquisadora, trata-se de um estudo transversal prospectivo a ser realizado com mulheres moradoras de comunidades ribeirinhas no município de Coari, Amazonas. Para o cálculo da amostra considerou-se a prevalência de 42% de DST em geral com margem de erro de 5% e confiança de 95%, tendo sido obtido um "n" de 385. Dessa forma, serão coletadas amostras de 400 mulheres. As comunidades serão escolhidas por conveniência logística, garantindo, no entanto, que só sejam incluídas aquelas cujo acesso seja unicamente por via fluvial. Como critérios de inclusão serão a participação de mulheres sexualmente ativas, acima de 18 anos e, como exclusão, gestantes; adolescentes abaixo de 18 anos; mulheres que se autodeclararem virgens; mulheres que estejam no período menstrual; mulheres que estejam fazendo uso de medicamentos por via vaginal nos últimos 7 dias.

Endereço: Rua Tereza, 4950
 Bairro: Adrianópolis CEP: 69.067-070
 UF: AM Município: MANAUS
 Telefone: (92)3305-5130 Fax: (92)3305-5130 E-mail: cep@ufam.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
AMAZONAS - UFAM



Continuação do Parecer: 1.205.066

Será usada a abordagem "de casa em casa" para recrutamento das mulheres. Inicialmente elas serão convidadas a participar deste estudo e se aceitarem e se enquadrarem nos critérios de inclusão/exclusão, responderão a um questionário-padrão, onde serão registradas informações pessoais, clínicas e comportamentais, além de opiniões relativas à aceitação ao não da autocoleta. Receberão também explicações relativas ao projeto de pesquisa em sua totalidade e assinarão um TCLE.

As mulheres receberão instruções relativas à autocoleta vaginal com auxílio de uma cartela de imagens. A seguir, irão realizar a coleta em um ambiente privado (quarto ou banheiro). Para a autocoleta serão utilizados swabs vaginais apropriados para autocoleta. Após realizarem a autocoleta, responderão às perguntas do questionário relativas a aceitação deste instrumento de coleta.

Os swabs serão colocados em saquinhos apropriados e identificados, sendo armazenados a temperatura ambiente. Serão então transportados para o Laboratório de Biologia Molecular e Genética do Instituto de Saúde e Biotecnologia (ISB) da UFAM em Coari. No Laboratório de Biologia Molecular e Genética do Instituto de Saúde e Biotecnologia (ISB) será realizada a extração do DNA das amostras com o Mini-Kit da Qiagen (QIAGEN, ALEMANHA), seguindo as instruções do fabricante. A seguir, será realizada uma PCR multiplex para DNA genômico humano e para detecção do DNA de HPV. A finalidade de detectar o DNA genômico humano é para verificação da eficácia da extração do DNA, sendo para isso utilizado um par de primers. Para detecção do HPV serão utilizados outro pool de primers que amplificam um fragmento em uma determinada região viral.

Os produtos de PCR serão analisados por eletroforese em gel de agarose a 1,5%, corados com brometo de etídeo e visualizados sobre luz ultravioleta em um transiluminador.

Os dados serão tabulados e analisados com o auxílio dos programas EpiInfo 3.5.3. para Windows. Os resultados serão apresentados por meio de tabelas e gráficos, sendo que na análise das variáveis quantitativas, quando os dados apresentavam distribuição normal, será calculada a média e o desvio-padrão (DP) e na rejeição da hipótese de normalidade, o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Na análise das variáveis categóricas, serão calculadas as frequências absolutas simples e relativas e em alguns casos o intervalo de Confiança ao nível de 95%. Na análise dos dados categóricos será calculado o teste do qui-quadrado de Pearson, sendo que na impossibilidade da aplicação do teste de Pearson será aplicado o teste

exato de Fisher. O nível de significância fixado na aplicação dos testes é de 5%.

Endereço: Rua Teresina, 4050
Bairro: Adrianópolis

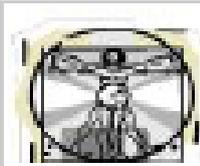
CEP: 69.057-070

UF: AM Município: MANAUS

Telefone: (92)3305-5130

Fax: (92)3305-5130

E-mail: cep@ufam.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
AMAZONAS - UFAM



Continuação do Parecer: 1.505.090

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de Rosto: ADEQUADA. Apresentada no arquivo *FolhadeRostoDiag18T.pdf*, de 14/11/2016 às 19:30:08. Traz como proponente a UFAM e está assinada pelo Diretor do IBS UFAM, Josemar Gurgel da Costa.

Termo de Anuência: ADEQUADO. Apresentado no arquivo *Anuencia.pdf*, de 07/02/2017 às 15:53:50, com a ciência do Secretário Municipal Adjunto de Saúde, assinado e carimbado, dando a respectiva anuência.

Informações Básicas do Projeto: ADEQUADAS. Apresentadas no arquivo *PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_819659.pdf*, de 07/02/2017 às 15:54:09.

Questionário/Instrumento: ADEQUADO. Apresentados no projeto detalhado. Traz no arquivo *Oficio.docx* de 07/02/2017 às 15:53:50, a prerrogativa de que a cartilha ainda será confeccionada após a aquisição do material da pesquisa.

Projeto detalhado: ADEQUADO. Apresentado no arquivo *Autocoleta_18T_Corrigido_GEP.docx*, de 07/02/2017 às 15:47:34, apresenta informações pertinentes ao desenvolvimento da pesquisa.

TCLE: ADEQUADO. Apresentado no arquivo *TCLE_Corrigido.docx*, de 07/02/2017 15:47:53.

Cronograma: ADEQUADO. Traz como início de coleta o mês de MARÇO de 2017.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Em razão do exposto, o Colegiado do CEP é favorável a **APROVAÇÃO** do presente projeto, o qual atende às exigências da Resolução 466/2012-CNS.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	<i>PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_819659.pdf</i>	07/02/2017 15:54:09		Aceito
Outros	<i>Oficio.docx</i>	07/02/2017 15:53:50	Danielle Albuquerque Pires	Aceito

Endereço: Rua Teresina, 4050
Bairro: Adrianópolis CEP: 69.067-070
UF: AM Município: MANAUS
Telefone: (92)3305-5130 Fax: (92)3305-5130 E-mail: cep@ufam.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
AMAZONAS - UFAM



Continuação do Parecer: 1.835.896

Outros	Oficio.docx	07/02/2017 15:53:50	Rocha	Aceito
Outros	Anuencia.pdf	07/02/2017 15:53:03	Danielle Albuquerque Pires Rocha	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Corrigido.docx	07/02/2017 15:47:53	Danielle Albuquerque Pires Rocha	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Autocoleta_IST_Corrigido_GEP.docx	07/02/2017 15:47:34	Danielle Albuquerque Pires Rocha	Aceito
Folha de Rosto	FolhadedeRostoDiagIST.pdf	14/11/2016 19:30:08	Danielle Albuquerque Pires Rocha	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 21 de Fevereiro de 2017

Assinado por:

Eliana Maria Pereira da Fonseca
(Coordenador)

Endereço: Rua Teresina, 4050

Bairro: Adrianópolis

CEP: 69.067-070

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3305-5130

Fax: (92)3305-5130

E-mail: cep@ufam.edu.br

Anexo 2: Protocolo de extração de DNA

Protocolo ReliaPrep – Extração de DNA (com modificações)

- Preparo das amostras cervicais – Autocoleta

- Cortar as cerdas da escova de autocoleta com uma lâmina bisturi dentro de um microtubo de 1,5ml.
- Adicionar 1ml de água destilada no microtubo e agitar no vórtex por 10 segundos.
- Centrifugar por 5min a 9.650 rpm (10.000 x g.).
- Descartar o sobrenadante e as cerdas.
- Adicionar 200 µL de água destilada no microtubo contendo o concentrado de células (pellet) e agitar no vórtex para tentar dissolver ao máximo o pellet.
- A amostra segue o protocolo de extração.

- Extração de DNA

1. Adicionar 15 µL de solução de proteinase K (PK) na amostra e misturar brevemente.
 2. Adicionar 200 µL de tampão de lise celular (CLD) ao tubo. Fechar o tubo e misturar por 10 segundos no vórtex – este passo no vórtex é essencial para obter bons rendimentos.
 3. Incubar a 56 °C durante 15 minutos no termobloco.
 4. Enquanto a amostra está incubando, coloque a coluna de ligação ReliaPrep no tubo coletor vazio.
 5. Após a incubação, adicionar 250 µL de tampão de ligação (BBA), fechar o microtubo e misturar por 10 segundos no vórtex – este passo no vórtex é essencial para obter bons rendimentos.
 6. Transferir o conteúdo do tubo de centrifugação para a coluna de ligação ReliaPrep. Tampar e colocar na microcentrífuga.
 7. Centrifugar por 1 minuto a 11.500 rpm (14.000 x.g). Verifique a coluna de ligação para se certificar de que o lisado passou completamente pela membrana. Se o lisado ainda estiver visível no topo da membrana, centrifugue a coluna por mais 1 minuto.
- NOTA: A amostra pode ser centrifugada a uma velocidade mais baixa, se desejado. Para isso, aumente o tempo de centrifugação em conformidade para garantir que o lisado tenha passado completamente pela membrana.
8. Remover o coletor e descartar o resíduo contaminado.
 9. Adicionar 500 µL de solução de lavagem de coluna (CWD) à coluna de centrifugue por 3 minutos à 11.500 rpm (14.000 x.g). Descarte o resíduo.
 10. Adicionar 500 µL de solução de lavagem de coluna (CWD) à coluna de centrifugue por 3 minutos à 11.500 rpm (14.000 x.g). Descarte o resíduo.
 11. Adicionar 500 µL de solução de lavagem de coluna (CWD) à coluna de centrifugue por 3 minutos à 11.500 rpm (14.000 x.g). Descarte o resíduo.
 12. Colocar a coluna em novo tubo coletor.
 13. Adicionar 140 µL de Água livre nuclease à coluna e centrifugar por 1 minuto à 11.500 rpm (14.000 x.g).
 14. Descartar a coluna de ligação ReliaPrep.
 15. Fazer alíquotas e armazenar o eluído que contém o DNA.