



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Auto-colheita do teste do HPV como método de rastreio do cancro do colo do útero

Rita Amorim e Costa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho

Covilhã, janeiro de 2020

Dedicatória

Aos meus pais, por todo apoio, esforço e investimento.

Agradecimentos

À Covilhã, a cidade que tão bem me acolheu e que se tornou na minha segunda casa.

À Universidade da Beira Interior e à Faculdade de Ciências da Saúde, por toda a formação que me possibilitaram alcançar.

Ao meu orientador, o Prof. Doutor José Fonseca Moutinho, por toda a disponibilidade e orientação e por me ter permitido beneficiar da sua competência científica para a realização desta dissertação.

À minha família, namorado e amigos pelo apoio e motivação incondicionais.

A todos, o meu mais sincero obrigada.

Resumo

Introdução: O desenvolvimento de vacinação contra o HPV e a implementação de programas de rastreio do cancro do colo útero atingiram taxas de sucesso inegáveis. No entanto, apesar de todas as estratégias de prevenção instituídas, o CCU continua a ser responsável por taxas de incidência e de mortalidade consideráveis. Atualmente, mais de metade dos casos de CCU são diagnosticados em mulheres que, por diferentes motivos, faltam ao rastreio. A auto-colheita do teste de HPV é um instrumento de rastreio que tem a potencialidade de aumentar a taxa de participação no rastreio do CCU, possibilitando abranger algumas das mulheres que não participam no rastreio padrão implementado.

Objetivo: Esta monografia pretende analisar a evidência científica atual sobre a auto-colheita do teste de HPV, avaliando o seu potencial como ferramenta de rastreio e a viabilidade da sua implementação nos programas nacionais de rastreio do CCU.

Metodologia: Para a realização desta dissertação foi realizada pesquisa bibliográfica e efetuada revisão de literatura científica através da utilização das plataformas PubMed, UpToDate e ScienceDirect.

Discussão: A maioria dos estudos demonstrou que, no geral, existe uma boa aceitação por parte das mulheres, que se encontram dispostas a aderir à auto-colheita do teste do HPV. A evidência científica aponta para uma eficácia similar da auto-colheita comparativamente às amostras recolhidas pelo clínico, desde que utilizado o dispositivo de colheita apropriado e o tipo de teste de HPV adequado. Desta forma, tendo em conta todas as vantagens e desvantagens do método, deve ser feita uma análise custo-benefício de forma a avaliar a exequibilidade da implementação da auto-colheita do teste de HPV como ferramenta de rastreio do CCU.

Conclusão: Até à data, a evidência científica é a favor da utilização da auto-colheita do teste de HPV nas mulheres que faltam ao rastreio padrão do CCU. A Holanda e a Austrália já implementaram esta estratégia de rastreio nos seus programas nacionais. Outros países devem apostar em estudos-piloto de forma a averiguar a viabilidade da inclusão do método de rastreio nas suas populações. Apesar de esta temática contar já com inúmeros estudos realizados e artigos publicados, há ainda muitas questões por responder, evidenciando a necessidade de mais investigação nesta área.

Palavras-chave

HPV; teste de HPV; auto-colheita; rastreio do cancro do colo do útero; cancro do colo do útero.

Abstract

Introduction: The development of HPV vaccination and the implementation of cervical cancer screening programs have achieved undeniable successful rates. However, despite all prevention strategies implemented, cervical cancer remains responsible for considerable incidence and mortality rates. Currently, more than half of cervical cancer cases are diagnosed in women who lack screening, regardless of the reasons. HPV self-sampling is a screening tool that has the potential to increase the participation rate in cervical screening, reaching some of the women who do not participate in the standard screening implemented.

Goals: This monograph aims to analyze the current scientific evidence on HPV self-sampling, assessing its potential as a screening tool and the feasibility of its implementation in national cervical cancer screening programs.

Methodology: For this study, a bibliographic research and literature review was carried out, mainly using PubMed, UpToDate and ScienceDirect platforms.

Discussion: Most studies have shown that women accept and are willing to use HPV self-sampling. Scientific evidence points to a similar efficacy of self-sampling compared to samples collected by the clinician, if the appropriate collection device is used and the appropriate HPV test type is applied. Therefore, taking into account all the advantages and disadvantages of the method, a cost-benefit analysis should be done to assess the feasibility of implementing HPV self-sampling as a cervical cancer screening tool.

Conclusion: To date, scientific evidence is in favor of using HPV self-sampling in women who missed the traditionally cervical cancer screening. The Netherlands and Australia have already implemented this screening strategy in their national programs. Other countries should focus on pilot studies to examine the feasibility of including the screening method in their populations. However, although the numerous studies and published articles on this theme, there are still many unanswered questions, highlighting the need for further research in this area.

Keywords

HPV; HPV test; self-sampling; cervical screening; cervical cancer.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos.....	v
Resumo.....	vii
Palavras-chave	ix
Abstract.....	xi
Keywords	xiii
Índice.....	xv
Lista de Figuras	xvii
Lista de Tabelas	xix
Lista de Acrónimos	xxi
1. Introdução	23
1.1 Panorama mundial do rastreio de CCU.....	26
2. Objetivos	29
3. Material e Métodos	31
4. Resultados e Discussão.....	33
4.1 Barreiras à adesão aos programas de rastreio implementados	33
4.2 Pertinência da auto-colheita do teste de HPV na atualidade	35
4.3 Aceitação e adesão da auto-colheita do teste do HPV	36
4.4 Eficácia da auto-colheita do teste de HPV	39
4.5 Custo-efetividade da implementação da auto-colheita do teste de HPV como método de rastreio.....	41
4.6 Vantagens e Desvantagens da auto-colheita do teste de HPV	43
5. Investigação e perspetivas futuras	45
6. Conclusão	47
7. Bibliografia	49

Lista de Figuras

Figura 1 - Distribuição da incidência e mortalidade dos 10 tipos de cancro mais comuns nas mulheres, a nível mundial.....	23
Figura 2 - Panorama mundial de programas de vacinação contra HPV	24
Figura 3 - Panorama mundial de programas de rastreio do cancro do colo do útero	25

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Fatores de risco associados à infeção por HPV e ao CCU	24
Tabela 2 - Motivos pelos quais as mulheres faltam ao rastreio do CCU.....	34
Tabela 3 - Motivos pelos quais as mulheres manifestam preferência pela auto-colheita do teste de HPV	36
Tabela 4 - Preocupações das mulheres relutantes em aceitar a auto-colheita do teste de HPV	37

Lista de Acrónimos

CCU	Cancro do Colo do Útero
HPV	Vírus do Papiloma Humano
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
DGS	Direção Geral de Saúde
CIN2+	Neoplasia Intraepitelial Cervical de grau 2 ou mais
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
HC2	<i>Hybrid Capture 2</i>

1. Introdução

O cancro do colo do útero é, a nível mundial, o 4º cancro mais comum em mulheres. Em 2018, verificou-se uma incidência de 570,000 novos casos e uma mortalidade de 311,000 mulheres, em todo o mundo (1). Em Portugal, de acordo com o registo oncológico nacional, no ano de 2010 a incidência de CCU foi de 8.9/100.000 (2).

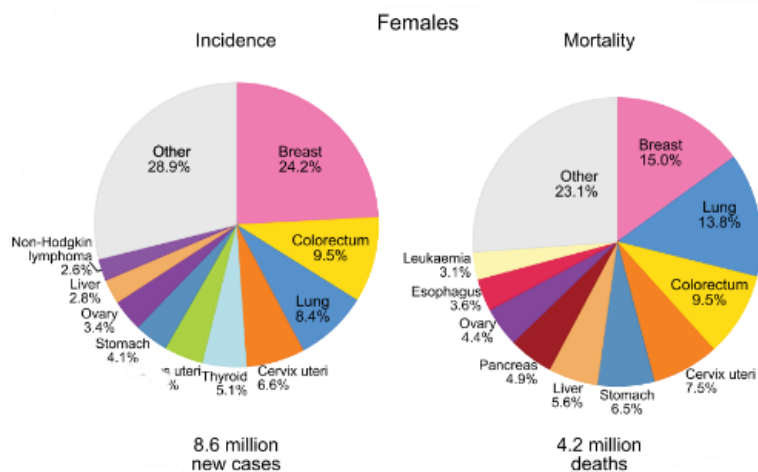


Figura 1 - Distribuição da incidência e mortalidade dos 10 tipos de cancro mais comuns nas mulheres, a nível mundial (1)

Nos anos 90, estabeleceu-se a relação entre a infeção pelo HPV de alto risco e o CCU, sendo este uma causa necessária (mas não suficiente) para o seu desenvolvimento (3).

Existem mais de 130 tipos de HPV, dos quais 40 afetam preferencialmente os órgãos genitais. Estes dividem-se em tipos de alto e baixo risco, em função da gravidade das patologias que causam. Nos HPV de alto risco incluem-se os tipos 16 e 18, sendo responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de cancro do colo do útero. Os HPV de baixo risco, como os tipos 6 e 11, são responsáveis pela maioria das condições benignas, das quais as mais frequentes são os condilomas ou as verrugas genitais (4, 5).

O HPV é um vírus sexualmente transmissível, transmitindo-se através do contacto pele a pele. Estima-se que 80% das pessoas sexualmente ativas já tiveram contacto com o HPV em algum momento ao longo das suas vidas. Na maioria dos casos, a infeção provocada pelo HPV resolve-se espontaneamente ao fim de 1 a 2 anos. Nos casos em que o HPV não é eliminado, a infeção pode progredir para lesão pré-cancerosa e, num espaço de 10 anos, evoluir para cancro (4).

Embora a infeção de HPV seja um pré-requisito para o aparecimento de CCU, vários outros cofatores estão relacionados com a transformação maligna: a imunossupressão (HIV, etc.), a predisposição genética, o tabaco e a utilização de contraceptivos orais ou de terapêutica de substituição hormonal, por exemplo, são fatores que aumentam o risco de CCU (4) (6).

Tabela 1 - Fatores de risco associados à infeção por HPV e ao CCU (6)

Fatores de risco para a infeção por HPV	Fatores de risco para o CCU
Início de relações sexuais <18 anos	HPV Alto risco: tipos 16 e 18 Baixo risco: tipos 6 e 11
Múltiplos parceiros sexuais ou companheiro com múltiplos parceiros sexuais	Infeção por <i>clamídia</i> atual ou passada
Tabaco	Infeção por HSV-2
Imunossupressão (por medicação ou patologia)	Dieta pobre em frutos e vegetais
Infeções vaginais	Excesso de peso
	Tabaco
	Uso de contraceptivos orais combinados
	3 ou mais gravidezes a termo
	Idade da 1º gravidez <17 anos
	Cuidados de saúde pobres ou limitados
	História familiar de CCU

A melhor estratégia para a prevenção do CCU consiste na associação da prevenção primária, com taxas de vacinação de 70%, à prevenção secundária, com igual taxa de participação no rastreio (7).

Relativamente à vacinação, existe uma vacina bivalente que cobre apenas os tipos de HPV 16 e 18, uma vacina quadrivalente que protege contra os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 e a vacina nonavalente que protege contra 9 tipos de HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58) (7).

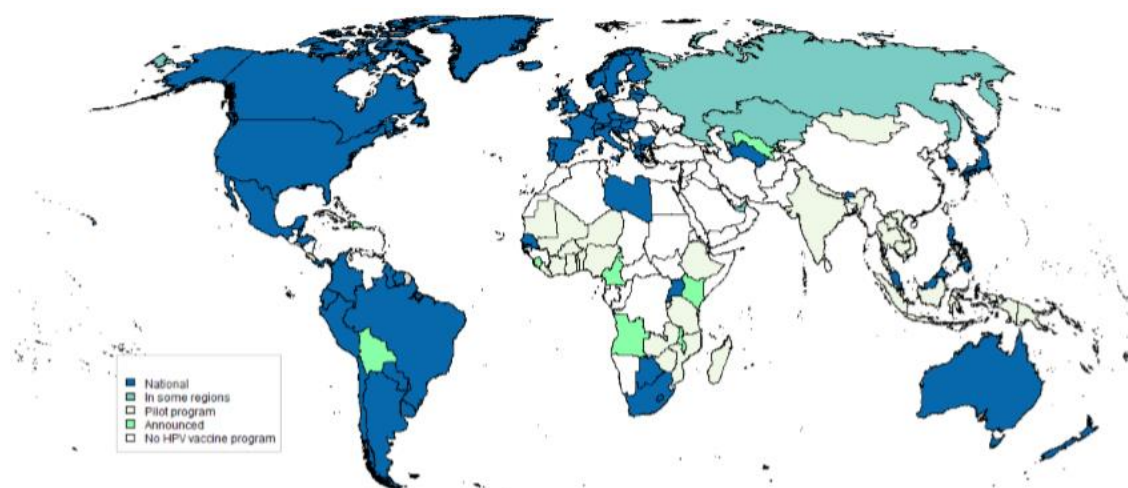


Figura 2 - Panorama mundial de programas de vacinação contra HPV (8)

A nível da prevenção secundária, existem vários testes de rastreio do CCU: citologia (convencional ou em meio líquido), visualização com ácido acético (VIA) e teste de HPV. O método mais frequentemente utilizado é a citologia. O teste de DNA do HPV foi introduzido em

alguns países como um complemento ao rastreio por citologia (co-teste) ou como teste de rastreio primário a ser seguido por um teste secundário, mais específico, como a citologia (8).

As estratégias de rastreio do CCU diferem entre países. Existem diferenças nos programas de rastreio implementados, nomeadamente no que diz respeito ao tipo de teste de rastreio primário utilizado, aos intervalos de repetição, à população alvo, aos sistemas de chamada e rechamada e ao custo para os pacientes (9). Alguns países têm programas de base populacional, nos quais as mulheres são identificadas individualmente e convidadas a participar no rastreio. Esse tipo de programa pode ser implementado a nível nacional ou apenas em regiões específicas do país. No rastreio oportunista, as participações no rastreio dependem da decisão das próprias mulheres ou de contactos ocasionais com prestadores de serviços de saúde (8).

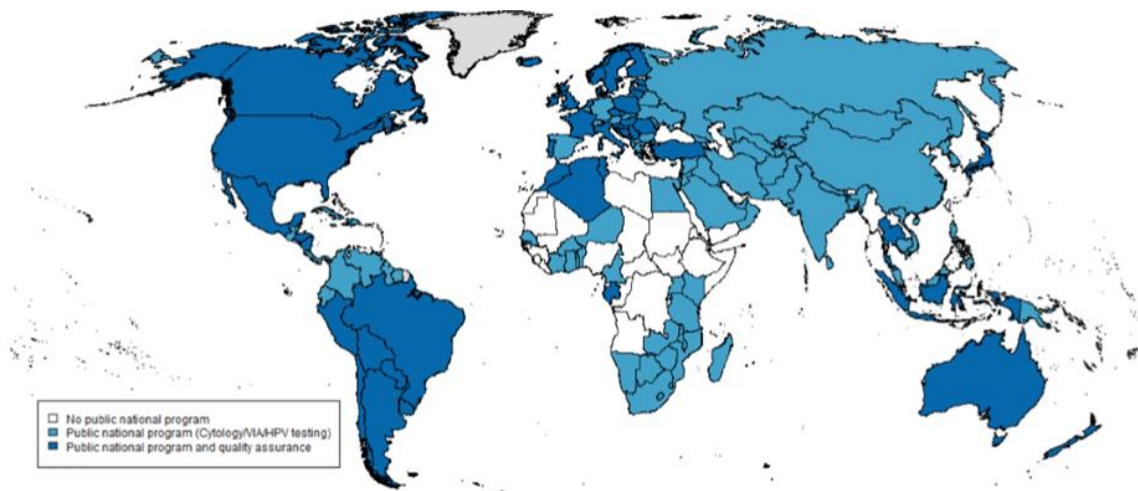


Figura 3 - Panorama mundial de programas de rastreio do cancro do colo do útero (8)

O sucesso atingido com a implementação de programas de rastreio traduziu-se numa marcada diminuição da incidência e da mortalidade devido a CCU. Nos casos em que foram implementados com êxito, a mortalidade foi reduzida em 80% na população abrangida pelos programas de rastreio (9). Infelizmente, em muitos países, os testes padrão de rastreamento do CCU não são universalmente nem amplamente distribuídos (10). Mesmo nos países com programas de rastreio organizados, existe alguma dificuldade em garantir a participação de toda a população. Muitas mulheres, devido à dificuldade no acesso aos serviços de saúde e a barreiras socioeconómicas e culturais, faltam ao rastreio, perdendo-se a oportunidade de prevenção do CCU (11).

É importante referir que mais de 50% dos casos de CCU são diagnosticados em mulheres que faltam ao rastreio (12). Desta forma, é necessário ter em mente que a questão preliminar é a falha na adesão aos programas de rastreio do CCU, independentemente do tipo de programa de rastreio implementado e do método de rastreio utilizado para o mesmo.

A auto-colheita do teste do HPV é um instrumento que vem eliminar diferentes barreiras ao rastreio tradicionalmente implementado, facilitando o acesso ao mesmo, principalmente nas populações mais vulneráveis. Desta forma, pode mudar o panorama futuro no que diz respeito

ao rastreio do HPV, promovendo a prevenção e, conseqüentemente, diminuindo o número de mortes por CCU (11).

O objetivo desta monografia é determinar quais as características da população que não participa no rastreio do CCU e avaliar a validade científica da implementação da auto-colheita do teste do HPV neste grupo de mulheres. Adicionalmente, foi realizada pesquisa sobre a possibilidade de generalização do método a toda a população como método primário de rastreio. Assim, relativamente a este método de rastreio, é pertinente avaliar a aceitação por parte das mulheres, a capacidade para detetar lesões de alto grau e cancro em estádios iniciais e a continuidade do seguimento após um resultado do teste de HPV positivo. Para além disso, este trabalho pretende perceber quais as melhores estratégias para implementação desta modalidade de rastreio no futuro.

1.1 Panorama mundial do rastreio de CCU

Após extensas evidências científicas demonstrando maior sensibilidade e precisão, menor variabilidade e melhor reprodutibilidade da triagem baseada no teste do HPV em comparação com a citologia, as diretrizes europeias recentes recomendam a triagem primária baseada no HPV. Além disso, a triagem baseada em HPV possibilita intervalos de triagem mais longos em mulheres com resultados negativos e permite a auto-colheita (13, 14).

Independentemente dos métodos de rastreio primário de base utilizados em cada país, existe uma preocupação comum com as mulheres que nunca ou irregularmente participam no rastreio do CCU. Uma opção para estas mulheres é a auto-amostragem com kits oferecidos nas comunidades ou enviados por correio para as suas casas.

A Holanda é o país europeu com maior sucesso na transição do programa de rastreio do CCU de uma estratégia baseada em citologia para o teste de HPV. Foi também o primeiro país a incluir a auto-colheita do teste de HPV no programa de rastreio. Todas as mulheres com idades entre 30 e 60 anos são convidadas a ser rastreadas a cada 5 anos até atingirem 40 anos e a cada 10 anos a partir de então. Habitualmente, as amostras são colhidas pelos clínicos gerais. No entanto, a opção de auto-amostragem é oferecida às mulheres que faltam ao rastreio. Para amostras positivas para HPV, a citologia é usada como teste de triagem (15).

A Austrália é o segundo país, depois da Holanda, a apostar na implementação da auto-colheita do teste de HPV em mulheres pouco ou nunca rastreadas. Com esta mudança está prevista a redução na incidência e mortalidade por CCU em até 22%. O sucesso da implementação da auto-colheita do teste de HPV está dependente do apoio fornecido pelos prestadores dos cuidados de saúde, da facilidade de acesso aos serviços de saúde, dos custos do procedimento e do incentivo para a continuação do acompanhamento (16-19).

Para além da Holanda e da Austrália, muitos outros países estão a averiguar a viabilidade da implementação da auto-colheita do teste de HPV como método alternativo para o grupo de mulheres que não realiza o rastreio padrão. A extensão da auto-amostragem às mulheres que realizam regularmente o rastreio padrão está a ser estudada de forma a perceber a potencialidade desta como ferramenta primária de rastreio (20, 21).

2. Objetivos

Os objetivos da presente dissertação são avaliar a evidência científica atual sobre:

1. Barreiras à adesão aos programas de rastreio implementados;
2. Pertinência da auto-colheita do teste de HPV na atualidade;
3. Aceitação e adesão da auto-colheita do teste do HPV;
4. Eficácia da auto-colheita do teste de HPV;
5. Custo-efetividade da implementação da auto-colheita do teste de HPV como método de rastreio;
6. Vantagens e Desvantagens da auto-colheita do teste de HPV;
7. Investigação e perspetivas futuras.

3. Material e Métodos

Para a realização desta dissertação foi realizada pesquisa bibliográfica através da utilização das plataformas PubMed, UpToDate e ScienceDirect. As palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram “HPV”, “teste de HPV”, “auto-colheita”, “rastreio do cancro do colo do útero” e “cancro do colo do útero”. Durante o processo de pesquisa e seleção de literatura científica foi dada preferência ao material mais recente. Desta forma, a bibliografia selecionada é datada do ano 2007 ao ano 2019. Relativamente à linguagem, foi imposta a limitação para as línguas portuguesa e inglesa. Foram também analisadas minuciosamente as referências bibliográficas dos artigos selecionados de forma a garantir a qualidade do material utilizado.

Adicionalmente, foram ainda consultados os consensos nacionais da Sociedade Portuguesa de Ginecologia e documentação oficial da DGS.

À data da finalização desta dissertação foi efetuada uma nova pesquisa para assegurar a atualização da informação.

4. Resultados e Discussão

4.1 Barreiras à adesão aos programas de rastreio implementados

Atualmente, sabe-se que falhar na regularidade do rastreio ou nunca o ter realizado são fatores de risco importantes para o cancro do colo do útero. Mais de 50% dos casos de CCU são diagnosticados neste grupo de mulheres (12).

Existe uma tendência para a menor taxa de participação no rastreio do CCU em determinados subgrupos de mulheres. Para além disso, neste grupo de mulheres mais vulneráveis, verifica-se igualmente uma menor taxa de resposta aos sistemas de lembretes e de rechamada. Mulheres com baixo estatuto socioeconómico, imigrantes, que se identificam como homossexuais (22), mulheres aborígenes ou nos dois extremos de idades do intervalo abrangido pelo rastreio são geralmente menos rastreadas. Desta forma, este conjunto de mulheres associa-se a taxas de incidência e de mortalidade mais altas do que a restante população (23).

De entre os diversos motivos para faltar ao rastreio do CCU, podem identificar-se determinadas experiências subjetivas como barreiras à participação no mesmo. Verificam-se sentimentos de embaraço e vergonha, principalmente em mulheres de determinados grupos culturais relutantes em que o médico visualize ou tenha contacto com o órgão genital. Também mulheres violadas ou com parceiros violentos têm problemas em expor-se para a realização de exames médicos. Mulheres que sentiram dor ou desconforto nos testes de rastreio anteriores são também reticentes à realização dos exames seguintes (24, 25).

Determinadas circunstâncias práticas e socioeconómicas representam, do mesmo modo, situações que levam à falha na adesão aos programas de rastreio do CCU: esquecimento do agendamento da consulta ou subestimação do tempo decorrido desde o rastreio anterior; gravidez ou amamentação; tratamentos de fertilidade ou de outros tipos; tempo perdido na deslocação até à clínica ou hospital, com interrupção de atividades profissionais, problemas de transporte ou de cuidado infantil; despesas monetárias, nomeadamente em países sem seguro de saúde; entre outros (23-25).

Por último, a falta de conhecimento relativamente ao HPV, subestimando o risco de CCU e desvalorizando a importância da prevenção é também um motivo que leva muitas mulheres a não participarem no rastreio (24).

Tabela 2 - Motivos pelos quais as mulheres faltam ao rastreio do CCU (26)

Questões práticas
Consulta em horário inconveniente
Dificuldade em conseguir dispensa no trabalho
Não considera necessário realizar o teste
Ausência de transportes adequados
Não tem dinheiro para pagar o transporte
Impossibilidade de deixar as crianças
Não sabe para que serve o teste
Esquecimento da consulta marcada
Esposo ou companheiro não permitem a realização do teste
Espera na clínica/hospital por um período de tempo demasiado longo
Questões emocionais
Vergonha em ser vista por um clínico do sexo masculino
Receio de o rastreio ser doloroso
Más experiências com examinação genital no passado
Medo do resultado do teste
Ausência de confiança nos médicos
Receio de precisar de tratamento
Perceção de risco
Não considera estar em risco para a infeção por HPV
Não considera estar em risco para o CCU
Não tem sintomas por isso não necessita de realizar o teste
Não é sexualmente ativa

4.2 Pertinência da auto-colheita do teste de HPV na atualidade

No capítulo anterior são expostas diversas barreiras à participação nos programas de rastreio do CCU atualmente implementados. Dadas a maior incidência e mortalidade por CCU nas mulheres não rastreadas, justificam-se intervenções que permitam reduzir as desigualdades observadas na participação nos rastreios, visando a otimização da estratégia de prevenção.

O teste de HPV tem a vantagem de poder ser colhido pelas próprias mulheres, o que não acontece no caso da citologia (27). Escovas, tampões, cotonetes e dispositivos de lavagem podem ser utilizados como dispositivos de auto-colheita (28). O kit fornecido às mulheres inclui ainda um folheto informativo, com instruções escritas e figuras ilustrativas, e um envelope pré-impresso endereçado ao laboratório para o qual devem enviar a amostra (29).

A possibilidade de auto-colheita do teste do HPV é uma ferramenta que permite às mulheres obterem a amostra com facilidade, no tempo e local mais conveniente para as mesmas. Comodidade, privacidade, facilidade de utilização e, possivelmente, uma boa relação custo-benefício são fatores a favor do papel emergente da auto-colheita do teste do HPV no rastreio do CCU (23). O facto de eliminar diversas barreiras ao rastreio padrão utilizado, aumentando as taxas de participação, evidencia o seu potencial para mudar o panorama futuro no que diz respeito à prevenção do CCU.

No entanto, o sucesso deste método de rastreio está dependente da aceitação por parte da população-alvo, da capacidade do teste para detetar lesões de alto grau ou cancro em estádios iniciais e da continuidade do seguimento nos casos em que o teste do HPV é positivo (23). A relação custo-efetividade e muitos outros pontos pertinentes devem ainda ser estudados de forma a avaliar a viabilidade da inclusão desta estratégia nos programas de rastreio.

4.3 Aceitação e adesão da auto-colheita do teste do HPV

A aceitação de qualquer método de rastreio pela população-alvo é a chave para o sucesso da sua implementação. Se a comunidade não se encontra disposta a aderir a uma determinada estratégia, a sua potencialidade torna-se limitada.

A grande maioria dos estudos demonstra que as mulheres, quando questionadas, manifestam preferência pela auto-colheita do teste de HPV, comparativamente à realização do exame pelo clínico. Desta forma, podemos concluir que existe uma aceitação generalizada relativamente a esta ferramenta de rastreio. Perceções de facilidade, conveniência, privacidade e diminuição do embaraço são fatores que agradam às mulheres e foram citados como principais motivos para a preferência pela auto-colheita do teste de HPV (30-32).

Tabela 3 - Motivos pelos quais as mulheres manifestam preferência pela auto-colheita do teste de HPV (26)

Processo fácil
Pode ser realizado em casa
É um método que poupa tempo
É menos embaraçoso
Permite que as mulheres sintam controlo sobre a própria saúde
Má experiência com exames genitais anteriores realizados pelo clínico
Vergonha em ser examinado por um clínico do sexo masculino
Ausência de confiança nos médicos

Entre as mulheres relutantes em aceitar a auto-colheita do teste do HPV, as principais preocupações referidas foram a incerteza relativamente à eficácia do método, a dúvida na sua própria capacidade de realizar corretamente a colheita e o medo de se magoarem durante o procedimento. No entanto, é preciso ter em conta que a dor é provável mesmo durante a colheita pelo clínico. Para além disso, embora muitas mulheres listassem essa preocupação previamente, a maioria sentiu pouco ou nenhum desconforto durante a realização do procedimento. Muitas das mulheres que experimentaram o método de auto-colheita do teste de HPV revelaram sentir-se fortalecidas e com controlo sobre a sua saúde (26) (30) (32, 33).

Tabela 4 - Preocupações das mulheres relutantes em aceitar a auto-colheita do teste de HPV (26)

Receio em magoar-se durante o procedimento
Ausência de tempo e privacidade na própria casa
Desconforto em tocar-se a si própria
Medo de realizar o procedimento incorretamente
Desconfiança relativamente à eficácia do método
Preocupação com a opinião do parceiro
Preferência pelo rastreio efetuado pelo clínico
Não quer realizar o rastreio, independentemente do método

É ainda de realçar que em alguns ensaios foi encontrada uma diferença na aceitação por parte das mulheres quando utilizados diferentes dispositivos para a colheita do teste de HPV. A escova parece associar-se a uma maior taxa de participação comparativamente ao dispositivo de lavagem (12). Ainda assim, o número de artigos que aborda esta questão não é suficiente para formular uma conclusão sólida, pelo que mais estudos devem ser efetuados com o objetivo de concluir qual o dispositivo de colheita mais bem aceite pelas mulheres.

É importante ter a noção de que, apesar de haver uma aceitação generalizada por parte das mulheres no que toca à auto-colheita do teste do HPV, nem todas as que se dizem dispostas a realizar o procedimento o chegam a efetuar efetivamente.

Mulheres com conhecimentos sobre o HPV, com perceção do alto risco de CCU, que efetuaram testes de rastreio CCU prévios têm uma maior probabilidade de aderir à auto-colheita do teste de HPV. Muitas vezes, são requeridas informações extra como o tempo previsto para obter o resultado e nome da organização que fornece o teste, de modo a sentirem-se confortáveis o suficiente para utilizarem este método (23).

A adesão das mulheres à auto-colheita do teste de HPV está também dependente das estratégias de convite utilizadas. A oferta do kit traduz-se numa maior adesão quando comparada aos sistemas de chamada para a citologia que faz parte do programa de rastreio padrão (34). Verifica-se também um decréscimo na participação quando os kits são fornecidos sob requisição comparativamente ao envio para casa. Quando questionadas, algumas mulheres relataram preferência pela realização do exame na clínica devido à disponibilidade dos médicos para dar apoio no caso de surgir algum tipo de dificuldade (33). No entanto, estudos em que as diferentes estratégias foram testadas mostraram uniformemente que a oferta nas clínicas ou necessidade de requisição do kit têm menor adesão do que enviar diretamente pelo correio.

Assim, é evidente o benefício de enviar o kit para casa de todas as mulheres que falham o rastreio (28, 29) (35). Desta forma, o kit deve ter um tamanho pequeno o suficiente para caber numa caixa de forma a poder ser enviado pelo correio (23).

O custo que o método acarreta para as próprias mulheres pode ser uma potencial barreira à adesão das mesmas a este método de rastreio do CCU. Apesar de uma aceitação generalizada, o número real de mulheres dispostas a comprar o kit pode ser influenciado pelo preço do mesmo. Assim, o custo é um preditor importante da adesão das mulheres à auto-colheita do teste de HPV e deve ser tido em consideração (33).

Em alguns estudos, a doença, independentemente da sua gravidade, foi citada como um fator com impacto negativo na adesão à auto-colheita do teste do HPV. Mulheres que se sentem doentes estão menos predispostas a realizar o procedimento (33).

É importante ressaltar que determinadas razões para não aderir aos programas de rastreio tradicionais continuam a associar-se também à recusa da auto-colheita do teste de HPV. A auto-colheita do teste de HPV minimiza muitas barreiras, mas não tem a capacidade de as eliminar totalmente. No caso das mulheres com falta de conhecimentos adequados relativamente ao HPV e ao CCU, sem noção da necessidade de rastreio, por exemplo, o mais importante é apostar na educação para a saúde (26).

Para além da disposição para adesão ao método de auto-colheita do teste de HPV, é necessário assegurar também a adesão ao *follow-up* após um resultado positivo. A principal barreira ao seguimento é a dificuldade de obter cobertura de assistência médica para toda a população. No entanto, existem outros motivos para interromper o acompanhamento de um resultado positivo. No caso de serem imigrantes, por exemplo, mulheres com amigos ou familiares com quem possam conversar sobre o resultado do teste têm maior probabilidade de efetuarem o rastreio até ao fim. O envio de cartas e a explicação dada pelos médicos sobre o significado do teste e as suas possíveis consequências têm um efeito positivo na adesão ao seguimento das mulheres com resultados de teste de HPV positivos (23).

4.4 Eficácia da auto-colheita do teste de HPV

Existem fortes evidências científicas que demonstram que o teste de HPV é mais sensível que a citologia na deteção de lesões de alto grau, apesar de ser menos específico que esta. O rastreio baseado em citologia resulta em muitos falsos negativos (36). A alta sensibilidade do teste do HPV foi uniformemente demonstrada pela maioria dos estudos. Ao basear-se na presença de DNA de HPV de alto risco, fornece resultados mais sensíveis e mais objetivos (33). Para além de conferir maior sensibilidade, o teste de HPV tem a vantagem adicional de aumentar o intervalo de rastreio necessário após um resultado negativo (5 anos para o teste de HPV comparativamente aos 3 anos na citologia) (9). Para além disso, confere a possibilidade de auto-colheita pelas próprias mulheres, o que não é possível com a citologia (27).

Coletivamente, os dados demonstram que a auto-colheita do teste de HPV é tão ou mais sensível na deteção de CIN2+ quanto a citologia colhida pelo clínico, apesar de ser menos específico (28). A redução na especificidade pode ser explicada pela deteção de infeções transitórias de HPV de alto risco, que não são clinicamente significativas. Alguns artigos associam ainda a baixa especificidade do teste de HPV auto-colectado a infeções vaginais como por exemplo infeções por HPV de baixo risco que são consideradas pelo material de teste devido à existência de reatividade cruzada (28) (37). Variações na performance clínica verificadas em alguns estudos refletem a utilização de diferentes dispositivos na auto-colheita do teste de HPV. Os resultados apontam para a tendência de a escova e os dispositivos de lavagem terem uma sensibilidade superior ao cotonete e ao tampão. Pensa-se que estas diferenças estejam relacionadas com a capacidade de cada dispositivo para a recolha de um número de células que permita a deteção de HPV (28).

Revisões sistemáticas e meta-análises de 2005 a 2007 demonstraram moderada a boa taxa de concordância entre amostras auto-colectadas e colhidas por clínicos, com valores *kappa* entre 0.24 e 0.96 (24). No entanto, estes eram estudos de pequena dimensão, muitas vezes baseados apenas na avaliação dos resultados virológicos, que não comparavam a acuidade para detetar lesões de alto grau (27) (38). Estudos posteriores, mais pormenorizados, demonstraram excelente performance da auto-colheita do teste de HPV.

Em 2014, uma meta-análise que incluía dados de 36 estudos, concluiu que, nos programas de rastreio baseados em técnicas de hibridização de ácidos nucleicos com amplificação de sinal (como a *Hybrid Capture 2*), a colheita clínica era preferível face à auto-colheita, dada a redução ligeira de sensibilidade. Para técnicas baseadas em amplificação como a PCR, foi encontrada uma acuidade semelhante para os dois tipos de amostras. Assim, concluiu-se que a variabilidade de resultados clínicos traduz utilização de diferentes dispositivos de colheita e tipos de teste de HPV (27, 28) (35) (39). Nenhum tipo de teste de HPV foi definido como padrão, não existindo *guidelines* sobre o método de validação mais apropriado, porém a maioria dos estudos utiliza a HC2 (40).

Atualmente, as altas taxas de concordância entre amostras colhidas pelas próprias mulheres e amostras colhidas pelos clínicos, tornam a auto-colheita do teste de HPV numa boa opção alternativa para mulheres que faltam ao rastreio padrão. Relativamente à utilização deste método como ferramenta primária de rastreio, generalizando a toda a população, é ainda difícil formular conclusões. Praticamente todos os estudos realizados sobre a auto-colheita, utilizando dispositivos de colheita apropriados e validando o teste de HPV por PCR, são conduzidos em populações pouco ou nunca rastreadas. O estudo IMPROVE, em que a auto-colheita foi testada na população que realiza regularmente o rastreio de CCU implementado, descreve bons resultados. Contudo, é necessária mais investigação para determinar se a auto-colheita do teste de HPV pode ser utilizada como método primário no rastreio de rotina do CCU (20, 21).

4.5 Custo-efetividade da implementação da auto-colheita do teste de HPV como método de rastreio

Mulheres que falham ou nunca realizam o rastreio do CCU representam oportunidades de prevenção perdidas, o que acarreta consequências para o setor da saúde e para o setor económico. A auto-colheita do teste do HPV, com toda a sua potencialidade para a minimização de barreiras ao rastreio padrão, permite a inclusão de grupos de risco aumentado para o CCU na sua estratégia de prevenção. Assim sendo, parece ser uma ferramenta promissora que, em teoria, se traduz numa boa relação custo-benefício. Porém, somente a avaliação dos resultados de saúde a longo prazo poderá determinar com toda a certeza se os ganhos na cobertura do rastreio do CCU justificam os custos adicionais associados a este aumento de adesão.

Os artigos referem que as taxas de resposta à auto-colheita do teste de HPV foram mais altas nas mulheres com histórico de triagem, comparativamente às mulheres que raramente ou nunca fazem o rastreio. Não atrair as mulheres menos vigiadas pode diminuir o valor potencial da introdução da auto-colheita do teste do HPV nos programas de rastreio, visto que esta era a sua principal aplicação (41).

A auto-colheita do teste de HPV possibilita a redução de custos pois elimina a necessidade de confronto direto com o clínico. Em contrapartida, esta estratégia de rastreio requer recursos de nível superior como por exemplo, laboratórios competentes com técnicos especializados disponíveis, o que pode não ser viável em países mais pobres, com recursos limitados (30).

Em alguns casos, mulheres com inseguranças relativamente à eficácia da auto-colheita do teste do HPV dirigem-se ao consultório médico mesmo depois de um teste negativo. Também em mulheres que põem em causa a sua capacidade para a correta colheita da amostra se verifica este comportamento. O excesso de triagem gera custos sem agregar benefícios extras e deve ser tido em conta na avaliação da eficiência de uma política de auto-amostragem (41).

Por outro lado, determinadas mulheres, após tomarem conhecimento da existência da possibilidade de auto-colheita do teste de HPV, não voltaram ao programa normal de rastreio no hospital ou clínica. O comportamento de substituição não é de todo o objetivo, mas pode ser uma consequência que vem criar uma barreira à inclusão da auto-colheita nos programas de rastreio do CCU. Como já referido anteriormente, apesar de a auto-colheita constituir uma boa opção para mulheres que não efetuam o rastreio, pode não ser tão eficaz como o rastreio padrão. A sua acuidade em populações assíduas na realização do rastreio não está ainda bem demonstrada. O desvio de participantes regulares do rastreio tradicional efetuado pelo clínico para a auto-colheita pode anular os benefícios da auto-amostragem em mulheres que faltam ao rastreio e pode mesmo diminuir a eficácia geral de um programa de rastreio do CCU (41, 42).

Relativamente às estratégias de convite, o “*opt in*”, requerimento do kit sob pedido, pode ser uma abordagem aparentemente atraente no sentido de reduzir desperdícios e custos. Porém,

exigir às mulheres que solicitem o kit pode introduzir uma barreira adicional à adesão à auto-colheita do teste de HPV. Assim, a estratégia de envio diretamente para casa é preferível (12) (29) (34, 35) (43).

Estudos sobre a oferta da opção de auto-colheita do teste de HPV a mulheres que falham o rastreio traduzem uma relação custo-efetividade alta em populações não vacinadas. Já em populações vacinadas, a auto-amostragem para não participantes no rastreio do CCU é menos (custo) efetiva, visto que são esperados obter menos benefícios pela participação no rastreio devido à existência de um menor risco de fundo (42).

Já foi mencionado que o acompanhamento das mulheres positivas para o teste de HPV recolhido por auto-colheita deve permanecer alto para manter a eficiência global do programa de rastreio do CCU. Aumentar o rastreio de mulheres positivas para o HPV por si só não aumenta o número de diagnósticos de CCU, com posterior tratamento e diminuição da mortalidade. A maioria dos estudos sobre auto-colheita do teste de HPV não se foca no seguimento das mulheres com resultados positivos. Assim, follow-up das mulheres com resultados de teste de HPV auto-colectado positivos deve ser analisado cuidadosamente em futuros estudos.

Dado tudo isto, é fácil compreender que os resultados de muitos ensaios nesta área dependem muito dos países ou da população em que o estudo ocorreu. O conhecimento das implicações logísticas e financeiras inerentes à implementação da auto-colheita do teste de HPV como estratégia de prevenção é ainda limitado. Conclui-se então que, antes da inclusão da auto-colheita do teste de HPV nos programas de rastreio, deve ser feita uma análise minuciosa de todas estas questões tendo em conta a população em causa. É importante apostar na realização de estudos-piloto e avaliar cuidadosamente os resultados obtidos no contexto local (24) (35).

4.6 Vantagens e Desvantagens da auto-colheita do teste de HPV

A possibilidade de auto-colheita do teste de HPV traz diversas vantagens que já foram sendo expostas ao longo do texto. A privacidade, comodidade, rapidez e conveniência inerentes a este método de rastreio são fatores que agradam às mulheres, estimulando o aumento da taxa de participação no rastreio do CCU. A minimização de barreiras ao programa de rastreio padrão, a redução do número de consultas e a redução de custos são sem dúvida pontos a favor da implementação deste método de forma a aumentar a cobertura da população abrangida pelos programas de rastreio do CCU (20).

No entanto, tal como todos os outros métodos de rastreio, este também apresenta desvantagens. Se por um lado, a redução do número de consultas vem minimizar os custos, por outro lado diminui as oportunidades de contacto direto entre o paciente e o clínico, impossibilitando a intervenção clínica e o esclarecimento de questões relativamente ao CCU. Diminui também a oportunidade de cuidados de saúde adicionais que as mulheres possam eventualmente receber enquanto são vistas pelo clínico. Alguns estudos apontam ainda para o facto de que a ausência de contacto com um clínico aquando da notícia de um resultado positivo possa diminuir a adesão ao *follow-up*, o que não acontece no rastreio normal (42).

O kit fornecido às mulheres inclui um folheto informativo com figuras ilustrativas. Ainda assim, sentimentos de insegurança e medo podem surgir na ausência de instruções suficientemente claras e objetivas sobre como utilizar o kit para a auto-colheita do teste do HPV.

Como já referido, a maioria das vezes a infeção por HPV resolve-se espontaneamente num período de 1 a 2 anos (24). A dificuldade de interpretação de resultados positivos sem acompanhamento, muitas vezes devidos a infeções transitórias, pode aumentar a ansiedade das mulheres sem necessidade. Além do mais, na auto-colheita a amostra é recolhida tanto do útero como da vagina, não refletindo verdadeiramente a flora de HPV de alto risco do útero. Assim, podem aumentar o número de falsos positivos (36).

Nas mulheres mais velhas, atrofia epitelial e outras alterações anatómicas, são questões que um médico experiente pode tentar contornar, mas que no caso da auto-amostragem dificultam a colheita por parte da própria mulher (44).

No caso da auto-colheita, as mulheres que efetuam o procedimento devem reenviar a amostra para análise laboratorial pelo correio. É relevante referir as possíveis dificuldades de transporte da amostra, afetando os resultados do rastreio.

Um dos principais objetivos que se pretende alcançar com este método é aplicar a auto-colheita do teste do HPV em populações que faltam ao rastreio. No entanto, se por um lado a possibilidade de auto-colheita permite ultrapassar determinadas barreiras culturais, em outras culturas questões de confiança e fidelidade nos casamentos podem ser levantadas após um resultado positivo para o HPV, pelo facto de ser uma infeção sexualmente transmissível. Estas mulheres sentem a obrigação de priorizar os outros, negligenciando a sua própria saúde,

principalmente quando não têm qualquer tipo de sintoma. Assim, este grupo de mulheres continuará a não efetuar o rastreio mesmo quando oferecida a possibilidade de auto-colheita do teste de HPV ou a não prosseguir com o acompanhamento após um resultado positivo (23) (33).

O comportamento de substituição não é de todo o objetivo, mas pode ser uma consequência que vem criar uma barreira à inclusão da auto-colheita nos programas de rastreio do CCU (41, 42) .São necessários esforços para comunicar que apesar de a auto-colheita constituir uma boa alternativa para as mulheres que faltam ao rastreio, o benefício da utilização em mulheres que realizam regularmente o rastreio no médico não está ainda comprovado. Esta é uma mensagem crucial, pois este método de rastreio pode ser uma vantagem para um tipo de mulheres e, simultaneamente, uma desvantagem para outro (45).

Por fim, sabe-se que é um método cuja aceitação e adesão está dependente das características de cada população específica e, como tal, não é uma estratégia viável para ser aplicada em quaisquer países ou regiões. É complicado tirar conclusões generalistas sobre este tema uma vez que a implementação da auto-colheita do teste de HPV deve ser cuidadosamente estudada, caso a caso, de acordo com cada uma das diferentes populações.

5. Investigação e perspetivas futuras

As perspetivas futuras de implementação da auto-colheita do teste de HPV para mulheres que faltam ao rastreio padrão em mais países enfatizam a necessidade de uma avaliação minuciosa de vários parâmetros. Adicionalmente, a possibilidade de extensão deste método de rastreio a toda a população como ferramenta primária de rastreio do CCU deve continuar a ser estudada.

A necessidade de médicos e outros profissionais de saúde promoverem educação sobre saúde sexual continua a ser pertinente. A educação sobre o HPV constitui a base para garantir o envolvimento apropriado do paciente. Barreiras à adesão podem ser transpostas ao eliminar as disparidades no conhecimento sobre o HPV e na perceção do rastreio do CCU. Campanhas públicas para explicar a importância do rastreio do HPV e as implicações de um resultado positivo para as mulheres são necessárias. Para além disso, deve ser assegurado apoio às mulheres que aceitam aderir ao método de auto-colheita do teste de HPV através do fornecimento de imagens, vídeos, treino e supervisão. O material incluído no próprio kit de auto-colheita do teste de HPV deve ser uma preocupação, assegurando a introdução de instruções claras e sucintas, de forma a que não restem dúvidas e inseguranças para as mulheres que o vão utilizar (10) (23) (46, 47).

Questões logísticas, como oferta de testes, financiamento de análises, assegurar que os laboratórios possam receber amostras diretamente das mulheres, precisam de ser abordadas. É crucial garantir que a logística da implementação da auto-colheita do teste de HPV não irá pôr em causa o seu sucesso (10) (48).

É também importante explorar ativamente mecanismos de incentivo ao acompanhamento após teste de HPV positivo realizado por auto-colheita (10). O envio de cartas ou telefonemas a explicar o significado de um teste positivo e as suas possíveis consequências são medidas a ser consideradas (23).

No futuro, em locais em que o envio direto de kits não é viável e o convite porta a porta é muito caro, os prestadores de cuidados de saúde primários podem contribuir para aumentar a cobertura do rastreio do CCU através do fornecimento de kits em consultas oportunistas (11).

Em países sem um programa de rastreio do CCU organizado, pode não ser viável a oferta de um teste de auto-colheita a mulheres não rastreadas. Em vez disso, poderia ser oferecido à população geral, com venda ao balcão. Mais uma vez, antes da instauração de qualquer ideia devem ser cuidadosamente analisadas as suas vantagens e desvantagens, nunca esquecendo da avaliação da relação custo-efetividade (42).

Como já referido, a auto-colheita do teste de HPV é um método cuja implementação eficiente está dependente das características de cada população. A investigação futura deve apostar na realização de mais estudos-piloto para avaliar a viabilidade e custo-efetividade da implementação da auto-amostragem nos programas de rastreio de cada região. Em Portugal,

na zona centro do país, já foi efetuado um projeto-piloto, em parceria com a Infogene®, visando avaliar se as mulheres que não se deslocam à unidade de saúde para realizar o rastreio de CCU o fariam se o teste lhes fosse oferecido em casa, através do método de auto-colheita. Contudo, os resultados traduzindo o nível de aceitação deste método alternativo, apelidado como “o teste da mulher”, ainda não foram publicados. (49)

Tópicos para futura pesquisa incluem formas de melhorar o seguimento de mulheres com teste de HPV realizado por auto-colheita com resultado positivo. A maioria dos artigos e dos protocolos dos países em que o rastreio primário é baseado em teste de HPV, aconselham que, neste caso, as mulheres se devem dirigir ao médico para triagem citológica. Apesar de no geral haver uma alta adesão, esta estratégia mantém-se inviável em países com poucos recursos, falta de médicos e de serviços de saúde. A aplicação de testes moleculares nos próprios dispositivos de auto-colheita do teste de HPV constitui uma alternativa ideal para triar quais as mulheres que necessitam de ser encaminhadas para colposcopia. Este tipo de teste constitui uma abordagem muito mais objetiva, que está a ser estudada. Existem já estudos-piloto em que está a ser testada a eficácia da deteção de promotores de hipermetilação de genes envolvidos na carcinogénese do CCU no dispositivo de lavagem utilizado para auto-colheita do teste de HPV (11) (27, 28) (50).

6. Conclusão

Existe uma base científica forte que apoia a possibilidade de introdução da auto-colheita do teste de HPV nos programas de rastreio, para o grupo de mulheres que falham o rastreio padrão.

A auto-colheita do teste de HPV é uma ferramenta de rastreio com o potencial de atenuar diversas barreiras culturais e socioeconómicas e aumentar as taxas de participação no rastreio, diminuindo, conseqüentemente, a mortalidade associada ao CCU. Tem a capacidade de eliminar disparidades, prevenindo o CCU. Mostra-se especialmente útil nas populações mais desfavorecidas, com dificuldades de acesso aos serviços de saúde e nas mulheres que são relutantes em participar no rastreio tradicional. Os estudos mostram uniformemente que a sensibilidade das amostras recolhidas pelas próprias mulheres é semelhante à das amostras obtidas pelo clínico. Algumas mulheres demonstram insegurança relativamente à eficácia do método e receiam a sua incapacidade para colher corretamente a amostra. No entanto, considera-se que existe uma aceitação generalizada por parte das mulheres, que se mostram dispostas a aderir ao rastreio do CCU por auto-colheita do teste do HPV. De entre as várias estratégias de convite testadas, o envio do kit pelo correio diretamente para casa mostrou ser a mais bem-sucedida. Para garantir o sucesso desta ferramenta de rastreio é crucial garantir a orientação posterior das mulheres com resultados de teste de HPV positivo. O benefício da utilização deste método no grupo de população que realiza regularmente o rastreio padrão implementado ainda não está bem estudado. Porém, esta ferramenta de rastreio alternativa parece ser uma boa opção para de mulheres que falham o rastreio padrão.

A auto-colheita do teste de HPV encontra-se já incluída nos programas de rastreio do CCU da Holanda e da Austrália e reúne as condições necessárias para poder ser testada a sua aplicabilidade noutros locais. Outros países devem apostar na investigação da relação custo-efetividade e na realização de estudos piloto de forma a perceber a viabilidade da implementação deste método de rastreio nas suas estratégias nacionais de prevenção contra o CCU. Em Portugal já foi efetuado um projeto-piloto, na zona centro do país, mas os resultados ainda não se encontram publicados.

Esta temática conta já com um grande número de estudos realizados e artigos publicados. Ainda assim, é necessária mais investigação no sentido de globalizar a sua implementação e tirar o máximo partido de todas potencialidades deste método de rastreio. Para além da análise minuciosa da exequibilidade da aplicação desta ferramenta nos diferentes países consoante as características das suas populações, outros pontos precisam de ser estudados. Deve ser averiguado se os diferentes dispositivos de colheita se traduzem efetivamente em diferenças clinicamente significativas, no que toca à eficácia e à adesão. Posteriormente, deve ser selecionado qual dos dispositivos constitui a melhor opção a ser incluída nos kits de auto-colheita do teste de HPV. Para além disso, devem ser exploradas estratégias de incentivo às mulheres para prosseguirem com o seguimento após um resultado de teste de HPV positivo.

Dadas as características particulares de muitas destas mulheres, há que investigar sobre as melhores condições para a sua orientação posterior.

Por último, é crucial garantir a educação relativamente ao HPV e ao CCU, incentivando a participação no rastreio e o seguimento das mulheres com teste de HPV positivo. A educação da população é a base para o sucesso de qualquer estratégia de prevenção.

7. Bibliografia

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. ROENO. Registo Oncológico Nacional 2010. Porto, 2016: Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE.
3. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consensos Nacionais. Cancro Ginecológico. 2016.
4. Goodman A. HPV testing as a screen for cervical cancer. *Bmj.* 2015;350:h2372.
5. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations. UpToDate [Internet]. 2019.
6. Kessler TA. Cervical Cancer: Prevention and Early Detection. *Semin Oncol Nurs.* 2017;33(2):172-83.
7. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso Nacional sobre vacinas contra HPV. 2017.
8. Bruni L AG, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019.
9. Mariani L, Igidbashian S, Sandri MT, Vici P, Landoni F. The clinical implementation of primary HPV screening. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;136(3):266-71.
10. Yeh PT, Kennedy CE, de Vuyst H, Narasimhan M. Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2019;4(3):e001351.
11. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *Bmj.* 2018;363:k4823.
12. Tranberg M, Bech BH, Blaakaer J, Jensen JS, Svanholm H, Andersen B. Study protocol of the CHOICE trial: a three-armed, randomized, controlled trial of home-based HPV self-sampling for non-participants in an organized cervical cancer screening program. *BMC Cancer.* 2016;16(1):835.

13. Ronco G AM, Meijer CJLM, Snijders PFJ, Cuzick J. Screening for cervical cancer with primary testing for human papillomavirus, S1, in: Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. (eds.). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition - Supplements. Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, 2015.
14. von Karsa L AM, DeVuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination.: Papillomavirus Res. 2015.
15. Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. Clin Microbiol Infect. 2019.
16. Farnsworth A. Self-sampling HPV testing versus mainstream cervical screening and HPV testing. Med J Aust. 2016;204(5):171.
17. Saville M, Hawkes D, McLachlan E, Anderson S, Arabena K. Self-collection for under-screened women in a National Cervical Screening Program: pilot study. Curr Oncol. 2018;25(1):e27-e32.
18. McLachlan E, Anderson S, Hawkes D, Saville M, Arabena K. Completing the cervical screening pathway: Factors that facilitate the increase of self-collection uptake among under-screened and never-screened women, an Australian pilot study. Curr Oncol. 2018;25(1):e17-e26.
19. Smith M, Lew JB, Simms K, Canfell K. Impact of HPV sample self-collection for underscreened women in the renewed Cervical Screening Program. Med J Aust. 2016;204(5):1941e-7.
20. Polman NJ, Ebisch RMF, Heideman DAM, Melchers WJG, Bekkers RLM, Molijn AC, et al. Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: a randomised, paired screen-positive, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2019;20(2):229-38.
21. Polman NJ, de Haan Y, Veldhuijzen NJ, Heideman DAM, de Vet HCW, Meijer C, et al. Experience with HPV self-sampling and clinician-based sampling in women attending routine cervical screening in the Netherlands. Prev Med. 2019;125:5-11.
22. Reiter PL, McRee AL. Cervical cancer screening (Pap testing) behaviours and acceptability of human papillomavirus self-testing among lesbian and bisexual women aged 21-26 years in the USA. J Fam Plann Reprod Health Care. 2015;41(4):259-64.

23. Madzima TR, Vahabi M, Lofters A. Emerging role of HPV self-sampling in cervical cancer screening for hard-to-reach women: Focused literature review. *Can Fam Physician*. 2017;63(8):597-601.
24. Gupta S, Palmer C, Bik EM, Cardenas JP, Nunez H, Kraal L, et al. Self-Sampling for Human Papillomavirus Testing: Increased Cervical Cancer Screening Participation and Incorporation in International Screening Programs. *Front Public Health*. 2018;6:77.
25. Chorley AJ, Marlow LA, Forster AS, Haddrell JB, Waller J. Experiences of cervical screening and barriers to participation in the context of an organised programme: a systematic review and thematic synthesis. *Psychooncology*. 2017;26(2):161-72.
26. Laskow B, Figueroa R, Alfaro KM, Scarinci IC, Conlisk E, Maza M, et al. A pilot study of community-based self-sampling for HPV testing among non-attenders of cervical cancer screening programs in El Salvador. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017;138(2):194-200.
27. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ, Verhoef VM, Suonio E, Dillner L, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):172-83.
28. Snijders PJ, Verhoef VM, Arbyn M, Ogilvie G, Minozzi S, Banzi R, et al. High-risk HPV testing on self-sampled versus clinician-collected specimens: a review on the clinical accuracy and impact on population attendance in cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2013;132(10):2223-36.
29. Tranberg M, Bech BH, Blaakaer J, Jensen JS, Svanholm H, Andersen B. HPV self-sampling in cervical cancer screening: the effect of different invitation strategies in various socioeconomic groups - a randomized controlled trial. *Clin Epidemiol*. 2018;10:1027-36.
30. Nelson EJ, Maynard BR, Loux T, Fatla J, Gordon R, Arnold LD. The acceptability of self-sampled screening for HPV DNA: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2017;93(1):56-61.
31. Harvey LFB, Averbach SH, Hacker MR, Modest AM, Scott J, Ricciotti HA. Self-collection of vaginal swabs for human papillomavirus screening among women in temporary residential programs. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(4):546-7.
32. Virtanen A, Nieminen P, Niironen M, Luostarinen T, Anttila A. Self-sampling experiences among non-attendees to cervical screening. *Gynecol Oncol*. 2014;135(3):487-94.
33. Abdullah NN, Daud S, Wang SM, Mahmud Z, Mohd Kornain NK, Al-Kubaisy W. Human Papilloma Virus (HPV) self-sampling: do women accept it? *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(3):402-7.

34. Haguenoer K, Sengchanh S, Gaudy-Graffin C, Boyard J, Fontenay R, Marret H, et al. Vaginal self-sampling is a cost-effective way to increase participation in a cervical cancer screening programme: a randomised trial. *Br J Cancer*. 2014;111(11):2187-96.
35. Verdoodt F, Jentschke M, Hillemanns P, Racey CS, Snijders PJ, Arbyn M. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2375-85.
36. Ketelaars PJW, Bosgraaf RP, Siebers AG, Massuger L, van der Linden JC, Wauters CAP, 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. *Prev Med*. 2017;101:96-101.
37. Igidbashian S, Boveri S, Radice D, Casadio C, Spolti N, Sandri MT, et al. Performance of self-sampled HPV test in comparison with liquid based cytology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;177:72-6.
38. Petignat P, Faltin DL, Bruchim I, Tramer MR, Franco EL, Coutlee F. Are self-collected samples comparable to physician-collected cervical specimens for human papillomavirus DNA testing? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2007;105(2):530-5.
39. Leinonen MK, Schee K, Jonassen CM, Lie AK, Nystrand CF, Rangberg A, et al. Safety and acceptability of human papillomavirus testing of self-collected specimens: A methodologic study of the impact of collection devices and HPV assays on sensitivity for cervical cancer and high-grade lesions. *J Clin Virol*. 2018;99-100:22-30.
40. Lam JUH RM, Ejegod DM1, Pedersen H, Rygaard C, Lyng E, Harder E, Thomsen LT, Kjaer SK, Bonde J. Prevalence of human papillomavirus in self-taken samples from screening non-attenders. Comparison of three HPV-assays. *Journal of clinical microbiology*. 2017.
41. Burger EA, Sy S, Nygard M, Kim JJ. The Cost-Effectiveness of Cervical Self-Sampling to Improve Routine Cervical Cancer Screening: The Importance of Respondent Screening History and Compliance. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(1):95-103.
42. Rozemeijer K, de Kok IM, Naber SK, van Kemenade FJ, Penning C, van Rosmalen J, et al. Offering Self-Sampling to Non-Attendees of Organized Primary HPV Screening: When Do Harms Outweigh the Benefits? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(5):773-82.
43. Virtanen A, Anttila A, Nieminen P. The costs of offering HPV-testing on self-taken samples to non-attendees of cervical screening in Finland. *BMC Womens Health*. 2015;15:99.

44. Bergengren L, Kaliff M, Larsson GL, Karlsson MG, Helenius G. Comparison between professional sampling and self-sampling for HPV-based cervical cancer screening among postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;142(3):359-64.
45. Wentzensen N, Arbyn M, Berkhof J, Bower M, Canfell K, Einstein M, et al. Eurogin 2016 Roadmap: how HPV knowledge is changing screening practice. *Int J Cancer.* 2017;140(10):2192-200.
46. Marshall S, Vahabi M, Lofters A. Acceptability, Feasibility and Uptake of HPV Self-Sampling Among Immigrant Minority Women: a Focused Literature Review. *J Immigr Minor Health.* 2019;21(6):1380-93.
47. Everett T, Bryant A, Griffin MF, Martin-Hirsch PP, Forbes CA, Jepson RG. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(5):Cd002834.
48. Stewart DE, Gagliardi A, Johnston M, Howlett R, Barata P, Lewis N, et al. Self-collected samples for testing of oncogenic human papillomavirus: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29(10):817-28.
49. Associação Regional de Saúde do Centro, IP. ARSC lança projeto de investigação “Rastreio do Cancro do Colo do Útero em casa” . 23 de outubro de 2018. Disponível em: <http://www.arscentro.min-saude.pt/>
50. Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, Arbyn M. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. *J Clin Virol.* 2016;76 Suppl 1:S49-s55.

