

O valor da superexpressão do p16 nas lesões precursoras do câncer de colo uterino em mulheres privadas de liberdade

The value of p16 overexpression in precursor lesions of cervical cancer in women deprived of freedom

DOI:10.34119/bjhrv6n2-171

Recebimento dos originais: 24/02/2023

Aceitação para publicação: 31/03/2023

Luana Izabela Azevedo de Carvalho

Graduanda em Medicina pela Universidade Estadual do Amazonas (UEA)

Instituição: Universidade Estadual do Amazonas (UEA)

Endereço: Av. Carvalho Leal, 1777, Cachoeirinha, Manaus - AM, CEP: 69065-001

E-mail: luanaizabela@hotmail.com

Heitor Augusto de Magalhães e Silva

Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM)

Instituição: Universidade Federal do Amazonas (UFAM)

Endereço: R. Afonso Pena, 1053, Centro, Manaus - AM, CEP: 69020-160

E-mail: haugusto2008@gmail.com

Henrique Vieira Pereira

Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM)

Instituição: Universidade Federal do Amazonas (UFAM)

Endereço: R. Afonso Pena, 1053, Centro, Manaus - AM, CEP: 69020-160

E-mail: pereirah019@gmail.com

Kimberly Farias de Oliveira

Graduanda em Medicina pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM)

Instituição: Universidade Federal do Amazonas (UFAM)

Endereço: R. Afonso Pena, 1053, Centro, Manaus - AM, CEP: 69020-160

E-mail: kimfarias05@gmail.com

Larissa Maria Contiero Machado

Graduanda em Medicina pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM)

Instituição: Universidade Federal do Amazonas (UFAM)

Endereço: R. Afonso Pena, 1053, Centro, Manaus - AM, CEP: 69020-160

E-mail: larissa.m.contiero@gmail.com

Lucas Barbosa Arruda

Graduando em Medicina pela Universidade Nilton Lins (UNL)

Instituição: Universidade Nilton Lins (UNL)

Endereço: Parque das Laranjeiras, Av. Prof. Nilton Lins, 3259, Flores, Manaus - AM,
CEP: 69058-030

E-mail: lucasarrudamustang71@gmail.com

Thais Cristina Fonseca da Silva

Graduanda em Medicina pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM)
Instituição: Universidade Federal do Amazonas (UFAM)
Endereço: R. Afonso Pena, 1053, Centro, Manaus - AM, CEP: 69020-160
E-mail: thascristina7@gmail.com

Hilka Flávia Barra do Espírito Santo Alves Pereira

Doutora pelo Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia na Universidade Estadual Paulista (UNESP)
Instituição: Universidade Estadual Paulista (UNESP)
Endereço: R. Francisco Orellana, 215, Planalto, Manaus - AM, CEP: 69040-010
E-mail: hilkaespiritosanto@me.com

RESUMO

A infecção genital por HPVs de alto risco (HR-HPV) oncogênicos é fator de risco importante ao desenvolvimento do câncer de colo de útero. A partir da detecção do vírus por exames de rastreio e investigação de biomarcadores imuno-histoquímicos de alteração do ciclo celular, como proteína p16^{INK4a}, possibilita-se melhor reprodutibilidade diagnóstica e condução terapêutica. As mulheres privadas de liberdade apresentam significativa incidência de infecção por HPV, sendo a utilização dos biomarcadores possível ferramenta de triagem para melhor diagnóstico, ao ser observada a quantificação de alteração a nível celular e, a partir desses valores, ser realizada associação a demais apresentações clínicas. Objetivo: Visa-se associar os resultados da detecção de HPV de alto risco em mulheres privadas de liberdade com a superexpressão do marcador proteína p16^{INK4a} observada através dos exames imunocitoquímicos. Métodos: Estudo observacional, transversal, descritivo, analítico e epidemiológico de prevalência do diagnóstico de infecção por HPV, do qual participaram 268 Mulheres Privadas de Liberdade (MPL) no estado do Amazonas (AM), que foram submetidas à autocoleta utilizando o dispositivo Coari[®] e Teste Cobas[®] 4800 HPV CTNG (Roche[®]). As pacientes com resultado HPV positivo foram submetidas à colpocitologia em meio líquido, colposcopia, avaliação da imunocitoquímica através da proteína p16^{INK4a} e biópsia, quando indicado. Resultados: Das 268 mulheres avaliadas, a idade variou de 19 a 64 anos (média \pm desvio padrão: 33,5 \pm 9,1 anos). O HPV foi detectado em 66 (24,6%) das mulheres. Duas mulheres apresentaram lesão de alto grau e 13 de baixo grau, no histopatológico. Oito mulheres apresentaram alteração na colpocitologia e 32 (64%) na superexpressão da proteína p16^{INK4a}. Conclusão: A prevalência de HPV na MPL foi elevada e que essa população carcerária apresenta características peculiares com maior prevalência de outros tipos de HPV de alto. A superexpressão p16^{INK4a} foi positiva – demonstrando dados inéditos na população carcerária –, porém, apresenta limitações dos resultados e, consequentemente, do seu uso isoladamente.

Palavras-chave: HPV, câncer de colo do útero, imunocitoquímica.

ABSTRACT

The genital infection by oncogenic high-risk HPVs (HR-HPV) is an important risk factor for the development of cervical cancer. The detection of the virus by screening tests and investigation of immunohistochemical biomarkers of cell cycle alteration, such as p16^{INK4a} protein, allows better diagnostic reproducibility and therapeutic management. Women deprived of liberty have a significant incidence of HPV infection, and the use of biomarkers can be a screening tool for better diagnosis, by observing the quantification of changes in cellular level and, from these values, be performed association with other clinical presentations. Objective: The aim is to associate the results of high-risk HPV detection in women deprived of liberty with

overexpression of the protein marker p16INK4a observed through immunocytochemical tests. Methods: Observational, cross-sectional, descriptive, analytical and epidemiological study of prevalence of HPV infection diagnosis, in which 268 Women Deprived of Liberty (MPL) in the state of Amazonas (AM) participated, who underwent self-collection using the Coari® device and Cobas® 4800 HPV CTNG Test (Roche®). Patients with positive HPV result underwent liquid-based colposcopy, colposcopy, immunocytochemical evaluation using p16INK4a protein and biopsy when indicated. Results: Of the 268 women evaluated, age ranged from 19 to 64 years (mean \pm standard deviation: 33.5 \pm 9.1 years). HPV was detected in 66 (24.6%) of the women. Two women had high-grade and 13 low-grade lesions on histopathology. Eight women presented alteration in colposcopy and 32 (64%) in p16INK4a protein overexpression. Conclusion: The prevalence of HPV in MPL was high and that this prison population has peculiar characteristics with higher prevalence of other high HPV types. The p16INK4a overexpression was positive - demonstrating unpublished data in the prison population - however, it presents limitations of the results and, consequently, of its use alone.

Keywords: HPV, cervical cancer, immunocytochemistry.

1 INTRODUÇÃO

O câncer do colo de útero é a quarta neoplasia mais frequente do mundo, sendo estimados 570.000 casos novos anualmente, com risco de incidência de 15,1/100.000 mulheres. No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva - INCA, essa neoplasia é a terceira mais frequente na população feminina¹, estimando-se 6.596 óbitos no ano de 2019². Desses óbitos, estima-se que 906 sejam referentes à região Norte, com maior prevalência no Amazonas, estimando-se 18,77 óbitos e 32,13 casos a cada 100.000 mulheres no estado², sendo de suma importância a reprodutibilidade diagnóstica precoce e direcionada para redução de tais índices e melhora da qualidade de vida das pacientes.

Sabe-se que, entre os fatores de risco de desencadeamento do câncer cervical, a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) recebe destaque, estimando-se a existência de 40 tipos virais que infectam o trato genital feminino. Os tipos são classificados em baixo (LR-HPV) ou alto risco (HR-HPV) oncogênico, como o 16 e o 18, responsáveis por 70% dos tumores³. Vale ressaltar que a contaminação por HPV pode ocorrer de forma concomitante por mais de um subtipo viral (em torno de 40% das infecções), evidenciando-se assim a importância da tipagem, uma vez que os classificados como alto risco participam da fisiopatogenia para o desenvolvimento da neoplasia⁴.

As mulheres privadas de liberdade (MPL) necessitam de diferentes abordagens de rastreio pelo acesso restrito aos serviços de saúde, visto que os déficits de infraestrutura no sistema de saúde e da eficácia do rastreio, somados à dificuldade de acesso ao tratamento⁵, estão intimamente relacionados à maior incidência e mortalidade da neoplasia cervical. Nesse

cenário, aponta-se a incidência de infecção por HPV de alto risco oncogênico nas MPL, que possuem outras particularidades como: multiparidade, presença de doenças sexualmente transmissíveis, múltiplos parceiros, entre outros⁶.

No tocante aos exames de rastreamento convencionais, citam-se: a colpocitologia e suas limitações associadas (baixa reprodutibilidade e o alto índice de falso negativo) e a citologia de meio líquido, a qual permite a realização simultânea do diagnóstico molecular do HPV, de forma a facilitar a triagem, descartando a necessidade de uma nova convocação⁵. O Teste de DNA HPV, embora utilizado na prática com menor frequência, apresenta destacada importância pela possibilidade de estimativa de risco para lesão de alto grau, dado que o HPV de alto risco está presente em 100% dessas lesões e diretamente relacionado ao risco de câncer¹⁰. A partir disso, a autoamostra tem se demonstrado como uma alternativa de alta acurácia e sensibilidade como método de rastreamento para infecção por HPV de alto risco em população de difícil acesso, como as MPL^{5,7,8,11-16}.

A nível molecular, a persistência pelo HPV induz modificações na célula infectada, resultando na expressão da proteína supressora p16. Estudos apontam que a associação do Teste DNA HPV com p16 positivo é fator de indicação à realização da colposcopia. Embora a sensibilidade desses testes seja similar, os marcadores moleculares apresentam maior especificidade pela identificação de desordem no ciclo celular¹⁷. Por essa razão, talvez a utilização dos marcadores como p16 seja uma alternativa para as mulheres que apresentam HPV com colpocitologia anormal para reduzir o falso positivo¹⁸. Nesse contexto, a realização da imunocitoquímica pode determinar quem realmente necessita de colposcopia, diminuindo dúvidas diagnósticas, evitando práticas invasivas e reduzindo a ansiedade de pacientes com indicação^{19,20,21}.

Diante disso, visa-se analisar o rastreamento de lesões precursoras e de câncer de colo uterino através da pesquisa de HPV a partir de amostras autoamostradas em MPL, descrever as alterações no exame colpocitológico em meio líquido entre as mulheres com infecção para HPV e a frequência da superexpressão da proteína p16^{INK4a} no exame imunocitoquímico, além de descrever as características dos exames de colposcopia e histopatologia das pacientes avaliadas.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional, analítico, epidemiológico e descritivo da frequência da superexpressão da proteína p16^{INK4a} a partir do diagnóstico de HPV de amostras autoamostradas em mulheres privadas de liberdade no Amazonas. Este projeto faz parte

do trabalho de doutorado intitulado “AUTOCOLETA E TESTE DE DNA HPV COMO MÉTODO DE RASTREAMENTO DE CANCER DE COLO UTERINO EM MULHERES PRIVADAS DE LIBERDADE NO AMAZONAS” da pesquisadora Hilka Flávia Barra do Espírito Santo Alves Pereira, realizado pelo Programa de Pós Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio De Mesquita Filho” – Faculdade De Medicina de Botucatu – Unesp, orientado pelo Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho e coorientado pela Dra. Kátia Luz Torres Silva.

2.2 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

As mulheres pertenciam ao sistema prisional feminino do Amazonas (AM), composto por regime fechado, provisório e semiaberto/aberto. Ao todo, 281 mulheres participaram da pesquisa, tendo sido recrutadas de junho de 2019 a setembro de 2020. Foram incluídas as mulheres sexualmente ativas e que aceitaram participar da pesquisa após a anuência obtida com o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). Foram excluídas as mulheres grávidas, menstruadas no momento do exame, histerectomizadas e com contraindicação para autocoleta, seja por conta de uso de creme vaginal ou por conta de estenose vaginal.

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

As mulheres com HPV detectável foram submetidas à coleta por três profissionais médicos, para a realização de colpocitologia em meio líquido e imunocitoquímica com avaliação da proteína p16^{INK4a}. Os exames foram seguidos pela análise colposcópica e biópsia, de acordo com os achados da colposcopia realizada no próprio sistema prisional. As mulheres com HPV cujo resultado foi inconclusivo e negativo pelo Teste Cobas® 4800 HPV CTNG (Roche®) não realizaram as propedêuticas de triagem, tais como colpocitologia em meio líquido, colposcopia, imunocitoquímica e biópsia.

Posteriormente, o laudo da colpocitologia em meio líquido foi baseado na nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais (2012)²², e as amostras foram processadas de acordo com as orientações do fabricante (sistema ThinPrep).

As imunocolorações com os anticorpos p16^{INK4a} (JC2) *Mouse Monoclonal Antibody*, em diluição 1:100 (*Cell Marque*) *ready to use*, foram feitas de forma semiautomatizada, com

utilização do Kit EnVision Flex Mini Kit (DAKO, Dinamarca), de 100 ml de DAB (*Substrate workink solution mix*) e contra coloração com hematoxilina de Harris, sendo considerado positivo para p16^{INK4a} os esfregaços que apresentaram 20 ou mais células coradas em padrão nuclear e citoplasmático^{23,24}.

Já a terminologia colposcópica de colo útero utilizada para os laudos foi dada pela *Internacional Federation for Cervical Pathology and Colposcopy* (IFCPC) (2011)²⁵, sendo realizada por três especialistas diferentes. Os fragmentos teciduais obtidos por biópsia orientada por colposcopia foram fixados em formol tamponado a 10%, e submetidos a processamento tecidual padrão com obtenção final de lâminas coradas pela Hematoxilina-Eosina (HE).

As variáveis clínicas avaliadas pelo questionário aplicado pela equipe foram: idade, os achados da colpocitologia em meio líquido, achados colposcópicos, resultado histopatológico e imunocitoquímica pela superexpressão p16^{INK4a}.

Análise estatística

Os dados foram apresentados por meio de tabelas e figuras. O tamanho amostral utilizado foi baseado em uma amostra de conveniência. As variáveis quantitativas foram descritas pela média e desvio padrão, as quais foram avaliadas pela frequência absoluta e relativa. Para a verificação da associação entre variáveis qualitativas, foi usado o teste exato de Fisher²⁶⁻²⁸.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Das 281 mulheres elegíveis para o estudo, 12 foram excluídas por serem hysterectomizadas e uma por estar grávida. Foram incluídas 268 MPL para a realização do teste de DNA HPV associado à autocoleta, com idade variando de 19 a 64 anos ($33,5 \pm 9,1$ anos). Devido à pandemia perderam seguimento 16 mulheres, sendo recrutadas 50 mulheres com HPV detectável que tinham idade média de $29,8 \text{ anos} \pm 6,7$ anos. Estas foram submetidas às propedêuticas de rastreio e triagem, sendo que 22 mulheres foram submetidas à biópsia – realizando exame histopatológico –, de acordo com os critérios de idade e das imagens sugestivas de alto e baixo grau.

Foi verificada associação entre a faixa etária e a presença do HPV. A chance de detecção de HPV entre as mulheres com idade de 18 a 25 anos foi de 8,4 vezes maior do que aquelas com idade entre 42 a 49 anos (IC 95%:1,880,7 p=0,03). Além disso, as mulheres com a idade entre 26 e 33 anos apresentaram uma chance de detecção 5,8 vezes maior (IC95%:1,353,5p=0,01) do que aquelas na faixa etária de 42 a 49 anos. Não houve associação

entre o uso de preservativo, número de parceiros, idade da primeira relação sexual com maior risco para detecção de HPV – dados estes que divergem da literatura.

O HPV foi detectado em 66 (24,6%) das mulheres, sendo verificado o HPV16 em 12 (4,5%) delas, HPV18 em 3 (1,1%), outros tipos de HPV de alto risco em 51 (77,3%), resultados inconclusivos totalizaram 21 (7,8) e negativos em 181 (67,5%) das mulheres (Tabela 1). Essa prevalência pode ser considerada elevada quando comparada a estudos realizados no sistema prisional de outros estados brasileiros^{6,29,30}. A elevada incidência de IST – como o HPV –, no sistema penitenciário, pode ser atribuído à faixa etária de mulheres jovens fazendo parte do sistema prisional, à maior vulnerabilidade, devido aos riscos do cárcere – como a relação sexual desprotegida nesse ambiente –, aumento da taxa de aprisionamento feminino, superlotação e, ainda, às possibilidades de violência a qual são expostas³⁰⁻³³.

Tabela 1 – Distribuição segundo a frequência dos tipos de HPV em amostras autocoletadas em MPL no Amazonas (Brasil), no período de junho de 2019 a setembro de 2020

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

Legenda:

HPV: Papilomavirus Humano;

N: número de mulheres.

Fonte: Do autor (2021).

Em relação aos tipos de HPV nas 66 mulheres com HPV detectável, 51 (77,3%) delas apresentaram outros tipos de HPV de alto risco - 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 - (Tabela 1). Embora com população diversificada da avaliada no presente estudo, dados encontrados em uma pesquisa realizada entre índias Yanomami verificou que o HPV 16 apresentou a prevalência de 9,5%. Nesta pesquisa, verificou-se também a prevalência do HPV 31, que foi de 8,8%, enquanto o do HPV 68 foi de 3,8% – sendo ambos de outros tipos de HPV de alto risco³³.

O estudo de Torres et al. (2018)⁶, realizado na cidade de Coari, interior do Amazonas, também se utilizou da autocoleta, no qual o HPV mais frequente foi o tipo 51 (1,94%), demonstrando, com isso, que a população da região norte tem características peculiares e merece um olhar diferenciado para o rastreio. Outros estudos não exploram este tipo de população, onde os tipos virais mais frequentes são os outros tipos de HPV de alto risco, como 16 e 18^{7,10,34,35}.

Em relação à colpocitologia, apresentou oito alterações citológicas e 15 alterações histopatológicas sendo duas lesões de alto grau e três lesões de baixo grau (Tabela 2). Na casuística, foram identificadas, na colpocitologia em meio líquido, 42 mulheres (84%) que apresentaram o resultado sem alterações (Tabela 2), apesar de o teste de DNA HPV ter sido positivo, podendo se tratar de infecção latente, onde o teste de biologia molecular é positivo e os outros testes são negativos como a colpocitologia e a colposcopia. Estes dados são discordantes de Darlin et al. (2013)³⁶, que demonstraram que a sensibilidade da autocoleta e da colpocitologia foram similares.

A baixa sensibilidade da colpocitologia identificada foi demonstrada por outros estudos^{13,14,37}, podendo ser reflexo do *clearance* de mulheres imunocompetentes, que ocorre em 90% dos casos, determinando, com isso, uma dificuldade para o rastreamento adequado. Ainda na casuística, 35 mulheres apresentaram infecção latente, sendo que somente 15 mulheres apresentaram alterações histopatológicas, podendo se tratar de infecção latente e, dessa forma, não sendo possível determinar que essa metodologia não apresentou acurácia^{38,39}.

Tabela 2 – Associação entre o teste de DNA HPV detectável com a colpocitologia, colposcopia, anatomopatologia e imunocitoquímica em MPL no Amazonas (Brasil)

Variável	Total n = 50 (%)	Teste HPV			P-valor
		HPV 16 n = 7 (%)	HPV 18 n = 2 (%)	HPV/outros n = 41 (%)	
Conclusão da colpocitologia					0,129
ASCUS	5 (10)	1 (14,3)	0 (0,0)	4 (9,8)	
LISL	2 (4,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (2,4)	
HSIL	1 (2,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Negativo para células malignas	42 (84)	4 (57,1)	2 (100)	36 (87,8)	
Conclusão da colposcopia					0,067
Inadequada	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	
Sem lesão	22 (44,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	21 (51,2)	
Sugestiva lesão de alto grau	13 (26,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	11 (26,8)	
Sugestiva lesão de baixo grau	14 (28,0)	4 (57,1)	2 (100,0)	8 (19,5)	
Conclusão da histopatológico					0,024*
Cervicite crônica com metaplasia escamosa	3 (6)	0 (0,0)	1 (50,0)	2 (4,9)	
Lesão de alto grau	2 (4)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (2,4)	
Lesão de baixo grau	13 (26)	3 (42,9)	0 (0,0)	10 (24,4)	
Sem alterações	4 (8)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (4,9)	

Não realizou biópsia	28 (56)	1 (14,3)	1 (50)	26 (63,4)
P16^{INK4a} (Imunocitoquímica)				0,473
Negativa	18 (36,0)	1 (14,3)	1 (50,0)	16 (39,0)
Positiva	32 (64,0)	6 (85,7)	1 (50,0)	25 (61,0)

Legenda:

*Teste Exato de Fisher significante ao nível de $P < 0,05$;
ASCUS: Atipias de Células Escamosas de Significado Indeterminado;

HPV: Papilomavírus Humano;
HSIL: Lesão intraepitelial de alto grau;
LISL: Lesão intraepitelial de baixo grau;

N: número de mulheres.

Fonte: Do autor (2021).

A proteína p16^{INK4a} é um inibidor quinase que regula a divisão celular e funciona como supressor de tumor^{20,40}. No estudo, a superexpressão da proteína p16^{INK4a} detectada por imunocitoquímica foi positiva em 64% das mulheres, contudo, somente duas delas foram diagnosticadas com lesão de alto grau, demonstrando que não teve valor. Tais resultados deixam questionamentos, que se traduzem em lacunas a serem respondidas em novas pesquisas, uma vez que a população estudada apresenta características não descritas em estudos anteriores^{20,21,41}.

A dupla marcação é a técnica mais utilizada^{39,42,43}, que avalia a super expressão da proteína p16^{INK4a} e do marcador de proliferação celular Ki67 simultaneamente, como demonstrado por Prigenzi et al. (2018)³⁹ em seu estudo, onde as mulheres com câncer cervical apresentaram associação com o HPV de alto risco, sendo indicado para decisão em casos duvidosos como ASCUS, metaplasia. A casuística demonstrou a possibilidade de realização da marcação separadamente – como realizado neste estudo –, porém, apresenta indicação limitada^{44,45}.

O padrão-ouro para o diagnóstico para lesões precursoras é realizado através do exame histopatológico, após a realização de colposcopia de mulheres que apresentaram alterações na colpocitologia ou teste molecular^{46,47}. A colposcopia, na casuística, identificou 27 mulheres com imagens sugestivas de lesão de baixo e alto grau, sendo realizada a biópsia em 22 delas e em cinco não, devido à faixa etária abaixo de 25 anos.

O resultado histopatológico demonstrou que essa população apresentou prevalência de 6,79% de lesões de baixo e alto grau, sendo que 2 (3,1%) mulheres apresentaram lesão de alto grau e 13 (24,6%) de baixo grau. Dados similares com outros estudos foram encontrados⁴⁸, pois em torno de 10% das lesões relacionadas com HPV evoluem para lesões precursoras e câncer de colo uterino⁴⁹.

4 CONCLUSÃO

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

O estudo concluiu que a prevalência de HPV na MPL foi elevada e que essa população carcerária apresenta características peculiares com maior prevalência de outros tipos de HPV de alto. A superexpressão p16^{INK4a} foi positiva – demonstrando dados inéditos na população carcerária –, porém, apresenta limitações dos resultados e, conseqüentemente, do seu uso isoladamente.

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

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer [Internet].; 2018 Feb 5[cited 2021 Apr 13]. Available from: <https://www.inca.gov.br/imprensa/inca-estima-que-havera-cerca-de-600-mil-casos-novos-de-cancer-em-2018>
2. Instituto Nacional de Câncer [Internet].; 2019 [cited 2021 Mar 29]. Available from: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml;jsessionid=986238F918FEB56989EFDCD86B0ED730#panelResultado>
- 3 – IARC. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 10: cervix cancer screening [E-book on the Internet]. Lyon: IARC Press, International Agency for Research on Cancer; 2005 [cited 2021 Apr 13]. 313p. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Cervix-Cancer-Screening-2005>
4. Lorenzi AT, Syrjänen KJ, Longatto-Filho A. Human papillomavirus (HPV) screening and cervical cancer burden. A Brazilian perspective. *Virol J* [Internet]. 2015 Jul 25 [cited 2021 Apr 14];12:112. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4514998/> doi: 10.1186/s12985-015-0342-0. PMID: 26208521; PMCID: PMC4514998.
5. Pimple S, Mishra G, Shastri S. Global strategies for cervical cancer prevention. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Feb [cited 2021 Apr 12];28(1):4-10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26642063/>. doi: 10.1097/GCO.0000000000000241. PMID: 26642063.
6. Lessa PRA, Ribeiro SG, Lima DJM, Nicolau AIO, Damasceno AKC, Pinheiro AKB. Presença de lesões intraepiteliais de alto grau entre Mulheres Privadas de Liberdade: estudo documental. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2012;20(2):1-9. doi: 10.1590/S0104-11692012000200019.
7. Smith, R.A., Andrews, K.S., Brooks, D., Fedewa, S.A., Manassaram-Baptiste, D., Saslow, D. and Wender, R.C. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 13];*CA A Cancer J Clin*, 69: 184-210. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21557>
8. Jeronimo J, Castle PE, Temin S, Denny L, Gupta V, Kim JJ, Luciani S, Murokora D, Ngoma T, Qiao Y, Quinn M, Sankaranarayanan R, Sasieni P, Schmeler KM, Shastri SS. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J Glob Oncol* [Internet]. 2016 Oct 12 [cited 2021 Apr 13];3(5):635-657. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29094101/> doi: 10.1200/JGO.2016.006577. PMID: 29094101; PMCID: PMC5646891.
9. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 Jan [cited 2021 Apr 14];71(1):7-33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33433946/> doi: 10.3322/caac.21654. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33433946.
10. Youssef MA, Abdelsalam L, Harfoush RA, Talaat IM, Elkattan E, Mohey A, Abdella RM, Farhan MS, Foad HA, Elsayed AM, Elkinaai NA, Ghaith D, Rashed ME, Ghafar MA,

Khamis Y, Hosni AN. Prevalence of human papilloma virus (HPV) and its genotypes in cervical specimens of Egyptian women by linear array HPV genotyping test. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 2016 Feb 17 [cited 2021 Apr 13];11:6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26889206/> doi: 10.1186/s13027-016-0053-1. PMID: 26889206; PMCID: PMC4756400.

11. Modibbo F, Iregbu KC, Okuma J, Leeman A, Kasius A, de Koning M, Quint W, Adebamowo C. Randomized trial evaluating self-sampling for HPV DNA based tests for cervical cancer screening in Nigeria. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 2017 Feb 6 [cited 2021 Apr 13];12:11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5294803/> doi: 10.1186/s13027-017-0123-z. PMID: 28184239; PMCID: PMC5294803.

12. Yeh PT, Kennedy CE, de Vuyst H et al. Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Global Health* [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 13];4:e001351. Available from: <https://gh.bmj.com/content/4/3/e001351.citation-tools> doi:10.1136/bmjgh-2018-001351

13. Hillemanns P, Soergel P, Hertel H, Jentschke M. Epidemiology and Early Detection of Cervical Cancer. *Oncol Res Treat* [Internet]. 2016 [cited 2020 Apr 13];39(9):501-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27614953/> doi: 10.1159/000448385. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27614953.

14. Wong EL, Chan PK, Chor JS, Cheung AW, Huang F, Wong SY. Evaluation of the Impact of Human Papillomavirus DNA Self-sampling on the Uptake of Cervical Cancer Screening. *Cancer Nurs* [Internet]. 2016 Jan-Feb [cited 2021 Apr 13];39(1):E1-E11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25730587/> doi: 10.1097/NCC.0000000000000241. PMID: 25730587; PMCID: PMC4892762.

15. Sawaya GF, Smith-McCune K, Kuppermann M. Cervical Cancer Screening: More Choices in 2019. *JAMA* [Internet]. 2019 May 28 [cited 2021 Apr 13];321(20):2018-2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31135834/> doi: 10.1001/jama.2019.4595. PMID: 31135834; PMCID: PMC6656358.

16. Torres KL, Mariño JM, Pires Rocha DA, de Mello MB, de Melo Farah HH, Reis RDS, Alves VDCR, Gomes E, Martins TR, Soares AC, de Oliveira CM, Levi JE. Self-sampling coupled to the detection of HPV 16 and 18 E6 protein: A promising option for detection of cervical malignancies in remote areas. *PLoS One* [Internet]. 2018 Jul 23;13(7):e0201262. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30036381/> doi: 10.1371/journal.pone.0201262. PMID: 30036381; PMCID: PMC6056043.

17. Ebisch, R., van der Horst, J., Hermsen, M. et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology as triage test for high-risk human papillomavirus-positive women. *Mod Pathol* 30 [Internet]. 2017 Mar 17 [cited 2021 Apr 15];1021–1031. Available from: <https://www.nature.com/articles/modpathol201716#citeas> doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.16>

18. Tjalma WAA. Diagnostic performance of dual-staining cytology for cervical cancer screening: A systematic literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2017 Mar [cited 2021 Apr 13];210:275-280. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.01.009. Epub 2017 Jan 8. PMID: 28086168.

19. Bergeron C, Ronco G, Reuschenbach M, Wentzensen N, Arbyn M, Stoler M, von Knebel Doeberitz M. The clinical impact of using p16(INK4a) immunochemistry in cervical histopathology and cytology: an update of recent developments. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2021 Apr 12];136(12):2741-51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24740700/> doi: 10.1002/ijc.28900.
20. Verma L, Shamsunder S, Malik S, Arora R. To Evaluate the Role of p16^{Ink4a} Immunocytochemistry for Detection of CIN2+ in Women Detected Screen Positive by Visual Inspection Using Acetic Acid. *J Cytol* [Internet]. 2020 Apr-Jun [cited 2021 Apr 12];37(2):82-86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32606495/> doi: 10.4103/JOC.JOC_89_18. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32606495; PMCID: PMC7315916.
21. Liao GD, Sellors JW, Sun HK, Zhang X, Bao YP, Jeronimo J, Chen W, Zhao FH, Song Y, Cao Z, Zhang SK, Xi MR, Qiao YL. p16INK4A immunohistochemical staining and predictive value for progression of cervical intraepithelial neoplasia grade 1: a prospective study in China. *Int J Cancer* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2021 Apr 13];134(7):1715-24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24105727/> doi: 10.1002/ijc.28485. Epub 2013 Oct 12. PMID: 24105727.
22. Nichiata L, Martins N, Viana L, Torres A, Silva G, Oliva N, et al. Prevalência de Infecções Sexualmente Transmissíveis em Mulheres Privadas de Liberdade. *Rev Saúde*. 2019;45(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.5902/2236583431848>.
23. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16(3):205-42. doi: 10.1097/LGT.0b013e31825c31dd.
24. Pinto AP, Crum CP, Hirsch MS. Molecular markers of early cervical neoplasia. *Diagn Histopathol*. 2010;16(10):445-54. doi: 10.1016/j.mpdhp.2010.06.012.
25. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais [Internet]. 3a ed. Rio de Janeiro: INCA; 2012 [citado 18 Out 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/nomenclatura-brasileira-para-laudos-citopatologicos-cervicais>.
26. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2019.
27. Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*. 1965;3-4:591.
28. Montgomery DC. Design and analysis of experiments. 8th ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2012.
29. Martins DC, Pesce GB, Silva GM, Fernandes CAM. Comportamento sexual e Infecções Sexualmente Transmissíveis em mulheres de apenados. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2018;26:e3043. doi: 10.1590/1518-8345.2568.3043.

30. Silva ERP, Souza AS, Souza TGB, Tsuha DH, Barbieri AR. Screening for cervical cancer in imprisoned women in Brazil. *PLoS ONE*. 2017;12(12):e0187873. doi: 10.1371/journal.pone.0187873.
31. Souza CM, Silva LR, Pessoni GC, Silva LD, Carneiro MAS, Santos SHR, et al. Alterações celulares em exame colpocitológico de reeducandas do complexo prisional da Região Metropolitana de Goiânia. *DST J Bras Doenças Sex Transm*. 2011;23(1):12-5. doi: 10.5533/2177-8264-201123104.
32. Barbosa JAG, Freitas MIF. Vulnerability of women with mental disorders to Sexually Transmitted Infections (STIS) and HIV/AIDS. *REME Rev Min Enferm* [Internet]. 2011 [cited 2021 Oct 18];15(2):217-24. Available from: http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=ADOLEC&lang=p&n_extAction=lnk&exprSearch=600173&indexSearch=ID. doi: 600173.10.
33. Hashiguchi M, Nakao Y, Honda A, Kawaguchi A, Hanashima K, Nishiyama S, et al. What has changed since the introduction of Human Papillomavirus testing with the cytology-based cervical cancer screening system in Japan a social experiment. *Acta Cytol*. 2019;63(5):385-90. doi: 10.1159/000500190.
34. Fonseca AJ, Taeko D, Chaves TA, Amorim LDC, Murari RSW, Miranda AE. HPV infection and cervical screening in socially isolated indigenous women inhabitants of the amazonian rainforest. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0133635. doi: 10.1371/journal.pone.0133635.
35. Chen K, Ouyang Y, Hillemanns P, Jentshke M. Excellent analytical and clinical performance of a dry self-sampling device for Human Papillomavirus detection in an urban Chinese referral population. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(12):1839-45. doi: 10.1111/jog.13132.
36. Darlin L, Borgfeldt C, Forslund O, Hénic E, Dillner J, Kannisto P. Vaginal self-sampling without preservative for Human Papillomavirus testing shows good sensitivity. *J Clin Virol*. 2013;56(1):52-6. doi: 10.1016/j.jcv.2012.09.002.
37. Sena AB. Análise do desempenho de tecnologias alternativas para rastreamento de lesões precursoras e de câncer invasivo de colo de útero [dissertação]. Manaus: Universidade Federal do Amazonas; 2019.
38. Lobo LMGA, Almeida MM, Oliveira FBM. Uterine column cancer, HPV and Papanicolaou experiment: a reflection on women's knowledge. *ReonFacema*. 2018;4(1):889-95.
39. Prigenzi KCK, Heinke T, Salim RC, Focchi GRA. Dual p16 and Ki-67 expression in liquid-based cervical cytological samples compared to pap cytology findings, biopsies, and HPV testing in cervical cancer screening: a diagnostic accuracy study. *Acta Cytol*. 2018;62(2):104-14. doi: 10.1159/000487504.
40. Wu J, Li XJ, Zhu W, Liu XP. Detection and pathological value of papillomavirus DNA and p16^{INK4A} and p53 protein expression in cervical intraepithelial neoplasia. *Oncol Lett*. 2014;7(3):738-44. doi: 10.3892/ol.2014.1791.

41. Vasconcelos CTM, Coelho CF, Cunha DFF, Aquino OS, Anjos SJSB, Pinheiro AKB. Prevenção do câncer de colo uterino: o presídio como um espaço promotor de saúde. *Rev Gest Saúde* [Internet]. 2013 [citado 18 Out 2021];4(3):972-84. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/6760>.
- 42.
43. Kissler A, Zechmeister-Koss I. A systematic review of p16/Ki-67 immuno-testing for triage of low grade cervical cytology. *BJOG*. 2015;122(1):64-70. doi: 10.1111/1471-0528.13076.
44. Lewitowicz P, Nasierowska-Guttmejer A, Rokita W, Adamczyk-Gruszka O, Gluszek S, Chrapek M, et al. HPV genotyping and p16/Ki-67 test significantly improve detection rate of high-grade cervical squamous intraepithelial lesion. *Arch Med Sci*. 2019;16(1):87-93. doi: 10.5114/aoms.2018.80697.
45. Baros A, Badea M, Bohiltea R, Cirstoiu M. New molecular markers for cervical precancer detection optimization. immunocytochemistry test: p16/ki67 dual staining (CINtec PLUS test). *Gineco.eu*. 2016;(12)180-2. doi: 10.18643/gie.u.2016.180.
46. Bergeron C, Ronco G, Reuschenbach M, Wentzensen N, Arbyn M, Stoler M, et al. The clinical impact of using p16(INK4a) immunochemistry in cervical histopathology and cytology: an update of recent developments. *Int J Cancer*. 2015;136(12):2741-51. doi: 10.1002/ijc.28900.
47. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, Wentzensen N, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(3):210-20. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.10.005.
48. Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, Mustafa AA, Wiercioch W, Kehar R, et al. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *Int J Gynecol Obstet*. 2016;132(3):259-65. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.07.024.
49. Del Pino M, Alonso I, Rodriguez-Trujillo A, Bernal S, Geraets D, Guimerà N, et al. Comparison of the analytical and clinical performance of five tests for the detection of Human Papillomavirus genital infection. *J Virol Methods*. 2017;248:238-43. doi: 10.1016/j.jviromet.2017.07.009.
50. Alba I, Anton-Culver H, Hubbell FA, Ziogas A, Hess JR, Bracho A, et al. Self-sampling for Human Papillomavirus in a community setting: feasibility in Hispanic women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2008;17(8):2163-8. doi: 10.1158/1055-9965.