

**FUNDAÇÃO LUSÍADA  
CENTRO UNIVERSITÁRIO LUSÍADA  
CURSO DE BIOMEDICINA**

**TEREZA CRISTINA DE SOUZA SILVA**

**HPV E FATORES QUE INTERFEREM EM SUA PREVENÇÃO**

**SANTOS - SP  
2023**

**TEREZA CRISTINA DE SOUZA SILVA**

**HPV E FATORES QUE INTERFEREM EM SUA PREVENÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso desenvolvido no Curso de Biomedicina, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, sob a orientação da Professora Dra. Daniela De Pita Pereira, no Centro Universitário Lusíada.

**SANTOS - SP**

**2023**

**TEREZA CRISTINA DE SOUZA SILVA**

**HPV E FATORES QUE INTERFEREM EM SUA PREVENÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso desenvolvido no Curso de Biomedicina, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, sob a orientação da Professora Dra. Daniela De Pita Pereira no Centro Universitário Lusíada.

**DATA: 21 /11 / 2023**

**PROF/A. DRA. DANIELA DE PITA PEREIRA  
ORIENTADORA DO TCC**

**PROF. DR. LUIZ HENRIQUE GAGLIANI  
PROFESSOR CONVIDADO**

**PROF. DR. GUSTAVO PROTASIO PACHECO DE JESUS  
PROFESSOR CONVIDADO/**

**SANTOS - SP  
2023**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, por me capacitar e me permitir chegar até aqui. A minha mãe, por toda paciência, assistência e compreensão durante todos esses anos. Agradeço ao meu namorado Alvaro, por sempre me incentivar a continuar em busca dos meus sonhos.

Sou grata aos amigos que fiz durante a graduação, que me acompanharam durante todo esse processo, pela cumplicidade e amizade. Agradeço também a minha amiga Jelcy, por toda a dedicação e paciência.

Sou grata aos professores do curso de Biomedicina, que através de seus ensinamentos, me deram direcionamento para chegar até aqui. A minha querida orientadora Dra. Daniela de Pita Pereira, por me acompanhar durante todo o desenvolvimento do trabalho, me auxiliando em tudo que foi necessário.

## RESUMO

As infecções pelo Papilomavírus Humano (HPV) são consideradas um grande problema de saúde pública que afeta milhões de pessoas em idade sexualmente ativa. Existem mais de 200 tipos de HPV descritos, dos quais, pelo menos 40 tipos afetam a região ano-genital. Os tipos podem ser classificados em alto e baixo risco, a depender do seu caráter oncogênico. Dentre os tipos de alto risco encontram-se o HPV-16 e HPV-18, associados a neoplasias malignas, incluindo a neoplasia maligna de colo do útero. Os métodos diagnósticos mais utilizados nesses casos são a citologia, histopatologia e a biologia molecular. Embora a prevenção ao HPV tenha a vacinação como uma importante ferramenta de combate às neoplasias, o presente trabalho demonstrou baixa adesão de crianças e adolescentes. Por esta razão, esse estudo teve como objetivo analisar os fatores que pudessem levar a não adesão à vacinação contra o HPV. Como metodologia, foram utilizados artigos relacionados ao assunto em bases de dados como Google Acadêmico, Scielo, Pubmed, boletins epidemiológicos do Ministério da Saúde, do Programa Nacional de Imunizações, DATASUS e periódicos acadêmicos. De acordo com a literatura pesquisada e os dados oficiais, o estudo demonstrou que pais e responsáveis têm deixado de vacinar crianças e adolescentes. Entre os principais motivos estão a preocupação quanto ao comportamento sexual dos filhos (iniciação sexual precoce); informações contraditórias, ou "fake News", que colocam a população contra as vacinas, por meio da disseminação de notícias falsas, o que reforça outra atitude encontrada para abstenção: insegurança aos componentes da vacina. Tal resultado, além de colocar o Brasil, abaixo da meta proposta pela Organização Mundial da Saúde e Programa Nacional de Imunizações, causa grande impacto na cobertura vacinal no país. Neste cenário, ficou evidente a necessidade de ações educativas e culturais, que possam gerar confiança para a família e fornecer à escola argumentos da importância da prevenção e combate ao HPV, desvinculando o programa vacinal do comportamento sexual.

Palavras-chave: HPV. Vacinação. Câncer de colo do útero. Adesão a vacina contra o HPV.

## ABSTRACT

Human *papillomavirus* (HPV) infections are considered a major public health problem affecting millions of people of sexually active age. There are more than 200 types of HPV described, at least 40 of which affect the anogenital region. The types can be classified into high and low risk, depending on their oncogenic nature. Among the high-risk types are HPV-16 and HPV-18, which are associated with malignant neoplasms, including malignant cervical neoplasia. The diagnostic methods most commonly used in these cases are cytology, histopathology and molecular biology. Although HPV prevention has vaccination as an important tool in the fight against neoplasms, this study showed low adherence among children and adolescents. For this reason, this study aimed to analyze the factors that could lead to non-adherence to HPV vaccination. The methodology used articles related to the subject in databases such as Google Scholar, Scielo, Pubmed, epidemiological bulletins from the Ministry of Health, the National Immunization Program, DATASUS and academic journals. According to the literature researched and official data, the study showed that parents and guardians have stopped vaccinating children and adolescents. Among the main reasons are concern about their children's sexual behavior (early sexual initiation); contradictory information, or "fake news", which turns the population against vaccines through the dissemination of false news, which reinforces another attitude found for abstention: insecurity about the vaccine's components. This result, in addition to placing Brazil below the target proposed by the World Health Organization and the National Immunization Program, has a major impact on vaccination coverage in the country. The conclusion points to the need for educational and cultural actions that can generate confidence in the family and provide the school with arguments about the importance of preventing and combating HPV, disconnecting the vaccination program from sexual behavior.

Keywords: HPV. Vaccination. Cervical cancer. Adherence to the HPV vaccine.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Morfologia do Papilomavírus Humano (HPV).....	19
Figura 2: Organização genômica do HPV.....	20
Figura 3: Ciclo de vida do HPV representado no epitélio normal e infectado com o HPV. 23	
Figura 4: Esquematização da ação das proteínas sobre o ciclo celular.....	24
Figura 5: Representação do processo de infecção pelo HPV e carcinogênese.....	25
Figura 6: Lesões clínicas de HPV.....	28
Figura 7: Lesão subclínica provocada pelo Papilomavirus humano.....	29
Figura 8: Citologia de colo do útero demonstrando lesão intra-epitelial de baixo grau (L-SIL). Nota-se a presença de critérios clássicos e não clássicos segundo o sistema Bethesda, como: coilocitose, binucleação, núcleo irregular, hiper cromasia nuclear e a presença de halo perinuclear.....	32
Figura 9: Lesão acetobranca, fina, densa e alongada, com margens regulares com limites.....	33
Figura 10: NIC I após aplicação de Lugol, com área amarelo-mostrada negativa para iodo e positiva para Schiller.....	34
Figura 11: Técnica de Captura Híbrida II.....	36
Figura 12: Técnica PCR.....	37
Figura 13: Hibridização In Situ.....	39
Figura 14: Produção da vacina contra HPV.....	42
Figura 15: Cobertura vacinal vacina da contra HPV na população feminina entre 9 e 14 anos, nos anos de 2013 a 2021 e população masculina com 11 a 14 anos, entre os anos de 2017 e 2021, no Brasil e regiões.....	49

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estimativas para novos casos de câncer de colo do útero na região Sudeste e no Brasil, para o ano de 2023....**Erro! Indicador não definido.**

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1: Tipos de HPV e classificação de acordo com o caráter oncogênico .....21

Quadro 2: esquema de doses e intervalos da vacina quadrivalente no SUS. ....41

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Cobertura vacinal com primeira e segunda dose da vacina contra HPV quadrivalente, em meninas de 11 a 13 anos, em 2014.....	46
Gráfico 2: Cobertura vacinal com a primeira e segunda dose da vacina contra HPV quadrivalente, em meninas de 9 a 13 anos de idade, no ano de 2015.....	47
Gráfico 3: Cobertura vacinal com a primeira e segunda dose da vacina contra HPV quadrivalente, em meninas de 9 a 13 anos de idade, no ano de 2016 (período entre janeiro e maio).	48

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIS	Adenocarcinoma In Situ
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC-US	Células escamosas atípicas de significado indeterminado
CC	Carcinoma Invasivo
cDNA	DNA complementar
CH	Captura Híbrida
CV	Cobertura Vacinal
D1	Primeira dose
D2	Segunda dose
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FDA	Food and Drugs Administration
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSIL	<i>High-grade Squamous Intraepithelial Lesion</i> - Lesão intraepitelial de alto grau
HPV	<i>Papilomavírus</i> Humano
HPV4	Vacina Quadrivalente contra HPV
HPV9	Vacina nonavalente contra HPV
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IST	Infecção Sexualmente Transmissível
ICTV	Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus
JEC	Junção escamo-colunar
LCR	Região de Cadeia Longa
LSIL	<i>Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion</i> - Lesão intraepitelial de baixo grau
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
NIV	Neoplasia Intraepitelial Vulvar
NIVA	Neoplasia Intraepitelial Vaginal
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
ORI	Origem de replicação
Pb	Pares de base
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase

PNI	Programa Nacional de Imunizações
PRb	Proteína do retinoblastoma
P53	Proteína supressora de tumor
qPCR	Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real
RNA	Ácido ribonucleico
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase Transcriptase Reversa
SPOT	Síndrome da Taquicardia Postural Ortostática
URR	Região Reguladora Upstream
VLP	Vírus Like Particles

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	13
2. OBJETIVOS.....	14
2.1 Objetivo geral	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3 METODOLOGIA .....	15
4. REVISÃO DE LITERATURA .....	16
4.1 EPIDEMIOLOGIA.....	16
5. CARACTERÍSTICAS E ORGANIZAÇÃO GENÔMICA DO HPV .....	19
6. TIPOS DE HPV .....	21
7. PATOGÊNESE .....	22
7.1 CARCINOGENESE.....	23
8. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....	27
9. TRANSMISSÃO .....	30
10. DIAGNÓSTICO .....	31
10.1 PAPANICOLAU	31
10.2BIOLOGIA MOLECULAR.....	35
10.2.1 PRINCIPAIS TESTES MOLECULARES	35
10.2.2 Captura Híbrida (CH)	35
10.2.3 Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)	37
11. PREVENÇÃO E CONTROLE .....	40
12. EFICÁCIA E SEGURANÇA DA VACINA .....	43
13. COBERTURA VACINAL.....	45
14. FALHA NA ADESÃO VACINAL.....	50
15. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	53
REFERÊNCIAS.....	53

## 1. INTRODUÇÃO

Comentado [DdPP1]: Colocar as referências

Os *Papilomavírus* são vírus que infectam alguns animais como pássaros, répteis, mamíferos e os seres humanos (NAKAGAWA *et al.*, 2010). O *Papilomavírus* Humano (HPV), pertence à família *Papilomaviridae* e são responsáveis por infectar mucosas e células epiteliais de homens e mulheres, levando a algumas patologias como o condiloma acuminado (verrugas genitais) e neoplasias na vulva, vagina, pênis, ânus, orofaringe e colo do útero. A transmissão é por meio de relações sexuais e da mãe para o feto durante o parto (GODOI; SILVA, 2019).

No Brasil, o câncer de colo do útero é o terceiro tipo de neoplasia mais incidente, sendo estimado 17.010 novos casos para o ano de 2023, representando uma taxa de incidência de 13,25/100.000 mulheres, o que torna o HPV um grande problema de saúde pública (BRASIL, 2022a).

Existem mais de 200 tipos de HPV descritos, cerca de 40 tipos infectam a região ano-genital. Os tipos podem ser classificados em alto ou baixo risco a depender do seu caráter oncogênico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

O diagnóstico para HPV inclui exame citológico (Papanicolau), testes complementares (colposcopia/peniscopia e biópsia) e testes moleculares como a PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) e Captura Híbrida (OLIVERO, 2013).

As medidas profiláticas incluem o uso de preservativos, rastreamento do câncer de colo do útero por Papanicolau e a vacinação contra o HPV (OLIVERO, 2013). A vacinação é uma das medidas mais eficazes para prevenção da infecção e câncer e está disponível em todo o mundo. A implantação da vacinação no Brasil iniciou-se em 2014 com a vacina quadrivalente, que inclui os tipos de alto e baixo risco mais comuns encontrados na infecção e câncer provocados pelo HPV (6,11,18 e 18) (ROITMAN, 2015).

A vacina quadrivalente está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para meninos e meninas de 9 a 14 anos de idade. É recomendando duas doses para ambos os sexos com esquema de 1 a 2 meses de intervalo da primeira dose (ROITMAN, 2015).

Apesar da disponibilização da vacina pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI), há uma alta prevalência da doença no país. É necessário que algumas medidas sejam tomadas para que os altos números de casos e mortes por câncer de colo do útero diminuam.

## 2.OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão bibliográfica sobre o HPV e os fatores **que** interferem na prevenção e controle da doença.

**Comentado [DdPP2]:** Precisa complementar, colocar figuras

### 2.2 Objetivos específicos

Apresentar a epidemiologia desta doença e sua importância em saúde pública.

Caracterizar o agente etiológico.

Descrever a fisiopatologia da infecção por HPV e suas manifestações clínicas.

Descrever as principais metodologias diagnósticas.

Demonstrar as medidas de controle e prevenção da doença e avaliar os

-possíveis fatores que podem interferir em sua prevenção.

### 3 METODOLOGIA

Como metodologia, o presente trabalho ~~teve~~ como base artigos, livros, dissertações e teses acerca do tema apresentado, em português, através de levantamento em bases de dados de periódicos, google acadêmico, Pubmed e Scielo, DATASUS e boletins do Programa Nacional de Imunizações e Ministério da Saúde com os seguintes descritores: Papilomavírus Humano. HPV. Vacina contra HPV. Motivos para não adesão a vacina HPV.

**Comentado [DdPP3]:** Complementar com os sites dos serviços

## 4. REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 Epidemiologia

É incontestável que o HPV configura um grande problema, devido ao câncer de colo do útero e as altas taxas de prevalência, incidência e mortalidade. Desconsiderando os tumores de pele não melanoma, é considerado o terceiro tipo de câncer mais frequente no sexo feminino (BRASIL, 2022a). Segundo Carvalho et al. (2021), o risco geral estimado para a exposição ao HPV é de 15 a 25% a cada nova parceria sexual.

No mundo, De acordo com Brasil (2022), há cerca de 630 milhões de homens e mulheres infectados com HPV no mundo. No Brasil, estima-se que 9 a 10 milhões de pessoas estejam infectadas com o papilomavírus humano e a que a cada ano, surjam 700 mil novos casos. (BRASIL, 2022b). Os genótipos mais prevalentes são os HPV-16 (3,2%); HPV-18 (1,4%); HPV-52 (0,9%); HPV-31 (0,8%) e HPV-58 (0,7%) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

A prevalência por idade, apresenta um maior pico em mulheres jovens menores de 25 anos de idade e um segundo pico em mulheres com idade entre 45 e 50 anos nas Américas e na África Subsaariana (FEDRIZZI, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

A infecção persistente provocada pelo HPV é a causa de 90% dos casos de câncer de colo de útero e é provável que 80% das mulheres com vida sexual ativa entrem em contato com o vírus em algum momento da vida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Para o ano de 2023 foram estimados 17.010 novos casos de câncer de colo do útero, representando um risco de 13,25 a cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2022a). Em termos de mortalidade, no Brasil, ocorreram 6.596 óbitos de mulheres por câncer de colo do útero, em 2019 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021), e em 2020, houve cerca de 6.627 óbitos com taxa bruta de 6,12 mortes a cada 100 mil mulheres (INCA, 2022).

Observando os dados sobre novos casos de neoplasia maligna de câncer de colo do útero na região sudeste, nota-se que o estado do Espírito Santo possui a menor estimativa de novos casos para o ano de 2023 (260), comparado a outros

Comentado [Dd4]: Tenta colocar mapas e gráficos

Comentado [DdPP5]: Coloca o nome do manual/ou boletim, etc

estados da mesma região como Minas Gerais (1.670); Rio de Janeiro (1.540) e São Paulo, com 2.550 novos casos estimados para 2023 (INCA, 2022).

Tabela 1: Estimativa para novos casos de câncer de colo do útero na região Sudeste, em 2023.

Região Sudeste	
Espírito Santo	260
Minas Gerais	1.670
Rio de Janeiro	1.540
São Paulo	2.550
Brasil	17.010

Fonte: adaptado de INCA, 2022, p.62.

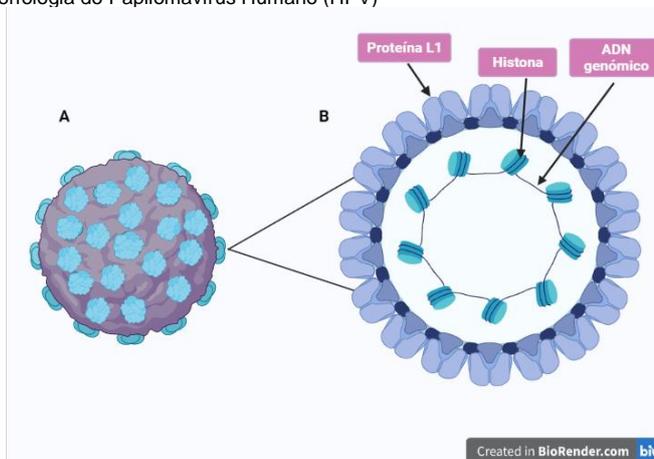
É estimado que as mortes por câncer de colo do útero aumentem para mais de 51,1 mil em 2030, devido ao aumento da população e aos ganhos na expectativa de vida nas Américas (OPAS, [s.d]).

Neste cenário, a OMS lançou uma estratégia global para eliminação do câncer de colo do útero e estipulou a meta 70-90-70 que consiste em: 90% das meninas totalmente vacinadas contra o *Papilomavírus* aos 15 anos; 70% das mulheres antes dos 35 anos examinadas, e novamente, antes dos 45 anos, através de testes de alta precisão e 90% das mulheres diagnosticadas com câncer de colo do útero recebendo tratamento (90% das mulheres com lesões precursoras e 90% com câncer invasivo). O propósito é que essa meta seja alcançada até 2030 (OPAS, 2020).

## 5. CARACTERÍSTICAS E ORGANIZAÇÃO GENÔMICA DO HPV

Os *Papilomavírus* humano (HPV) são pequenos vírus arredondados, não envelopados, com genoma circular dupla fita contendo aproximadamente 8.000 pares de base (pb), ligadas covalentemente e associadas a histonas (CÂMARA *et al.*, 2003; ROSA *et al.*, 2009). Seu diâmetro é de aproximadamente 55nm e peso molecular de  $5 \times 10^6$ . O capsídeo é icosaédrico e mede em torno de 2nm de espessura, possuindo 72 unidades morfológicas (capsômeros) formado por duas proteínas estruturais: L1 e L2 (CÂMARA *et al.*, 2003; ENTIAUSPE *et al.*, 2006). Os *Papilomavírus* são classificados pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) como pertencentes à família *Papillomaviridae*, espécie *Papillomavírus humano* e possuem 5 gêneros, sendo estes: *Alphapapillomavirus*, *betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapapillomavirus* e *Nupapillomavirus*. Os que infectam a região genital se encontram no gênero *Alpha* (ROSS *et al.*, 2023).

Figura 1: Morfologia do Papilomavírus Humano (HPV)



Fonte: [https://cdccmx-org.github.io/proyectos-2021-club\\_16\\_4\\_uracilos/](https://cdccmx-org.github.io/proyectos-2021-club_16_4_uracilos/). Acesso em: 15 out. 2023.

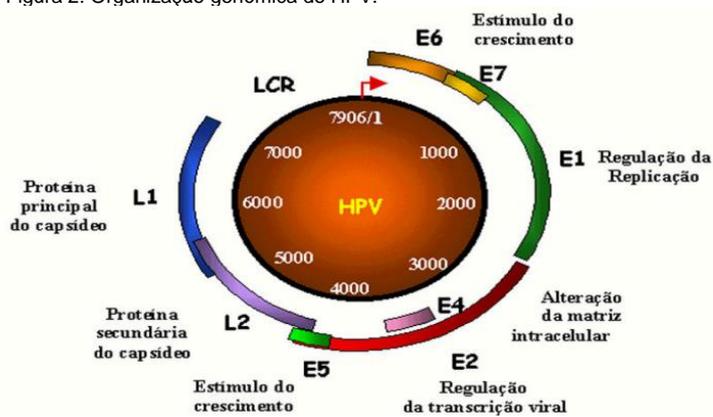
O genoma do HPV é constituído por regiões que codificam proteínas precoces (Early – E1 a E8) e tardias (Late – L1 e L2) (CARDIAL *et al.*, 2019), e a região de códon longo – LCR (ou URR - Região Regulatória Upstream) (SOUTO *et al.*, 2005).

A região L (Late) codifica as proteínas do capsídeo viral L1 e L2 e a região E (Early) codifica proteínas que participam e regulam a replicação e transcrição viral (E1

e E2), maturação e alteração da matriz celular (E4) e genes envolvidos na transformação celular, ou seja, na carcinogênese (E5, E6 e E7). Entre as regiões L1 e E6 encontra-se a região LCR, que não codifica nenhuma proteína, porém, contém a origem de replicação (ORI) e sequências estimuladoras e repressoras de transcrição viral (SOUTO *et al.*, 2005; NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010; ARALDI *et al.*, 2017).

A região L1 é a mais conservada em todos os *Papilomavírus* (CÂMARA *et al.*, 2003), sendo alvo de vacinas profiláticas contra o HPV (CARDIAL *et al.*, 2019).

Figura 2: Organização genômica do HPV.



Fonte: Pereira, 2011, p. 16.

## 6. TIPOS DE HPV

São descritos mais de 200 tipos de HPV, sendo que destes 200, pelo menos 40 tipos infectam a região ano-genital de homens e mulheres (INCA, 2022). Os subtipos de HPV são classificados em alto e baixo risco, a depender do seu caráter oncogênico, ou seja, de acordo com a capacidade do vírus em transformar células saudáveis em pré-neoplásicas ou neoplásicas de fato (FERRAZ, *et al.*, 2012).

Os tipos que correspondem a classificação de baixo risco são: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP6108, sendo os tipos 6 e 11 os mais comuns, estando associados ao condiloma acuminado, popularmente conhecidos como “verrugas” ou “crista de galo”. Os tipos que correspondem a classificação de alto risco são: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 58, 59, 66 68, 73, 82, 26, 53 e 66 (PANCERA; SANTOS, 2018), sendo que, de acordo com o Inca (2022), 70% dos casos de câncer de colo do útero são causados pelos tipos 16 e 18.

Quadro 1: Tipos de HPV e classificação de acordo com o caráter oncogênico

Tipos de HPV	Classificação
Baixo risco	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP6108
Alto risco	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 58, 59, 66 68, 73, 82, 26, 53 e 66

Fonte: Pancera e Santos, 2018.

## 7. PATOGÊNESE

O ciclo de vida do HPV está intimamente ligado a diferenciação celular (SOUTO *et al.*, 2005). Para que a infecção ocorra é necessário que o vírus adentra a camada basal do epitélio escamoso por meio de uma lesão de continuidade, que pode ser causada por traumas, infecções prévias ou metaplasia. Por não possuir a maquinária necessária para a replicação, o vírus utiliza as células da camada basal do hospedeiro para se replicar, pois é onde há uma maior atividade mitótica (ENTIAUSPE *et al.*, 2006; CARDIAL *et al.*, 2019).

A interação com receptores de superfície celular promove a entrada do vírus nas células. Acredita-se que a proteína alfa-integrina-6 atue como receptor para o HPV (CÂMARA *et al.*, 2003). Alguns estudos sugerem a dependência da presença do sulfato de heparina (DOORBAR, 2005).

Após a infecção, o virion perde o capsídeo e o DNA viral é transportado para o núcleo celular mantendo seu genoma com um baixo número de cópias (10 a 200 cópias). (SOUZA *et al.*, 2015). A replicação ocorre apenas na fase S do ciclo celular do hospedeiro (FERRARO *et al.*, 2011).

No núcleo, o DNA viral é mantido na forma epissomal nas células infectadas do hospedeiro. Durante a divisão celular, o DNA viral das células infectadas é dividido igualmente entre as duas células filhas. Uma parte das células migram da camada basal do epitélio para que ocorra a diferenciação celular e outra parte se mantém na camada basal atuando como reservatório de DNA viral para futuras divisões celulares (OLIVERO, 2013; FERRARO *et al.*, 2015).

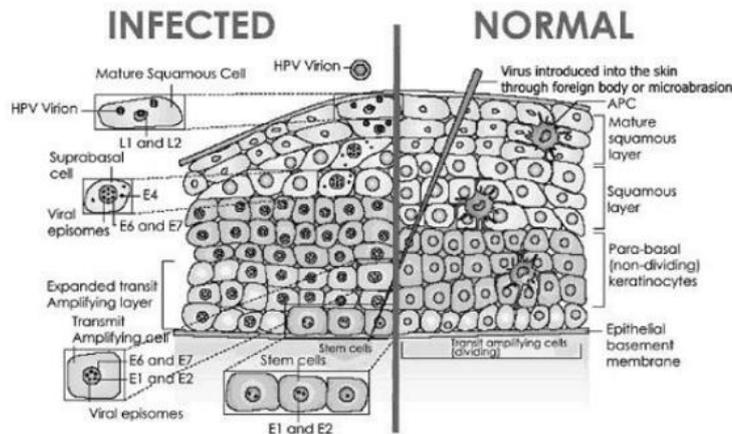
Acredita-se que há expressão das proteínas E1 e E2 para manter o DNA na forma epissomal e facilitar a segregação correta dos genomas na fase de divisão celular. Há também uma baixa expressão dos genes E6 e E7, porém, o suficiente para a manutenção do genoma (DOORBAR, 2005; FERRAZ; SANTOS; DISCACCIATI, 2012).

A produção de novas partículas virais depende da amplificação do genoma e empacotamento do DNA viral na camada superficial. Essa amplificação necessita da expressão dos genes precoces E1, E2, E4 e E5. Mais tarde, os genes L1 e L2 codificam proteínas do capsídeo e são expressos em grupos de células com grande expressão de E4, contribuindo para a alteração da matriz intracelular, maturação e replicação do vírus (FERRAZ; SANTOS; DISCACCIATI, 2012).

Por não possuírem um ciclo lítico, as novas partículas virais só são liberadas ao atingir a camada superficial do epitélio, configurando o fim do ciclo de vida do HPV (DOORBAR, 2005; OLIVERO, 2013). As novas partículas virais liberadas ficam disponíveis para infectar novas células (ENTIAUSPE *et al.*, 2006).

Na fase latente, o vírus mantém um baixo número de cópias se replicando apenas quando há divisão celular na célula hospedeira, podendo permanecer nesse estado por dias, meses ou anos sem causar qualquer manifestação clínica (MADUREIRA *et al.*, 2021).

Figura 3: Ciclo de vida do HPV representado no epitélio normal e infectado com o HPV.



Fonte: Entiauspe *et al.* (2006).

### 7.1 Carcinogênese

Apesar do HPV ser o principal agente etiológico do câncer de colo do útero, são necessários alguns cofatores que contribuem para o processo de carcinogênese no hospedeiro (MADUREIRA *et al.*, 2021). Alguns fatores como idade, estado imunológico, uso de contraceptivos orais, tabagismo, multiparidade, coinfeção com outras ISTs e fatores nutricionais parecem contribuir para a persistência da infecção por HPV (BUOSI; OLIVEIRA, 2007; CRUZ; MELO, 2010).

No entanto, menos de 3% da população feminina infectada com HPV de alto risco, de fato, desenvolvem lesões de câncer de colo do útero, isso porque o câncer cervical é um tipo de neoplasia evitável por meio da prevenção primária (vacinação) e prevenção secundária (exame preventivo) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

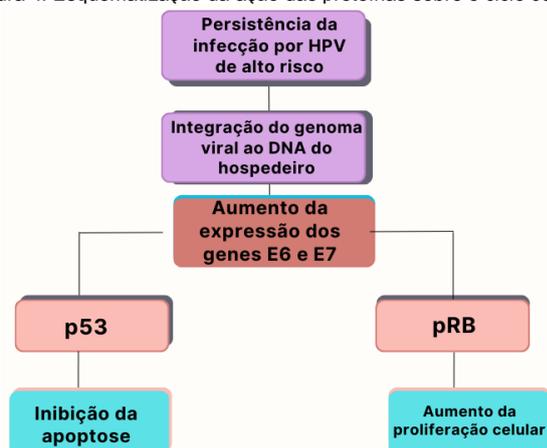
De acordo com Cunha *et al.* (2022), a capacidade do HPV agir como um agente oncogênico depende das proteínas E6 e E7, que agem diretamente na atividade das proteínas p53 e pRB, levando a alterações no ciclo celular.

O ciclo celular pode ser definido como uma cadeia de eventos que leva à proliferação celular por mitose. Em eucariontes, o ciclo celular possui quatro fases, sendo: G1, S, G2 e M entre a fase G1 e S. Entre a fase G1 e S há pontos de checagem para reparos no DNA, onde ligam-se fatores de crescimento e proteínas controladoras do ciclo celular importantes no processo de carcinogênese do HPV, dentre elas podemos citar: E2F (fator de transcrição de genes); p53 (proteína supressora de tumor) e pRb (proteína do retinoblastoma) (FERRAZ; SANTOS; DISCACCIATI, 2012).

Em lesões graves, como o Ca. Invasivo, há uma integração do genoma viral com o genoma do hospedeiro, que ocorre devido à clivagem entre as regiões E1 e E2 do genoma episossomal tornando-o linear e desregulando a expressão das oncoproteínas E6 e E7 (SOUTO *et al.*, 2005; FERRARO *et al.*, 2011).

O gene E2 controla a expressão dos oncogenes E6 e E7. Com a ruptura da região E2, há um aumento da expressão dessas oncoproteínas, levando a desregulação do ciclo celular. Tanto a proteína E6 quanto a proteína E7 dos HPVs de alto risco ligam-se a fatores de crescimento e proteínas supressoras de tumores (OLIVEIRA *et al.*, 2012).

Figura 4: Esquemática da ação das proteínas sobre o ciclo celular.

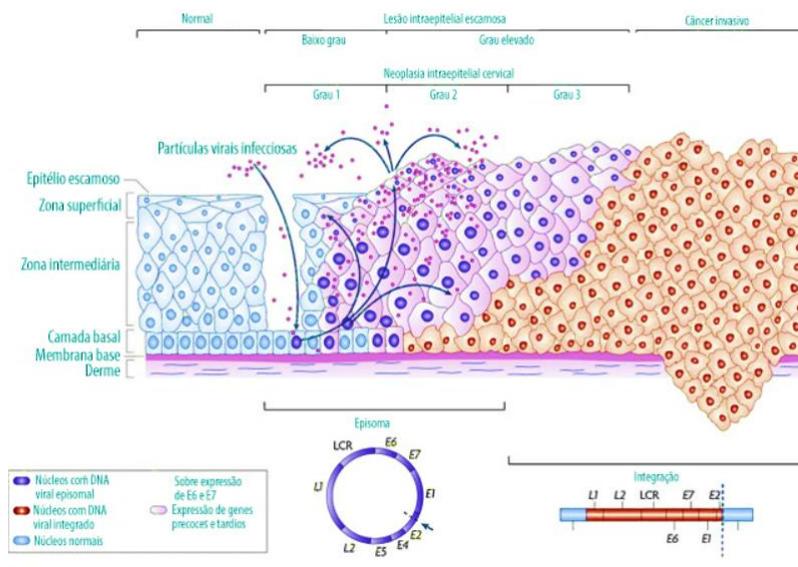


Fonte: adaptado de Ferraz, Santos e Discacciati (2012), p. 109.

A proteína E6 induz a degradação da p53 pela via proteassomo (complexo enzimático degradador de proteínas), impedindo a reparação do DNA e apoptose. A proteína E7 também induz a degradação da pRB, que controla a manutenção da célula em G1 (FERRAZ; SANTOS; DISCACCIATI, 2012).

A proteína E7 se liga a pRB que é ligada ao fator de transcrição E2F formando um complexo (E7-PRb-E2F). A formação desse complexo resulta na liberação de E2F levando a ativação de genes relacionados a transcrição na fase G1/S do ciclo celular. Tal feito resulta na proliferação exacerbada e desregulada do ciclo celular, inibição da apoptose, imortalização das células, mutações e supressão da resposta imunológica, levando ao desenvolvimento de lesões precursoras e neoplasias (FERRAZ; SANTOS; DISCACCIATI, 2012).

Figura 5: Representação do processo de infecção pelo HPV e carcinogênese.



Fonte: adaptado de Dr. Roberto Elias <http://www.drrobertoelias.com.br/tratamentos/hpv-e-cancer-cabeca-pescoco>. Acesso em: 30 out. 2023.

Na fase produtiva é onde aparecem as lesões pré neoplásicas de baixo e alto grau (NIC I, II, III – L-SIL, H-SIL). As lesões de baixo grau (L-SIL) podem ser provocadas por vírus de baixo risco ou de alto risco, podendo regredir espontaneamente. Normalmente são lesões com pouco caráter oncogênico sem

muitas alterações significantes no epitélio, havendo apenas uma desordem. Entretanto, a lesão pode avançar e desenvolver uma Neoplasia Intraepitelial Cervical de grau II (NIC II). A NIC II não é considerada um câncer, mas sim uma lesão precursora intermediária que pode evoluir para alterações mais graves (MADUREIRA *et al.*, 2021)

As lesões NIC III (H-SIL) estão associadas a HPVs de alto risco, como o HPV-16 e HPV-18 e são observadas diversas alterações por todo o epitélio. Essas lesões são fortes precursoras de neoplasia de colo do útero e normalmente não apresentam sintomas. Em alguns casos pode ocorrer dores abdominais, sangramento vaginal intermitente ou após relações sexuais, queixas urinárias ou intestinais em casos mais avançados (MADUREIRA *et al.*, 2021).

De acordo com o INCA (2022), o câncer de colo do útero é o terceiro tipo mais incidente de câncer no sexo feminino. A progressão é lenta, levando cerca de 20 anos até seu completo desenvolvimento, antes, ocorre o desenvolvimento de lesões intraepiteliais cervicais (NIC I, II e III) que podem ser tratadas e rapidamente identificadas por meio do exame citológico e colposcopia.

## 8. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O *Papilomavírus* Humano possui tropismo por mucosas e células do epitélio escamoso, levando ao desenvolvimento de diversas manifestações clínicas e neoplasias, em especial na região ano-genital como, colo do útero, vulva, vagina, anus, pênis e orofaringe (SAMENSARI, 2012; CARVALHO *et al.*, 2021).

De acordo com Rocha (2019), as manifestações clínicas induzidas pelo HPV podem se manifestar de 3 formas: clínica, na qual é possível observar as lesões a olho nu e facilmente identificáveis no exame clínico; subclínica, quando há alterações, porém, sem manifestação de sinais e sintomas e podem ser facilmente identificadas através de exames complementares, como a colposcopia e a forma latente, onde a infecção não apresenta alterações visíveis tampouco sintomas, podendo ser detectada somente por meios de testes moleculares (BUOSI; OLIVEIRA, 2007; SAMENSARI, 2012).

É de grande importância salientar que a maioria das infecções provocadas pelo HPV são transitórias e assintomáticas, desaparecendo espontaneamente em torno de 2 anos, entretanto, algumas infecções tendem a persistir, principalmente as que envolvem algum tipo de alto risco, como o HPV-16 (CRUZ; MELO, 2010).

Ainda de acordo com Cruz e Melo (2010), somente 10% das mulheres infectadas com o papilomavírus humano apresentam infecção persistente por algum tipo de HPV de alto risco, no entanto, possuem altas chances de apresentarem lesões precursoras de câncer e o câncer propriamente dito. Alguns fatores como idade, estado imunológico, uso de contraceptivos orais, tabagismo, multiparidade, coinfeção com outras ISTs e fatores nutricionais parecem contribuir para a persistência da infecção por HPV (BUOSI; OLIVEIRA, 2007; CRUZ; MELO, 2010).

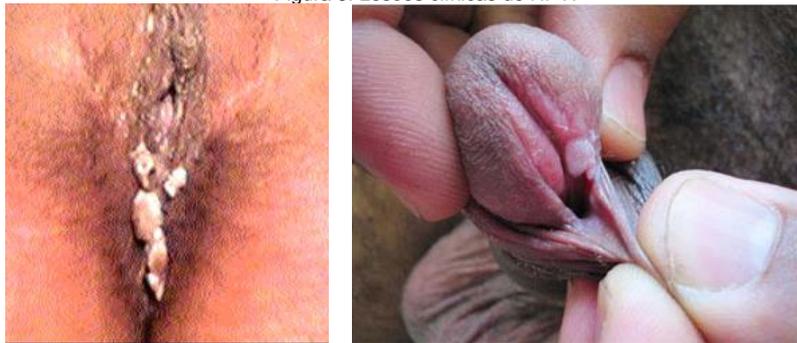
As lesões clínicas e algumas lesões subclínicas normalmente estão associadas aos tipos de classificação de baixo risco, como o HPV-6 e HPV-11. Essas lesões podem se apresentar em forma de verrugas (condiloma acuminado) ou lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (L-SIL de *Low Squamous intraepithelial lesions* – NIC I) popularmente conhecidas como “feridas” (ectopia) no colo do útero (CARVALHO *et al.*, 2021).

As lesões verrucosas podem únicas ou múltiplas, achatadas ou papulosas, contudo, na maioria das vezes são papilomatosas, variando em forma, cor e aspecto, podendo ser planas, espiculadas ou pontiagudas (condiloma acuminado), de cor da

pele, eritematosas ou hiperpigmentadas, com superfície fosca ou aveludada, semelhante a uma couve-flor, de tamanhos variados. Podem ser pruriginosas, dolorosas, friáveis ou sangrantes, na maioria dos casos não apresentam quaisquer sintomas. (CARVALHO *et al.*, 2021).

Frequentemente, as verrugas podem ser encontradas em locais úmidos e expostos ao atrito, e normalmente encontram-se no introito vaginal, lábios e região perianal (CARDOSO, 2012). As lesões em homens costumam ser benignas e se apresentam de forma subclínica sem apresentação de sinais e sintomas, quando há lesões, estas normalmente estão localizadas na glande, escroto, sulco balanoprepucial, região perianal e raramente no meato uretral. Além desses locais, o condiloma pode se manifestar na região oral em ambos os sexos (SANTOS *et al.*, 2011).

Figura 6: Lesões clínicas de HPV.



Fonte: Buosi e Oliveira 2007; Silva, 2010.

As lesões subclínicas podem ser causadas pelos tipos de alto risco (H-SIL, do inglês *High Squamous intraepithelial lesions* – NIC II e III) ou baixo risco e normalmente não apresentam sinais ou sintomas, sendo identificáveis apenas por meio de testes complementares, como o Papanicolau (citologia oncótica) e colposcopia com uso de iodo e ácido acético a 3%. Em alguns casos, é necessário a realização de biópsia para confirmação. A forma latente pode permanecer por meses ou anos sem apresentar qualquer manifestação clínica ou subclínica, sendo detectável apenas através da biologia molecular (BUOSI, OLIVEIRA, 2007; PINTO *et al.*, 2012).

Figura 7: Lesão subclínica provocada pelo Papilomavírus humano.



Fonte: Buosi e Oliveira, 2007.

A papilomatose respiratória é uma doença rara causada pelo *Papilomavírus* de baixo risco, sendo os tipos HPV-6 e HPV-11 os tipos mais encontrados nessa patologia. A doença acomete crianças e adultos e é caracterizada pela presença de lesões papilomatosas nas vias respiratórias. Sua evolução pode levar a lesões nas pregas vocais, pulmões e ao comprometimento das vias aéreas. A transmissão é vertical, ou seja, da mãe para o feto durante o parto (BORBA *et al.*, 2022).

## 9. TRANSMISSÃO

O HPV é um vírus altamente transmissível e muitas vezes é assintomático, o que o torna um grande problema de saúde pública, pois geralmente o HPV é transmitido sem que o indivíduo esteja ciente que é portador do vírus (VERONESI; FOCACCIA, 2015). O HPV é transmitido no início da vida sexual de adolescentes e jovens adultos (PINTO *et al.*, 2012).

A transmissão do HPV ocorre por meio do contato direto com a pele ou mucosa infectada, porém a transmissão independe de penetração, pois o contágio pode ocorrer por diversas formas como genital-genital, oral-genital ou manual-genital pela deposição do vírus nos dedos durante o ato sexual. O contágio também pode ocorrer através do parto em gestantes portadoras do papilomavírus, levando a formação de lesões cutaneomucosas ou papilomatose de laringe em recém-nascidos (CARVALHO *et al.*, 2021).

A transmissão vertical ocorre durante a passagem do feto pelo canal vaginal (CAMPOS *et al.*, 2016). A transmissão por meio de fômites ainda está em discussão.

Segundo Veronesi e Focaccia (2015), estudos mostram que o DNA viral do HPV já foi encontrado em assentos sanitários limpos, espéculos vaginais e pinças, indicando uma certa resistência do vírus a produtos de limpeza e esterilização. A recomendação é que não haja compartilhamento de objetos sexuais (SANTOS *et al.*, 2011).

## 10. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do HPV pode ser feito de forma clínica quando há lesões aparentes, pela citologia (Papanicolau), peniscopia, ou pela detecção do DNA viral nas células por meio da biologia molecular (OLIVEIRA, *et al.*, 2021).

### 10.1 PAPANICOLAU

O Papanicolau é um exame de triagem rápido, indolor, de baixo custo e seguro, utilizado para detectar lesões precursoras de neoplasias no colo do útero e uma de suas vantagens é que pode ser realizado por qualquer profissional da saúde capacitado. O preventivo é ofertado gratuitamente no Sistema Único de Saúde para mulher entre 25 e 64 anos que já iniciaram a vida sexual (JUNIOR *et al.*, 2016). O exame não detecta diretamente o vírus, mas sim as lesões causadas pelo HPV (SANTOS; ROCHA, 2022).

O teste de Papanicolau foi implantado no Brasil na década de 40, mas foi desenvolvido em 1934 pelo médico patologista grego George Nicholas Papanicolau (ROCHA; MELO, 2010) através de amostras de esfregaço vaginal com alterações citológicas. Hoje em dia, o Papanicolau é o principal método de rastreio do câncer de colo do útero (GURGEL *et al.*, 2019).

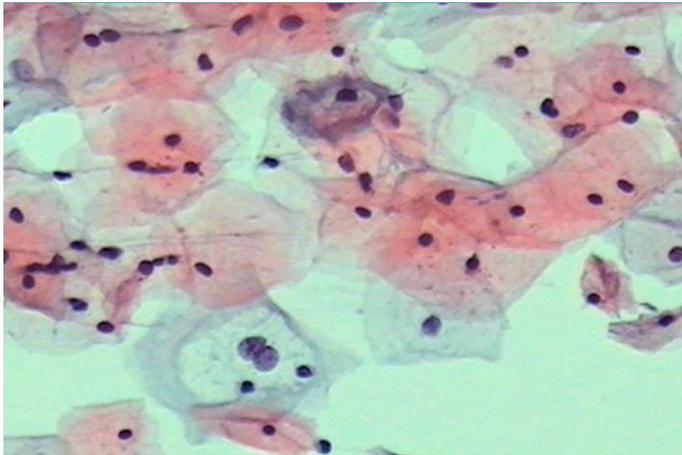
Para a realização do exame, são coletadas amostras da ectocérvice e endocérvice utilizando uma escova citológica e espátula de Ayre (OLIVERO *et al.*, 2013), após a coleta o material deve ser fixado imediatamente para que a estrutura celular e seus detalhes sejam preservados, além de evitar o aparecimento de artefatos durante a coloração da amostra e perda da afinidade tintorial. Para a fixação do material utiliza-se álcool 96% ou fixador de cobertura em spray ou aerossol. A técnica pode ser convencional ou em meio líquido. (OLIVERO *et al.*, 2013; INCA, 2016).

No Brasil, a interpretação de exames citopatológicos é baseada nos padrões de classificação histológica de Richards (1967), que divide as lesões precursoras em três diferentes graus: NIC I que corresponde a displasia leve, NIC II displasia moderada e NIC III displasia acentuada ou carcinoma *in situ*, e sistema Bethesda, publicado em 1998 e revisado pela última vez em 2014, que divide as lesões intraepiteliais de células escamosas em lesões intraepiteliais de baixo grau (L-SIL, do

inglês *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions*), equivalente a NIC I da classificação de Richards e lesão intraepitelial de alto grau (H-SIL – do inglês *High-grade Squamous Intraepithelial Lesions*), que equivalem a NIC II e III e ASC-US para lesões que não atendem os critérios estabelecidos para caracterizar L-SIL (BRASIL, 2006).

O sistema Bethesda considera alguns critérios clássicos e não clássicos de malignidade para o diagnóstico. Dentre os critérios clássicos inclui-se: coilocitose, alteração nuclear e aumento de tamanho (cariomegalia). Os critérios não clássicos incluem: binucleação, cariorrexe, células fantasmas, halo perinuclear, células em fibras, células parabasais coilocitóticas, núcleo em borrões (BRASIL, 2006; OLIVERO, 2012).

Figura 8: Citologia de colo do útero demonstrando lesão intra-epitelial de baixo grau (L-SIL). Nota-se a presença de critérios clássicos e não clássicos segundo o sistema Bethesda, como: coilocitose, binucleação, núcleo irregular, hiper cromasia nuclear e a presença de halo perinuclear.



Fonte: Pires. <https://fontemd.com/biblio/HPV.pdf>. Acesso em: 14 out. 2023.

Em casos de citologia alterada, a paciente é encaminhada para a colposcopia (KATZ *et al.*, 2010). A colposcopia consiste em um exame visual, utilizado para detecção de lesões precursoras de câncer na cérvix, vagina e lábios vaginas externos (STOFLER *et al.*, 2011).

Se trata de um exame simples, de baixo custo e rápido e permite a leitura imediata de resultados. Neste exame é utilizado o ácido-acético, uma substância com

ação mucolítica, que age na desidratação celular e coagulação de proteínas intracelulares, também diminui a transparência do epitélio revelando uma coloração aceto-branca que é diretamente proporcional a gravidade da lesão (CORDEIRO *et al.*, 2005).

No exame colposcópico, utiliza-se um microscópio binocular denominado colposcópio, que permite visualizar estruturas como a vagina e colo do útero. Após o exame da vulva, é introduzido o espéculo vaginal para que o colo do útero seja avaliado de forma minuciosa, após é realizada a aplicação de ácido acético e por último o teste de Schiller, que consiste na aplicação de Lugol, provocando uma coloração acastanhada no epitélio escamoso normal. A intensidade da coloração é proporcional ao glicogênio disponível nas camadas superficiais da mucosa. (MOUTINHO, 2011).

Figura 9: Lesão acetobranca, fina, densa e alongada, com margens regulares com limites com a JEC (Junção escamocolunar). NIC I.



Fonte: IARC <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?chap=7.php&lang=4>. Acesso em: 14 out. 2023.

Figura 10: NIC I após aplicação de Lugol, com área amarelo-mostrada negativa para iodo e positiva para Schiller.



Fonte: IARC <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?chap=7.php&lang=4>. Acesso em: 14 out. 2023.

**Formatado:** Centralizado, Sem controle de linhas órfãs/viúvas, Tabulações: 0 cm, À esquerda

## 10.2 BIOLOGIA MOLECULAR

### 10.2.1 PRINCIPAIS TESTES MOLECULARES

Os testes moleculares desempenham um papel importante no diagnóstico de HPV devido a sua alta sensibilidade e especificidade superiores a outros métodos, pois permite quantificar a carga viral e detectar a presença do vírus em pacientes assintomáticos. Deste modo, a biologia molecular muito contribuiu para a prevenção e auxilia na tomada de decisão no quesito tratamento do HPV, principalmente em mulheres com grande potencial de desenvolvimento de neoplasia cervical. Os testes moleculares podem ser divididos em três grupos, onde todos envolvem a extração do DNA do material biológico, que em sua grande maioria é provindo de raspado de células cervicais, muco, amostras da região anal, uretra e pênis (ARRUDA *et al.*, 2019). As principais técnicas são:

1. Hibridização com sondas de ácidos nucleicos: umas das primeiras técnicas a serem utilizadas, sua sensibilidade e especificidade é mediana e requer um tempo considerável para execução; ~~São exemplos desse grupo: Southern blot, hibridização *in situ* — ISH, hibridização *in situ* com fluorescência — FISH;~~
2. ~~Captura Amplificação de sinal~~ Híbrida: utilizada para triagem em massa de pacientes com alterações citológicas, que difere da hibridização pela captura/leitura através de quimioluminescência, ~~exemplo: Captura Híbrida (CH1 e CH2);~~
3. Reação em Cadeia da Polimerase (PCR e qPCR) ~~de amplificação~~: permite a amplificação de regiões específicas do genoma (DNA ~~ou RNA~~), quantificar a carga viral e diferenciar genótipos (~~Ex: PCR~~) (OLIVERO, 2013; ROCHA, 2016).

### 10.2.2 Captura Híbrida (CH)

A captura Híbrida (CH II) é padrão ouro para diagnóstico de HPV. Utilizando sondas de RRNA complementares ao DNA inteiro específicas para tipos de HPV, a técnica permite a detecção de 13 tipos de alto risco oncogênico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) e 5 tipos de baixo risco (6, 11, 42, 43, 44) (ARRUDA *et*

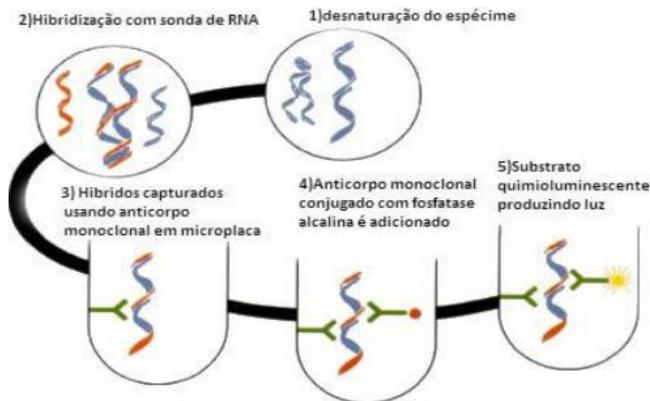
**Comentado [Dd6]:** Qual é o material biológico? apenas a biópsia? Material parafinado? Descreva

al., 2019; [NOGUEIRA; REIS, 2022](#)). O teste não especifica o tipo viral, apenas demonstra se o resultado é positivo ou negativo, se positivo, indica a classificação a qual ele pertence (alto ou baixo risco) ([VIDAL et al., 2012](#)).

~~Após a extração de~~ extração do DNA da amostra, ~~este é~~ sofre uma desnaturado em fitas simples, ~~vão~~ expondo as pontes de hidrogênio para o anelamento (hibridização) das sondas de RNA com sequências de nucleotídeos complementares aos do DNA da amostra biológica. Sendo diferentes sondas, cada uma possui sequências específicas para os tipos de vírus descritos anteriormente. A reação ocorre em ~~um~~ tubo contendo uma solução tampão em temperatura ideal para o anelamento das sondas, ~~e o DNA viral é hibridizado com diversas sondas de RNA em um tubo contendo uma solução tampão,~~ resultando em um complexo híbrido RNA/DNA. Os híbridos são capturados sobre a microplaca coberta com anticorpos específicos e são expostos a anticorpos conjugados com fosfatase alcalina. Os sinais dos híbridos são detectados por quimioluminescência ultrasensível ([ROCHA; MELO, 2010](#); [ROCHA, A. 2019](#); [ARAUJO et al., 2020](#)).

A intensidade da luz é proporcional a ausência ou presença do DNA viral na amostra ([CABRAL; BARBOSA, 2013](#)).

Figura 11: Técnica de Captura Híbrida II.



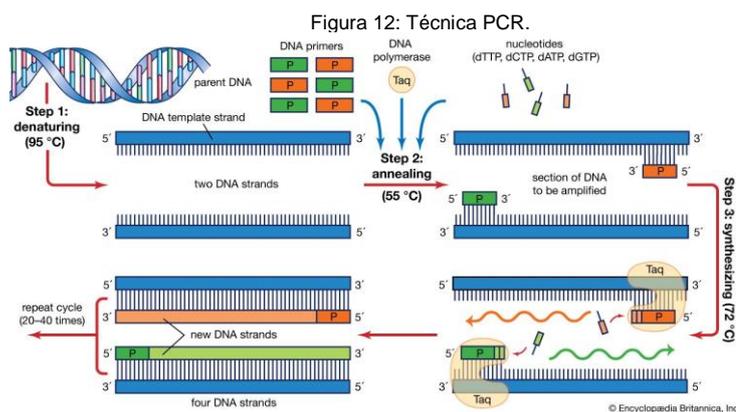
Fonte: [Cabral e Barbosa, 2013](#).

### 10.2.210.2.3 Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

A PCR é muito utilizada para detecção viral, monitoramento da ocorrência da integração do genoma viral ao DNA do hospedeiro e avaliação da expressão de oncoproteínas, principalmente quando há pouca quantidade de DNA disponível (SILVA *et al.*, 2015; SANTOS; FONSECA, 2016). A técnica permite identificar os tipos de HPV, a carga viral, e avaliação do processo de integração do genoma viral ao DNA do hospedeiro (SANTOS; ROCHA, 2022). A PCR baseia-se na amplificação de fragmentos específicos de DNA ou cDNA, onde esse fragmento é replicado milhões de vezes. A técnica possui alta especificidade e sensibilidade. Contudo, há algumas desvantagens por necessitar de espaço suficiente e adequado e profissionais treinados e com experiência, para minimizar os riscos durante a amplificação (SANTOS; FONSECA, 2016).

A técnica de PCR utiliza como *primers* (sequências específicas para a região a ser amplificada) sequências da região L por ser a região mais conservada (NOGUEIRA; REIS, 2022; SANTOS; ROCHA, 2022).

A reação ocorre em 45 ciclos sucessivos, onde cada ciclo é composto por 3 etapas, sendo: desnaturação da dupla fita do DNA, anelamento dos *primers* e extensão dos *primers*. As três etapas ocorrem em temperaturas diferentes. A amplificação é detectada por eletroforese em gel de agarose (CABRAL; BARBOSA, 2013; OLIVERO, 2013).



Fonte: Encyclopædia Britannica, 2023.

Atualmente, existem diversas variações da PCR convencional, porém as principais são: PCR em Tempo Real (qPCR), RT-PCR (Transcriptase Reversa – amplifica amostras de RNA) e PCR Multiplex (permite amplificar vários alvos em uma única reação) (CARMO; FIORINI, 2007).

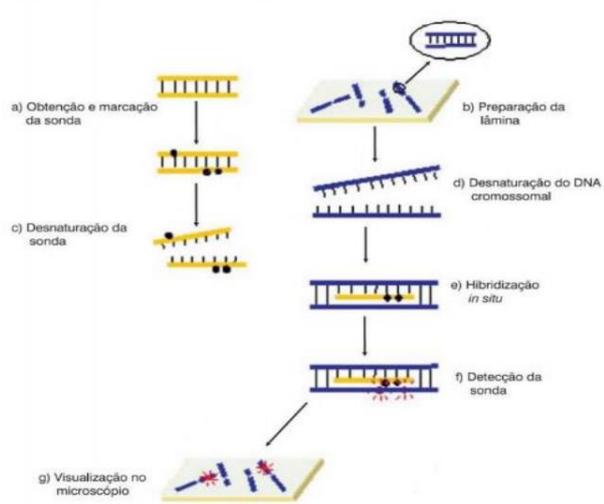
A técnica de PCR em Tempo Real (qPCR) é uma variação da PCR convencional no qual permite quantificar a carga viral e monitorar a amplificação da amostra em tempo real. A amostra é marcada com fluoróforos que emitem fluorescência à medida que o DNA ou cDNA é amplificado. A qPCR inclui algumas vantagens como revelar a presença do vírus em tempo real, detectar diversos tipos de alto risco, determinar o tipo viral, revelar a presença do vírus ainda no início da infecção, além de possuir menor índice de contaminação da amostra (CAVALCANTI; CARESTIATO, 2006; SILVA *et al.*, 2015; MÊNESES; TORALLES, MENDES, 2019).

#### **10.2.3 10.2.4 Hibridização In Situ (HIS)**

Técnica utilizada para detecção de pequenos fragmentos de DNA ou RNA em cortes de tecidos, raspados citológicos ou biópsia congelada. A técnica permite a localização específica do DNA viral em células ou cromossomos isolados. A técnica também permite identificar se o DNA viral está em sua forma episossomal ou integrada, porém, possui baixa sensibilidade comparada a outras técnicas diagnósticas. (NOGUEIRA; REIS, 2022).

A HIS detecta sequências específicas de DNA, utilizando sondas complementares aos ácidos nucleicos marcadas com substâncias fluorescentes (CARMO, FIORINI, 2007). A HIS possui algumas etapas, sendo: Isolamento e marcação das sondas, preparação da lâmina, desnaturação do DNA cromossomal, hibridização, leitura por microscopia de fluorescência (NOGUEIRA; REIS, 2022).

Figura 13: Hibridização In Situ



Fonte: Nogueira e Reis (2022).

## 11. PREVENÇÃO E CONTROLE

As medidas profiláticas contra o Papilomavírus Humano incluem: o uso de preservativo masculino e feminino, vacinação contra o HPV e o exame Papanicolau para rastreio de lesões precursoras (BRASIL, 2015). No entanto, a vacina é utilizada apenas como prevenção e não possui efetividade em casos de infecções prévias ou patologia provocadas pelo HPV já existentes (RODRIGUES *et al.*, 2020).

Atualmente, existem três vacinas profiláticas contra o HPV aprovadas pela FDA (*Food and Drugs Administration*): bivalente, que protege contra os dois principais tipos de alto risco oncogênico 16 e 18, quadrivalente confere proteção não apenas para os tipos de alto risco 16 e 18, mas também para os de baixo risco 6 e 11, e a nonavalente que além de conferir proteção contra os principais tipos de baixo e alto risco, inclui os sorotipos de alto risco 31, 33, 45, 52 e 58 (SANTOS; DIAS, 2018).

Em 2006, a vacina quadrivalente foi aprovada pela FDA como agente imunizante contra o HPV e no mesmo ano, a mesma vacina foi regulamentada no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (TOBIAS; IWAMOTO; TEIXEIRA, 2017). Cerca de três anos depois, a vacina bivalente foi aprovada pela FDA e regulamentada para comercialização no Brasil pela ANVISA. Em dezembro de 2014, a FDA aprovou a vacina nonavalente no EUA (HPV9 – Gardasil-9) (SANTOS; DIAS, 2018), e aprovada no Brasil pela ANVISA em 2017, contudo, somente em 2023 a vacina foi disponibilizada para comercialização no país (SBIM, 2023b).

O objetivo da vacinação é prevenir a infecção por HPV e consequentemente diminuir os riscos de desenvolvimento de neoplasias de colo de útero, já que o HPV é responsável por cerca de 90% dos casos de câncer de colo de útero (SANCHES, 2010).

Em 2014, o Ministério da Saúde ampliou o calendário de vacinação e introduziu a vacina quadrivalente contra o HPV no SUS (BRASIL, 2014). Inicialmente, a vacina foi destinada para meninas entre 11 e 13 anos de idade, porém, em 2015 o esquema vacinal foi ampliado para meninas de 9 a 13 anos. Em 2017, as autoridades sanitárias reconheceram a importância da vacinação para meninos e incluiu-os no esquema de vacinação, pois, segundo Tobias, Iwamoto e Teixeira (2017), os homens são os principais transmissores do vírus para suas parceiras.

A vacina contra o HPV é recomendada para meninas e mulheres de 9 a 45 anos, contudo, no SUS a vacinação está destinada a apenas alguns grupos: meninos

e meninas com idade entre 9 e 14 anos, 11 meses e 29 dias e pessoas entre 9 e 26 anos portadoras de HIV/AIDS ou outra comorbidade como imunossuprimidos, transplantados de órgãos sólidos ou medula óssea e pacientes oncológicos (TOBIAS; IWAMOTO; TEIXEIRA, 2017).

Ambos os sexos recebem duas doses, com intervalo de seis meses (0 – 6 meses). A partir de 15 anos de idade, devem receber três doses com intervalos de um a dois meses entre a primeira e segunda dose e seis meses entre a terceira e primeira dose (0-1 a 2 meses – 6 meses) (SBIM, 2023a).

Quadro 2: esquema de doses e intervalos da vacina quadrivalente no SUS.

Doses	Intervalos
Primeira dose	9 a 14 anos de idade
Segunda dose	6 meses após a primeira dose

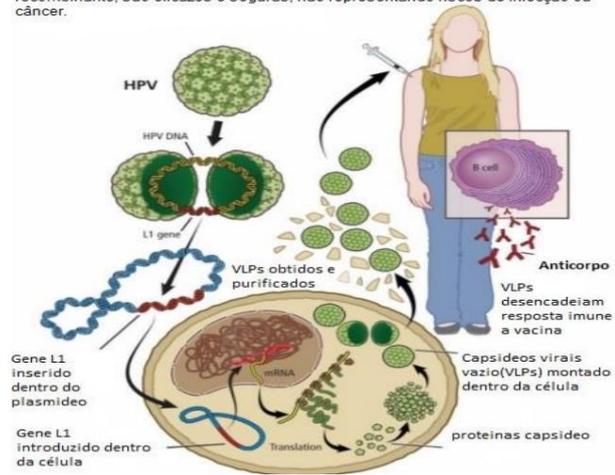
Fonte: SBIM, 2023a.

A vacina contra HPV é produzida utilizando técnicas de DNA recombinante (GODOI; SILVA, 2019). A vacina contém partículas semelhantes a proteína L1 do capsídeo viral que quando expressa, gera as partículas denominadas VLP (vírus-like particles) e induzem uma resposta humoral com anticorpos neutralizadores (DINIZ, 2009; ZARDO et al., 2014). As VLPs não possuem DNA viral, por isso as vacinas são totalmente seguras, pois não há risco de infecção nem o desenvolvimento de neoplasias provocadas pelo HPV (ZARDO *et al.*, 2014; LIBONATE, 2019).

Figura 14: Produção da vacina contra HPV.

Como a vacina HPV é produzida

A vacina contra o papilomavírus humano (HPV) contém partículas semelhantes a vírus (VLPs) - capsídeos virais vazios sem DNA. Produzidas por tecnologia de DNA recombinante, são eficazes e seguras, não representando riscos de infecção ou câncer.



Fonte: Oliveira (2017).

## 12. EFICÁCIA E SEGURANÇA DA VACINA

A vacina contra o HPV possui uma melhor eficácia em adolescentes vacinados antes da primeira relação sexual (CARVALHO *et al.*, 2021). Segundo Entiauspe *et al.* (2006), a vacina profilática com VLPs se mostrou eficaz, segura e com boa tolerância, demonstrando resultados satisfatórios na prevenção de lesões ocasionadas pelo papilomavírus humano. De acordo com Coelho *et al.* (2023) ensaios clínicos de fase III com a vacina quadrivalente demonstraram 95% de eficácia contra lesões persistentes e lesões de alto grau.

Segundo Cox & Palefsky (2023 apud Duarte *et al.*, 2021, p. 45), a vacina quadrivalente foi comparada com placebo em mais de 17.000 mulheres de 15 a 16 anos em dois grandes ensaios randomizados, e após três anos observou-se que a eficácia da vacina HPV4 contra a prevenção de NIC II ou doenças mais graves como o carcinoma in situ foi de 97 a 100% em mulheres sem infecção prévia e 44% na população geral. A eficácia para prevenção de VIN (neoplasia intraepitelial vulvar) 2 ou 3 e VaIN (neoplasia intraepitelial vaginal) 2 ou 3 foi entorno de 100% entre as populações virgens de HPV e 62% entre a população geral.

O primeiro ensaio a avaliar a vacina bivalente (Cervarix®) foi o PATRICIA. Nesse ensaio, mais de 18.000 mulheres receberam 3 doses da vacina bivalente contra HPV e foram acompanhadas por 3 anos. Após os 3 anos de acompanhamento, o estudo demonstrou 92,9% de eficácia contra NIC de alto grau associada aos tipos de HPV 16 e 18. (LLLAH; OLAITAN, 2023).

Segundo a SBIM (2023b), o estudo Pivotal de fase IIb – III foi o único que avaliou além da imunogenicidade e segurança, a eficácia contra NICs de alto grau no colo do útero, vulva, vagina, adenocarcinoma in situ (AIS) e câncer cervical invasivo (CC) provocados pelos tipos HPV 31, 33, 45, 52 e 58. No estudo, foram avaliadas 14.215 mulheres de 16 a 26 anos, divididas em dois grupos randomizados. O grupo controle recebeu a vacina Gardasil® quadrivalente ou HPV9 (Gardasil 9®), ambos em esquema vacinal de três doses (0-2-6 meses).

A eficácia contra os tipos não contemplados pela quadrivalente (31, 33, 45, 52 e 58) foi de 96,7% para lesões de alto grau; 96,3% para neoplasia cervical de alto grau, adenocarcinoma in situ (AIS) e carcinoma invasor (CC); 96% para infecção persistente, no grupo que recebeu a vacina HPV9 (LLLAH; OLAITAN, 2023; SBIM, 2023b).

De acordo com Illah e Olaitan (2023), um ensaio randomizado com mais de 4.000 homens com idade entre 16 e 26 anos mostrou uma eficácia da vacina quadrivalente de 90,4% contra lesões ano-genitais e 85,6% contra infecções persistentes. Diferente da vacina quadrivalente, a vacina nonavalente não possui estudos clínicos em homens avaliando sua eficácia, porém há estudos analisando a imunogenicidade que demonstraram resultados semelhantes a HPV4 contra os tipos 6,11,16 e 18 (SBIM, 2023b).

Assim como todos os imunobiológicos, a vacina contra HPV também pode apresentar efeitos adversos, como dor, edema e eritema no local da aplicação, cefaleia, febre de 38°C ou acima e síncope. Alguns efeitos adversos menos frequentes como artralgia, mialgia, urticária, gastroenterite e tontura também podem ocorrer após a vacinação. (BARBOSA; NIQUIRILO, 2016; SANTOS; DIAS, 2018).

### 13. COBERTURA VACINAL

Em pesquisas às fontes do DATA SUS, encontrou-se apenas dados referentes ao período de 2014 a 2015 sobre a cobertura vacinal. Entretanto, alguns boletins do Programa Nacional de Imunizações (PNI) e Fundação do Câncer mostram dados de 2014 a 2016 e 2013 a 2021.

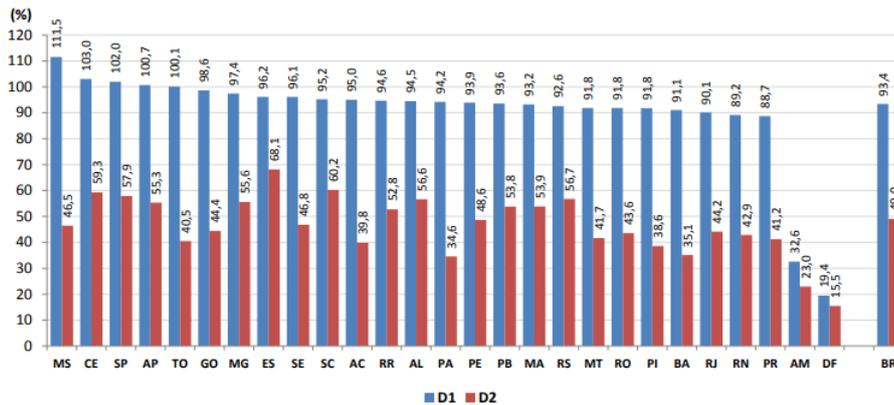
A meta preconizada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) para cobertura vacinal é 80% para a primeira e segunda dose da vacina quadrivalente, atualmente disponível no SUS (PNI, 2016).

No primeiro ano de implementação da vacina no Brasil (2014), a média da cobertura vacinal (CV) para a primeira dose (D1) foi de 93,4% para meninas de 11 a 13 anos, faixa etária preconizada na época. Os estados que mais vacinaram em 2014 com a D1 foi o Mato Grosso do Sul, com 111,5% e Ceará, com 103,0%. (Gráfico 1) (PNI, 2016).

Ainda em 2014, foram vacinadas com a segunda dose (D2) as meninas que receberam a primeira dose neste mesmo ano. Em relação a D2, é notório uma queda na CV em todos os estados do Brasil e nenhuma unidade federada conseguiu atingir a meta de 80%. A CV foi 49,0% para a D2 em todo o país, com uma diferença de 44,4% entre a primeira e segunda dose em meninas de 11 a 13 anos. Os estados que atingiram a maior cobertura vacinal da D2 foram Espírito Santo, com 68,1% seguido de Santa Catarina, com 60,2%. Gráfico 2) (PNI, 2016).

O DF e o AM não atingiram nem 50% da meta proposta para as duas doses no ano de 2014. A CV para D1 e D2 no AM ficou em 32,6% e 23,0% respectivamente. No DF, a cobertura vacinal atingiu apenas 19,4% para D1 e 15,5% para D2. Importante ressaltar que o estado do AM e o DF anteciparam a vacinação em 2013 para meninas de 11 a 13 anos, o que pode ter contribuído para a baixa cobertura vacinal no ano de 2014 (Gráfico 1) (PNI, 2016).

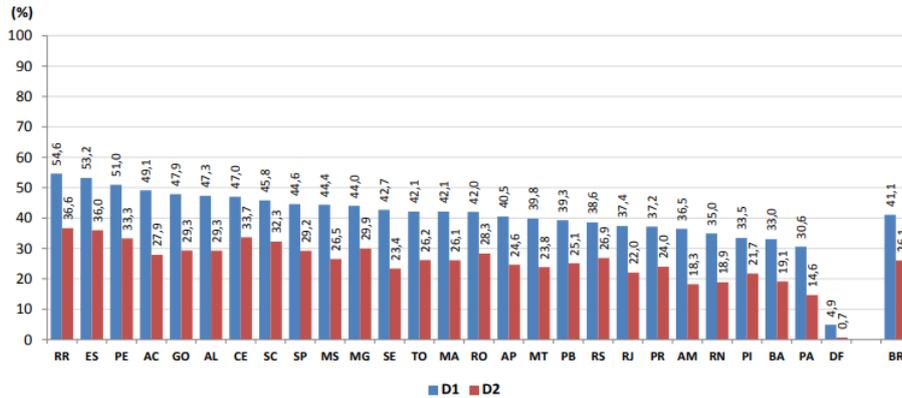
Gráfico 1: Cobertura vacinal com primeira e segunda dose da vacina contra HPV quadrivalente, em meninas de 11 a 13 anos, em 2014.



Fonte: Boletim Informativo do Programa Nacional de Imunizações (2016), p. 9.

Em 2015, houve mudanças na faixa etária e a vacina quadrivalente passou a ser disponibilizada para meninas de 09 a 13 anos. Neste ano, nenhuma unidade federativa atingiu a meta de cobertura vacinal para nenhuma das doses. Também é possível observar uma redução significativa da CV nacional tanto para D1 quanto para D2, com 41,1% e 26,1% respectivamente. Os estados que mais vacinaram na primeira e segunda dose foram Roraima, com 54,6% para D1 e 36,6% para D2 e Espírito Santo com 53,2% na D1 e 36,0% na D2 (Gráfico 2). (PNI, 2016).

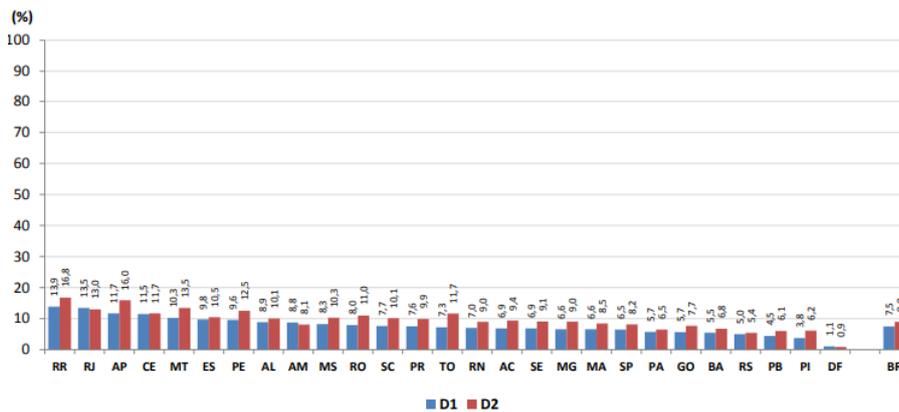
Gráfico 2: Cobertura vacinal com a primeira e segunda dose da vacina contra HPV quadrivalente, em meninas de 9 a 13 anos de idade, no ano de 2015.



Fonte: Boletim Informativo do Programa Nacional de Imunizações, (2016), p.10.

Segundo o boletim de imunizações do PNI (2016), os dados mostraram uma baixa cobertura vacinal nacional de 7,5% para a primeira dose, porém esses dados compreendem apenas o período entre janeiro e maio de 2016, não tendo qualquer informação relacionada aos outros meses do ano. O estado com a maior cobertura vacinal para D1 e D2 foi Roraima com 13,9% para D1 e 16,8% para D2, seguido do Rio de Janeiro, com 13,5% para D1 e 13,0% para D2. A menor CV para D2 ficou em 0,9% no DF (Gráfico 3).

Gráfico 3: Cobertura vacinal com a primeira e segunda dose da vacina contra HPV quadrivalente, em meninas de 9 a 13 anos de idade, no ano de 2016 (período entre janeiro e maio).

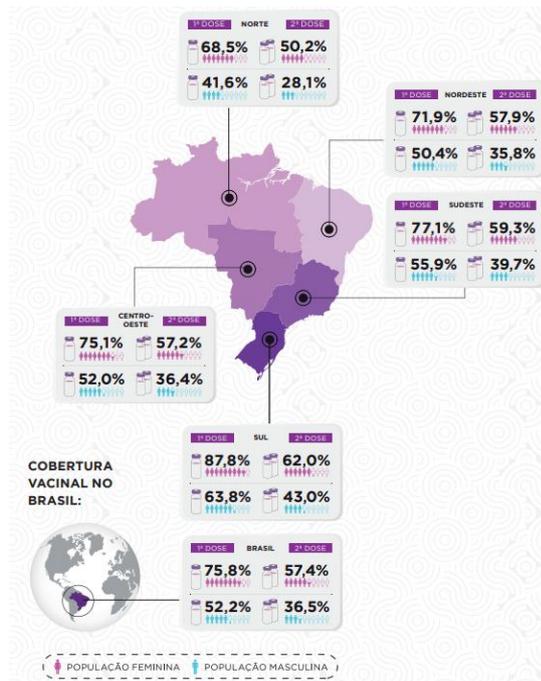


Fonte: Boletim Informativo do Programa Nacional de Imunizações, (2016), p.11.

De acordo com a Fundação do Câncer (2023), a CV no Brasil para meninas de 9 e 14 anos no período entre 2013 (DF e AM) e 2021 (Brasil), ficou em 75,8% na D1 e 57,4% na D2. A região que obteve a melhor CV para D1 e D2 foi a região Sul, com 87,8% e 62,0% respectivamente. Já a menor cobertura vacinal ficou na região Norte, com CV de 68,5% para D1 e 50,2% para D2 (figura 16).

A vacinação na população masculina foi iniciada apenas em 2017, onde a CV deste ano até 2021, na faixa etária entre 11 e 14 anos, foi de 52,2% para D1 e 36,5% para D2. Nenhuma região brasileira atingiu a meta para segunda dose. A melhor cobertura vacinal para D1 e D2 foi na região na região Sul, com 63,8% para D1 e 43,0% na D2 (Figura 14) (Fundação do Câncer, 2023).

Figura 15: Cobertura vacinal vacina da contra HPV na população feminina entre 9 e 14 anos, nos anos de 2013 a 2021 e população masculina com 11 a 14 anos, entre os anos de 2017 e 2021, no Brasil e regiões.



Fonte: Fundação do Câncer (2023).

#### 14. FALHA NA ADESÃO VACINAL

A vacina compreende uma das principais medidas de prevenção do HPV, porém a não adesão tem sido frequente, o que interfere diretamente no controle desta doença. Neste cenário, muitos estudos têm sido desenvolvidos por diferentes autores para entender esta situação.

Carvalho *et al.* (2019), através da literatura pesquisada para seu estudo, demonstram alguns fatores para não adesão à vacina como: pouco conhecimento sobre o câncer de colo do útero; baixo risco percebido de infecção; medo da dor da vacina; temor dos eventos adversos da vacina; falta de acesso a consulta de atenção primária; falta de consentimento dos pais, crenças e valores quanto ao comportamento sexual.

Além dos fatores descritos, pode ser destacado a preocupação dos pais quanto ao comportamento sexual dos filhos pré-adolescentes, pois acreditam que os jovens se sentiriam estimulados a iniciar a vida sexual precocemente. Além disso, outros fatores estão associados, como: percepção acerca da eficácia da vacina, comportamento sexual, atitudes dos pais e da família, aspectos culturais e atitudes dos gestores quanto à qualidade do programa de vacinas (ROCHA; PIRES, 2016).

Hortencio *et al.* (2023), salientam que os motivos para a baixa adesão vacinal continuam sendo a falta de conhecimento a respeito do vírus HPV e comportamentos negativos quanto a prevenção da infecção e vacinação. Para os autores,

a notoriedade do tema faz com que seja necessária a busca por educar e transmitir informações correlacionadas ao tema, desde ensinamentos nas escolas a propagandas em todos os meios de comunicação, até que o público-alvo desenvolva o entendimento da importância da vacinação (HORTENCIO *et al.*, 2023, p. 1).

Estudos realizado por Santos *et al.* (2021), demonstraram que o desconhecimento sobre a segurança e efetividade, assim como os tabus existentes na sociedade corroboram para a baixa adesão a vacinação. A dificuldade em estabelecer diálogos sobre sexualidade entre pais e filhos também se mostrou um fator importante.

Osis, Duarte e Sousa (2014), relatam que a maior parte das pessoas entrevistadas em seu estudo nunca tinham ouvido falar sobre HPV e nem das vacinas

disponíveis utilizadas para prevenção, confirmando que uma certa parte da população não possui informações suficientes sobre o HPV, principalmente mulheres com baixa escolaridade.

Notícias falsas, as famosas “Fake News” foi um dos fatores apontados por Passos e Filho (2020). A desinformação sem embasamento científico sobre a vacina desencadeia uma série de dúvidas aos pais e responsáveis sobre a eficácia e segurança da vacina, efeitos adversos e complicações que a vacina pode trazer a saúde da criança e do adolescente. Essa problemática implica na desinformação da população, fazendo com que principalmente a população acredite em notícias falsas sem nenhum embasamento científico. Segundo os autores,

O medo, a falta de informação e circulação de falsas notícias, evidenciam a queda na adesão vacinal, pois, muitos acreditam que as reações adversas como reações inflamatórias locais e, com frequência muito menor, efeitos sistêmicos, alergias, Síndrome da Guerra do Golfo (variedade de sintomas psicológicos e físicos, incluindo aumentos na taxa de desordens do sistema imunológico e defeitos congênitos), narcolepsia (um distúrbio do sono caracterizado por sonolência excessiva durante o dia), eczema e até câncer, estejam relacionadas, entretanto, sem estudos que evidenciem a associação com as vacinas (PASSOS; FILHO, 2020, p.177).

Outros autores como Mesquita e Ferreira (2023), trazem apontamentos semelhantes anteriormente discutidos em relação a disseminação de notícias falsas, relacionando a vacina contra o HPV com a síndrome de Guillain-Barré e a Síndrome ortostática taquicardizante (SPOT). No entanto, não houve comprovação por parte da ANVISA e FDA sobre a associação da vacina HPV com essas patologias.

Há também uma desconfiança sobre os componentes presentes na vacina, bem como a preocupação por parte dos pais de que sua criança esteja sendo usada como “cobaia”. Os pais acreditam que os componentes podem ser nocivos ao organismo dos seus filhos, devido ao corpo ainda estar em desenvolvimento (LEONEL *et al.*, 2022).

Ramos *et al.* (2018) em sua pesquisa, demonstra que é necessário a participação da Secretaria da Saúde e escolas em ações educativas para a conscientização e exposição do assunto HPV e suas consequências para pais e responsáveis. Também pontou que, a baixa propaganda sobre a vacina e a falta de intervenções por parte das políticas públicas se mostraram como fatores para a falha na adesão da vacina pelos adolescentes.

Em relação à fatores socioeconômicos, observa-se que pessoas em situação

de insegurança alimentar e sem acesso à internet tem menor ou nenhum conhecimento sobre a vacina comparado aos indivíduos que não passam fome e tem acesso à internet. Além disso, a iniquidade em saúde é um fator importante para a não vacinação. Segundo os autores,

Outro fator importante são as iniquidades em saúde, como, por exemplo, as diferenças regionais entre os índices de vacinação da região Sudeste e da região Norte. Essa divergência entre as regiões tem relação com o abandono dos jovens quanto ao sistema vacinal estendido, as barreiras de acesso aos hospitais e situação econômica que são fatores que interferem diretamente de maneira mais acentuada no Norte, devido à grande parcela da população que habita nas zonas rurais e indígenas (CARNEIRO *et al.*, 2022, p.147).

As vacinas são a principal forma de prevenção de doenças infecciosas. É um procedimento de baixo custo e bastante efetivo. A adesão a vacinação contribui não só apenas para o controle e erradicação da doença, mas também é favorável a diminuição de surtos endêmicos. A desinformação por parte da mídia e do movimento antivacina faz com que a população se sinta insegura quanto a vacinação e leva a crer que a vacina traz prejuízos a seus filhos. É importante ressaltar que a informação correta e com base científica é um dos pilares para desmitificação sobre a ineficácia e falta de segurança da vacina (CARNEIRO *et al.*, 2022; PASSOS; FILHO, 2022).

Também se faz necessária a orientação correta por parte dos profissionais de saúde acerca da importância da vacinação e mostrar o impacto do HPV como o principal agente causador do câncer de colo do útero (CARNEIRO *et al.*, 2022). De acordo com o Inca (2022),

As ações de controle do câncer do colo do útero devem ser monitoradas e avaliadas, de forma contínua, a fim de se identificar os avanços e também as dificuldades e limites a serem superados na organização da linha de cuidado dessa neoplasia (INCA, 2022, p. 3).

Segundo os estudos realizados é notória a necessidade de ações efetivas em educação e saúde junto à população, com ações específicas para as faixas etárias, mas também para os responsáveis pelos jovens.

## 15. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A vacina é a principal forma de prevenção contra o HPV, visto que, somente o uso do preservativo não exclui a probabilidade de transmissão do vírus. Neste contexto, foi demonstrado claramente a falha na cobertura vacinal em todo território nacional, porém é importante ressaltar que há limitações de dados. No DATASUS, encontrou-se apenas dados referente aos anos de 2014 e 2015. Houve também dificuldades em encontrar artigos referente a efetividade da vacina em populações vacinadas e não vacinadas para verificar a efetividade da vacina nesses grupos.

As pesquisas realizadas descrevem que cada vez mais os pais e responsáveis tem deixado de vacinar as crianças e adolescentes, seja por influência familiar, notícias falsas veiculadas pela mídia e fatores socioeconômicos.

A disseminação de notícias falsas que colocam em risco a credibilidade da eficácia e segurança da vacina também deve ser evitada, para que seja possível uma maior adesão a vacina.

O HPV é considerado a IST (Infecção sexualmente transmissível) mais comum no mundo e que a maioria das pessoas sexualmente ativas entrarão em contato com o vírus em algum momento da vida. No Brasil, verificou-se que há uma alta taxa de prevalência de casos de HPV e que combinado a baixa cobertura vacinal, há uma tendência ao aumento de casos e mortalidade por câncer de colo do útero, mostrando que estamos a frente de um grande problema de saúde pública. Neste cenário, é primordial um maior comprometimento das políticas públicas em informação constante que possa abranger a família, escolas e o público-alvo, como adolescentes a jovens adultos.

ARALDI, Rodrigo Pinheiro *et al.* Papillomaviruses: a systematic review. **Genetics And Molecular Biology**, [S.L.], v. 40, n. 1, p. 1-21, 16 fev. 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/gmb/a/ZH3RDYFKRpQBnmh9mbj8Fc/?lang=en>. Acesso em: 15 out. 2023.

ARAUJO, Ivanna Maria Costa de. *Et al.* **A Importância do Exame de Captura Híbrida em Paciente com Lesão Intraepitelial Cervical**. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. Ano 05, Ed. 11, Vol. 12, pp. 27-39. novembro de 2020. Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/exame-de-captura>. Acesso em: 28 ago. 2023.

ARRUDA *et al.* PRINCIPAIS TÉCNICAS DE BIOLOGIA MOLECULAR PARA DETECÇÃO GENOTÍPICA DO PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV): REVISÃO DA LITERATURA. **Revista Multidisciplinar do Sertão**, v. 1, n. 2, p. 303-311, 2019. Disponível em: <https://revistamultisertao.com.br/index.php/revista/issue/view/2>. Acesso em: 28 ago. 2023.

BASTOS, Liliane Moreira; MORAIS, Alessandra Silva. **O papilomavírus humano e sua relação com o câncer de pulmão**. 2021. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/27313/1/TCC%20FINAL%20RUNA%201.pdf>. Acesso em: 26 ago. 2023.

BARBOSA, Ana Marina Bedê Reis; NIQUIRILO, Andrea Tome. Eficácia e segurança da vacinação contra o Papiloma Vírus Humano no programa nacional de imunização. **Atas de Ciências da Saúde**, v. 4, n. 1, p. 02-11, 2016. Disponível em: <https://revistaseletronicas.fmu.br/index.php/ACIS/article/view/1067/942>. Acesso em: 08 set. 2023.

BEZERRA Alves Morato, C.; PEREIRA Leite, A. H.; QUIRINO da Silva Filho, J. L.; DA COSTA Neto, J. **PREVALÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM CÂNCER DE MAMA**. *Revista Multidisciplinar do Sertão*, v. 2, n. 2, p. 251-261, 30 jun. 2020. Disponível em: <https://revistamultisertao.com.br/index.php/revista/article/view/271/145>. Acesso em: 04 jun. 2023.

BORBA, Luana Tiama; PEREZ, Pedro Leonardo Venturino; PASCOAL, Aislan Cristina. O cenário atual do hpv, câncer e vacinação: uma revisão narrativa da literatura. **Concilium**, v. 22, n. 7, p. 96-118, 2022. Disponível em: <https://clium.org/index.php/edicoes/article/view/658/499>. Acesso em: 31 out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_clinico\\_diretrizes\\_terapeutica\\_atencao\\_integral\\_pessoas\\_infecoes\\_sexualmente\\_transmissiveis.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeutica_atencao_integral_pessoas_infecoes_sexualmente_transmissiveis.pdf). Acesso em: 10 mar. 2023.

[BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer - INCA. Incidência. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022a.](#) Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/vigilancia/incidencia>. Acesso em: 12 mar. 2023.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Informe Técnico sobre a vacina Papilomavírus Humano (HPV) na Atenção básica.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: [https://saude.es.gov.br/Media/sesa/PEI/Informe\\_Tecnico\\_Introducao\\_vacina\\_HPV\\_2014.pdf](https://saude.es.gov.br/Media/sesa/PEI/Informe_Tecnico_Introducao_vacina_HPV_2014.pdf). Acesso em: 05 set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. PNI - Programa Nacional de Imunizações. **Boletim informativo do PNI-02/2016 Vacinação contra HPV.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016. [https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2016/10/images/Boletim\\_informativo\\_HPVO02-2016.pdf](https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2016/10/images/Boletim_informativo_HPVO02-2016.pdf). Acesso em: 15 Set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Ofício nº 810/2022/CGPNI/DEIDT/SVS/MS.** Brasília, DF: 22 jun. 2022b. Assunto: Ampliação da faixa etária da vacina HPV quadrivalente para homens com imunossupressão até 45 anos de idade. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/oficio-810-2022-pni-deidt-svs-ms-hpvimunossuprimidoshomens45.pdf>. Acesso em: 10 set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde.** - Rio de Janeiro: INCA, 2006. 65 p. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Nomenclaturas\\_2\\_1705.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Nomenclaturas_2_1705.pdf). Acesso em: 24 set. 2023.

BRITANNICA, Encyclopedia. **Polymerase chain reaction.** 2023. Disponível em: <https://www.britannica.com/science/polymerase-chain-reaction>. Acesso em: 04 set. 2023.

[BUOSI, Luciana; OLIVEIRA, Liz Flávia Chamon. A abordagem do parceiro de mulheres diagnosticadas com HPV. 2007. 34 f. Monografia \(Especialização\) - Curso de Saúde da Família e Comunidade, Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde, Brasília, 2007.](#) Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/premio2008/luciana\\_buosi.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/premio2008/luciana_buosi.pdf). Acesso em: 20 out. 2023.

[CABRAL, Larissa Garcia; BARBOSA, Ana Marina Reis Bedê. A INDICAÇÃO DE CAPTURA DE HÍBRIDOS II E DA REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE NO DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO POR HPV. Atas de Ciências da Saúde \(ISSN 2448-3753\), v. 1, n. 3, 2013.](#) Disponível em: <https://revistaseletronicas.fmu.br/index.php/ACIS/article/view/558/680> . Acesso em:

[28 ago. 2023.](#)

CAMARA, Geni N. N. de Lima *et al.* Os papilomavírus humanos – HPV: histórico, morfologia e ciclo biológico. **Universitas: Ciências da Saúde**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-10, 24 mar. 2008. Centro de Ensino Unificado de Brasília. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5102/ucs.v1i1.502>. Acesso em: 12 agsdsfo. 2023.

[CAMPOS, Renata Sanzovo Pires de; DE SOUZA, Laila Batata Lopes Nunes. Gestação e papilomavírus humano \(HPV\): vias de transmissão e complicações. \*\*Diagnóstico & Tratamento\*\* p. 109, 2016.](#) Disponível em: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/08/1369/rdt\\_v21n3\\_109-114.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/08/1369/rdt_v21n3_109-114.pdf). Acesso em: 02 jul. 2023.

[CARDIAL, Márcia Fuzaro Terra et al. \*\*Papilomavírus humano \(HPV\). Femina\*\*, p. 94-100, 2019.](#) Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/12/1046496/femina-2019-472-94-100.pdf>. Acesso em 02 mar. 2023.

CARMO, E. F. S. do; FIORINI, A. PRINCIPAIS TÉCNICAS MOLECULARES PARA DETECÇÃO DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, [S. l.], v. 2, n. 1, 2007. Disponível em: <http://periodicos.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios/article/view/59>. Acesso em: 31 out. 2023.

CARVALHO, Ayla Maria Calixto de. Adesão à vacina HPV entre os adolescentes: revisão integrativa. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 28, p.01-15, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/LxgbWPXJyD8ZCSGwhMbtZRw/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 06 out. 2023.

[CARVALHO, Newton Sergio de et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano \(HPV\). \*\*Epidemiologia e Serviç os de Sa de\*\*, v. 30, 2021.](#) Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/xLM3FTG5mnTM8kHT7b8HLpn/>. Acesso em: 14 abr. 2023.

CAVALCANTI, Gabriela Marques *et al.* Impacto da pandemia da COVID-19 na imunização contra o papilomavírus humano (HPV) entre brasileiros na faixa etária preconizada pelo SUS. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S.L.], v. 23, n. 3, p. 1-10, 1 abr. 2023. Revista Eletronica Acervo Saude.2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.25248/reas.e12147>. Acesso em: 06 out. 2023.

CAVALCANTI, S lvia MB; CARESTIATO, Fernanda N. Infecções causadas pelos papilomavírus humanos: atualização sobre aspectos virológicos, epidemiológicos e diagnóstico. **Brazilian Journal of Sexually Transmitted Diseases**, v. 18, n. 1, p. 73-79, 2006. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/aimafro/resource/en/lil-553548?src=similardocs>. Acesso em: 07 set. 2023.

COELHO, Roberta Cíntia Sousa *et al.* Impacto da vacina contra HPV na incidência de lesões pré-neoplásicas. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S.L.], v. 23, n. 2, p.

1-8, 10 fev. 2023. Revista Eletronica Acervo Saude. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.25248/reas.e11592.2023>. Acesso em: 06 out. 2023.

CORDEIRO, Maria Rachel Aguiar *et al.* Inspeção visual do colo uterino após aplicação de ácido acético no rastreamento das neoplasias intra-epiteliais e lesões induzidas por HPV. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [S.L.], v. 27, n. 2, p. 51-57, fev. 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-72032005000200002>. Acesso em: 22 set. 2023.

COSTA, L. A.; GOLDENBERG, P. **Papilomavírus humano (HPV) entre jovens: um sinal de alerta. Saúde e Sociedade**, v. 22, n. 1, p. 249-261, jan. 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sausoc/a/JDV4DqKt5vjxxYDHSyYmRcJ/>. Acesso em: 20 mar. 2023

Cox JT, Palefsky JM. Human papillomavirus vaccination. **Editora Upto date**. 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-vaccination>. Acesso em: 26 set. 2023.

CUNHA, Ítalo Íris Boiba Rodrigues *da et al.* **Câncer de colo uterino: fisiopatologia, manifestações clínicas e principais fatores de risco associados à patogênese. Research, Society and Development**, v. 11, n. 11, p. 1-10, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/33992/28637/379421>. Acesso em: 11 abr. 2023.

CHOWDHARY, Shivam *et al.* Recent Updates on Viral Oncogenesis: available preventive and therapeutic entities. **Molecular Pharmaceutics**, [S.L.], v. 20, n. 8, p. 3698-3740, 24 jul. 2023. American Chemical Society (ACS). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c01080>. Acesso em: 18 set. 2023.

CRUZ, Fabyola Jorge; MELO, Victor Hugo. **Fatores associados à persistência da infecção pelo HPV na cérvix uterina. Femina**, 2010. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2010/v38n8/a1586.pdf>. Acesso em: 11 abr. 2023.

DUARTE, Leticia Coelho *et al.* Vacina Quadivalente Associada À Prevenção do Hpv E Suas Lesões. **Brazilian Journal Of Surgery & Clinical Research**, [S L], v. 35, n. 3, p. 42-47, 2021. Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210809\\_084222.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210809_084222.pdf). Acesso em: 26 set. 2023.

DE LIMA CAMARA, Geni NN *et al.* **Os papilomavírus humanos-HPV: histórico, morfologia e ciclo biológico. Universitas: Ciências da Saúde**, v. 1, n. 1, p. 149-158, 2003. Disponível em: <https://www.publicacoesacademicas.uniceub.br/cienciasaude/article/view/502/323>. Acesso em: 05 mar. 2023.

DINIZ, Guilherme Cabral. Vírus do papiloma humano (HPV): aspectos moleculares, reação imunológica do hospedeiro e bases do desenvolvimento da vacina. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais-Animais e Humanos**

**Interdisciplinary Journal of Experimental Studies**, v. 1, n. 3, 2009. Disponível em: <https://periodicoshomolog.uff.br/index.php/riee/article/view/23912/13222>. Acesso em: 21 set. 2023.

DOORBAR, John. The papillomavirus life cycle. **Journal Of Clinical Virology**, [S.L.], v. 32, p. 7-15, mar. 2005. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2004.12.006>. Acesso em: 09 abr. 2023.

Código de campo alterado

DUARTE, Suzane Meriely Silva; FARIA, Felipe Venancio; MARTINS, Miquéias de Oliveira. **Metódos diagnósticos para a caracterização de candidíase e papilomavírus humano**. **Brazilian Journal Of Development**, [S.L.], v. 5, n. 10, p. 18083-18091, 2019. **Brazilian Journal of Development**. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv5n10-072>. Acesso em: 18 ago. 2023.

Código de campo alterado

ENTIAUSPE, LUDMILA et al. Papilomavírus Humano: uma abordagem atual. **VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde**, v. 18, n. 2, p. 51-62, 2006. Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/7666>. Acesso em: 04 mar. 2023.

FEDRIZZI, Edison N. et al. Infecção pelo papilomavírus humano (HPV) em mulheres HIV-positivo de Florianópolis, Santa Catarina. **Brazilian Journal of Sexually Transmitted Diseases**, v. 23, n. 4, p. 205-209, 2011. Disponível em: <https://bdst.emnuvens.com.br/revista/article/view/1025/920>. Acesso em: 15 jun. 2023.

FERRAZ, Laís de Campos; SANTOS, Ana Beatriz Rossetti; DISCACCIATI, Michelle Garcia. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos. **J. Health Sci. Inst**, 2012. Disponível em: [https://repositorio.unip.br/wp-content/uploads/2020/12/V30\\_n2\\_2012\\_p107-111.pdf](https://repositorio.unip.br/wp-content/uploads/2020/12/V30_n2_2012_p107-111.pdf). Acesso em: 14 mai. 2023.

FERRARO, Cíntia Tereza Lima et al. Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.L.], v. 47, n. 4, p. 451-459, ago. 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442011000400010>. Acesso em: 13 out. 2023.

FERREIRA, Ana Cláudia Barbosa Honório; MESQUITA, Jamile Alvez Botelho. NÃO ADESÃO A VACINAÇÃO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA. **Revista Científica Pro Homine**, v. 5, n. 1, p. 46-64, 2 fev. 2023. Disponível em: <http://rcph.unilavras.edu.br/index.php/PH/article/view/138>. Acesso em: 25 out. 2023.

FUNDAÇÃO DO CÂNCER. **Um Panorama da Vacinação contra o HPV no Brasil**. [S.L.]. 2023. Disponível em: [https://www.cancer.org.br/wp-content/uploads/2023/03/FC\\_collectinfo\\_2023\\_folhetodigital\\_v23-compactado.pdf](https://www.cancer.org.br/wp-content/uploads/2023/03/FC_collectinfo_2023_folhetodigital_v23-compactado.pdf). Acesso em: 30 set. 2023.

GALÃO, Adriani Oliveira; CAPP, Edison. Promoção e proteção da saúde da mulher, ATM 2026/1. Porto Alegre: **Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina**, 2023. Disponível em:

<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/257606/001166921.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 03 jun. 2023.

GODOI, Gabriela Ramos de; MELO, Lígia Braz; SILVA, Priscila Soares. **A importância da conscientização da família para o melhor alcance da vacina contra o HPV**. 2019. Disponível em: Disponível em: <http://repositorio.aee.edu.br/bitstream/aee/8536/1/TCC%20GABRIELA%20RAMOS%20DE%20GODOI%20E%20PRISCILA%20SOARES%20SILVA.pdf>. Acesso em: 25 out. 2023.

[GURGEL, Lucineide Coqueiro et al. Percepção de mulheres sobre o exame de prevenção de colo de útero Papanicolau: uma revisão integrativa da literatura / perception of women on uterine cervix prevention papanicolau. \*Id On Line Revista de Psicologia\*. \[S.L.\], v. 13, n. 46, p. 434-445, 29 jul. 2019. \*Lepidus Tecnologia\*. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14295/idonline.v13i46.1895>. Acesso em: 01 set. 2023.](#)

Código de campo alterado

HORTENCIO, Julia de Carvalho et al. Cobertura vacinal e estratégias de ampliação da adesão relativa à vacina contra o HPV em crianças e adolescentes. **Revista Transdisciplinar Universo da Saúde**, n.02, p. 01-16, 2023. Disponível em: <http://revista.universo.edu.br/index.php?journal=saudeemfoco&page=article&op=vie wFile&path%5B%5D=11322&path%5B%5D=6333>. 15 out. 2023.

ILLAH, Ojone; OLAITAN, Adeola. Updates on HPV Vaccination. **Diagnosics**, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 243, 9 jan. 2023. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics13020243>. Acesso em: 14 ago. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. [Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. \*\*Manual de gestão da qualidade para laboratório de citopatologia\*\*. 2. ed. rev. ampl. – Rio de Janeiro: Inca, 2016. 160 p.](#) Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/manuais/manual-de-gestao-da-qualidade-para-laboratorio-de-citopatologia>. Acesso em: 22 ago 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 12 set. 2023.

KATZ, Leticia Maria Correia et al. Concordância entre citologia, colposcopia e histopatologia cervical. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 32, p. 368-373, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/m9wZK5vJbHNZw74PKjMcFNB/>. Acesso em: 05 set. 2023.

[LETO, Maria das Graças Pereira et al. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. \*Anais Brasileiros de Dermatologia\*. \[S.L.\], v. 86, n. 2, p. 306-317, abr. 2011.](#) Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962011000200014>. Acesso em: 19 jun. 2023.

Código de campo alterado

LIBERA, Larisse Silva Dalla *et al.* **Avaliação da infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) em exames citopatológicos.** *Brazilian Journal of Clinical Analysis*, v. 48, n. 2, p. 138-43, 2016. Disponível em:

<https://www.rbac.org.br/artigos/avaliacao-da-infeccao-pelo-papiloma-virus-humano-hpv-em-exames-citopatologicos-48-n2/#:~:text=%C3%89%20realizado%20atrav%C3%A9s%20de%20um,c%C3%A2nce r%20e%20de%20sua%20morbimortalidade>. Acesso em: 20 mai. 2023.

LIBONATI, Renata do Santos Oliveira. **A implementação da vacina do HPV como agente de imunização.** 2019. 33 f. TCC (Graduação) - Curso de Educação Profissional Técnica de Nível Médio Especialização em Citopatologia, Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva – Inca e Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fiocruz, Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/11332/2/A%20implementa%C3%A7%C3%A3o%20da%20vacina%20do%20HPV%20como%20agente%20de%20imuniza%C3%A7%C3%A3o.pdf>. Acesso em: 20 set. 2023.

LINO, Vanesca de Souza. **Efeito da proteína E6 do papilomavírus humano (HPV) nas vias de regulação da apoptose.** 2016. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível em: [https://teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42132/tde-08092016-141842/publico/VanescadeSouzaLino\\_Mestrado\\_I.pdf](https://teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42132/tde-08092016-141842/publico/VanescadeSouzaLino_Mestrado_I.pdf). Acesso em: 18 out. 2023.

LEONEL, Ana Clara Oliveira et al. **Motivos da falta de adesão da vacinação contra o HPV entre adolescentes na prevenção do câncer de colo do útero.** v.10. n.2. p. 147, 11 nov. 2022. Disponível em: <http://revistas.unievangelica.com.br/index.php/educacaoemsaude/article/view/6615/4663>. Acesso em: 24 out. 2023.

MADUREIRA, Éllade Maria Cardozo et al. **HPV como principal precursor do câncer do colo de útero.** 2021. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/26348/1/TCC%20HPV.pdf>. Acesso em: 15 out. 2023.

MENÊSES, Marta Soraia L.; TORALLES, Maria Betânia P.; MENDES, Carlos Maurício Cardeal. **Evolução da técnica de PCR: sua contribuição no diagnóstico da infecção por hpv.** *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, [S.L.], v. 18, n. 3, p. 361, 20 dez. 2019. Universidade Federal da Bahia. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.9771/cmbio.v18i3.34480>. Acesso em: 04 set. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Detecção precoce do câncer.** Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2021a. Disponível em: [https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/deteccao-precoce-do-cancer\\_0.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/deteccao-precoce-do-cancer_0.pdf). Acesso em: 08 set. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim epidemiológico.** V. 52. 2021b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais->

[deconteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2021/boletim\\_epidemiologico\\_svs\\_18.pdf](#). Acesso em: 22 set. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância (Conprev). **Falando sobre câncer do colo do útero**. Rio de Janeiro: MS/INCA, 2002. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/falando\\_cancer\\_colo\\_uterio.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/falando_cancer_colo_uterio.pdf). Acesso em: 16 out. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer – INCA. **HPV**. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/acesso-a-informacao/perguntas-frequentes/hpv>. Acesso em: 02 mar. 2023.

MONTEIRO, Denise Leite Maia; BALLALAI, Isabella; ALMEIDA, José Alcione Macedo. Transformando vacina em vacinação: a importância da recomendação médica. **Rev Femina**, v. 43, n. 5, 2015. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43n5/a5314.pdf>. Acesso em: 28 set. 2023.

MORAIS, Isabela da Silva Mota et al. A importância do exame preventivo na detecção precoce do câncer de colo uterino: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Enfermagem**, v. 10, p. e6472-e6472, 2021.

MOUTINHO, José Maria. Colposcopia. In: GINECOLOGIA, Federação das Sociedades Portuguesas de Obstetrícia e ginecologia. **Manual de ginecologia**. 2. ed. S.L.: Permanyer Portugal, 2011. Cap. 41. Disponível em: [http://www.fspog.com/fotos/editor2/cap\\_41.pdf](http://www.fspog.com/fotos/editor2/cap_41.pdf). Acesso em: 26 ago. 2023.

MOURA, Lívia de Lima et al. Cobertura da vacina papilomavírus humano (HPV) no Brasil: heterogeneidade espacial e entre coortes etárias. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S.L.], v. 24, p. 1-12, 2021 Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1980-549720210001>. Acesso em: 15 out. 2023.

NAKAGAWA, J. T. T.; SCHIRMER, J; BARBIERI, M. **Vírus HPV e câncer de colo do útero**. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 63, n.2, p. 307-311, mar. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/b7Xh54fHGTFGWtwqkXxcBmy/>. Acesso em: 05 mai. 2023.

NASCIMENTO, Ludmila Marcia Sousa do et al. **Diagnóstico citológico e molecular da infecção pelo HPV em mulheres do município de Barcarena, Pará, Norte do Brasil**. Belém, PA. 2010. Disponível em: [https://repositorio.ufpa.br/jspui/bitstream/2011/3093/1/Dissertacao\\_DiagnosticoCitologicoMolecular.pdf](https://repositorio.ufpa.br/jspui/bitstream/2011/3093/1/Dissertacao_DiagnosticoCitologicoMolecular.pdf). Acesso em: 22 ago. 23.

OLIVEIRA, Aline Lobo de. **Estudo de imunogenicidade da vacina HPV em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil e dermatomiosite juvenil**. 2017. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17144/tde-23032018-133611/publico/ALINELOBODEOLIVEIRA.pdf>. Acesso em: 19 out. 2023.

OLIVEIRA, Ana Katherine da Silveira Gonçalves de et al. Infecção pelo HPV: rastreamento, diagnóstico e conduta nas lesões HPV-induzidas. **Femina**, p. 166-172, 2021. Disponível em: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/05/1224082/femina-2021-493-p166-172-infeccao-pelo-hpv-rastreamento-diagno\\_yCxEOCJ.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/05/1224082/femina-2021-493-p166-172-infeccao-pelo-hpv-rastreamento-diagno_yCxEOCJ.pdf). Acesso em: 30 out. 2023.

OLIVEIRA, Mariana Patrício de et al. A associação entre o vírus HPV e o desenvolvimento de carcinoma de colo uterino. **Revista de Biotecnologia & Ciência (ISSN 2238-6629)**, v. 1, n. 2, p. 83-92, 2012. Disponível em: <https://www.revista.ueg.br/index.php/biociencia/article/view/394>. Acesso em: 04 mai. 2023.

OLIVERO, Eloize Fernanda. **INFECÇÃO POR PAPILOMAVIRUS HUMANO (HPV): Aspectos Gerais**. 2013. 36 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Faculdade de Educação e Meio Ambiente – Faema, Ariquemes, 2013. Disponível em: <https://repositorio.unifaema.edu.br/bitstream/123456789/334/1/OLIVERO%2c%20E.%20F.%20-%20INFEC%3%87%3%83O%20POR%20PAPILOMAVIRUS%20HUMANO%20%28HPV%29..%20ASPECTOS%20GERAIS.pdf>. Acesso em: 22 set. 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS) **HPV e Câncer do colo do útero**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/hpv-e-cancer-do-colo-do-utero>. Acesso em: 25 ago. 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). **Por um futuro sem câncer do colo do útero: o primeiro compromisso global para eliminar o câncer**. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/17-11-2020-por-um-futuro-sem-cancer-colo-do-utero-primeiro-compromisso-global-para> Último acesso em: 31 out. 2023.

PASSOS, Flavia da Trindade; FILHO, Iel Marciano de Moraes. Movimento antivacina: revisão narrativa da literatura sobre fatores de adesão e não adesão à vacinação. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 3, n. 6, p. 170-181, 2020. Disponível em: <http://www.revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/115>. Acesso em: 22 out. 2023.

PANCERA, Tayuska Ribeiro; SANTOS, Graciete Helena Nascimento dos. EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DA INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E CÂNCER CERVICAL NO BRASIL: revisão integrativa. **Revista de Patologia do Tocantins**, [S.L.], v. 5, n. 2, p. 79-83, 8 set. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.20873/uft.2446-6492.2018v5n2p79-83>. Acesso em: 17 out. 2023.

PEREIRA, Rosângela Nazareth. **Deteção do genoma do papilomavirus humano em estudantes universitárias, com idades entre 18 e 25 anos, da região de São Luís de Montes Belos – Goiás**. 2011. Disponível em: <https://tede2.pucgoias.edu.br/bitstream/tede/2339/1/ROSANGELA%20NAZARETH%20PEREIRA.pdf>. Acesso em: 13 out. 2023.

PINTO, Vanessa Feitosa Costa; BARBOSA, Valquíria Feitosa Costa; PAIVA, Sabrina Guimarães. Aspectos epidemiológicos e citológicos de infecções pelo papilomavirus

humano (HPV) em adolescentes: uma revisão. **Rev Cient ITPAC**, v. 5, n. 4, p. 2-11, 2012. Disponível em: <https://assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/54/4.pdf>. Acesso 20 out. 2023.

PIRES, Telma Sousa; ROCHA, Márcia Santos da. Aspectos envolvidos na vacinação contra o HPV. **Revista Oswaldo Cruz. ano**, v. 4, 2017. Disponível em: [http://www.revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao\\_16\\_PIRES\\_Telma\\_Sousa.pdf](http://www.revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_16_PIRES_Telma_Sousa.pdf). Acesso em: 02 out. 2023.

RAMOS, Aline Sharlon Maciel Batista et al. Papilomavírus humano: fatores que interferem na adesão dos adolescentes à vacinação. **Revista Interdisciplinar**, v. 11, n. 3, p. 114-122, 2018. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6763763>. Acesso em: 26 out. 2023.

[REIS, Euller Gabriel de Oliveira; NOGUEIRA, Isabelly Suamme Tavares. A utilização das técnicas moleculares no diagnóstico do Papiloma Vírus Humano \(HPV\). 2022.](#) Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/26889>. Acesso em: 30 out. 2023.

[REIS, Angela Adamski da Silva; DE PAULA, Leonardo Barcelos; DA CRUZ, Aparecido Divino. Infecção Genital Assintomática pelo Papilomavírus Humano \(HPV\) em Gestantes: risco da transmissão vertical. Revista EVS-Revista de Ciências Ambientais e Saúde, v. 37, n. 6, 2010.](#) Disponível em: <https://seer.pucgoias.edu.br/index.php/estudos/article/view/1897/1191>. Acesso em: 08 mar. 2023.

[RIVERA Z., René; AGUILERA T., Jorge; LARRAIN H, Angélica. EPIDEMIOLOGIA DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO \(HPV\). Rev. chil. obstet. ginecol., Santiago, v. 67, n. 6, p. 501-506, 2002.](#) Disponível em: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262002000600013&lng=pt&nrm=iso&tlng=es](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000600013&lng=pt&nrm=iso&tlng=es). Acesso em: 05 mai. 2023.

ROCHA, André Galdino da. **Diagnóstico da infecção por HPV**. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Educação Profissional Técnica de Nível Médio em Citopatologia) - Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/11319>. Acesso em: 25 set. 2023.

ROCHA, Bruno Garcia. **Desenvolvimento de metodologias para identificação molecular do HPV**. 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/8289>. Acesso em: 04 set. 2023.

ROCHA, Gustavo Alvarenga; MELO, Victor Hugo. Biologia molecular no rastreamento das neoplasias cervicais uterinas. **Femina**, 2010. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2010/v38n3/a009.pdf>. Acesso em: 15 set. 2023.

RODRIGUES, Alice Ludugério et al. COBERTURA VACINAL DO HPV: UMA ANÁLISE SOBRE FATORES QUE IMPLICAM NA BAIXA ADESÃO À VACINA. **Revista Transformar**, v. 14, n. 1, p. 560-574, 2020. Disponível em:

<http://www.fsj.edu.br/transformar/index.php/transformar/article/view/340>. Acesso em: 26 set. 2023.

RODRIGUES, Alice Ludugério et al. COBERTURA VACINAL DO HPV: UMA ANÁLISE SOBRE FATORES QUE IMPLICAM NA BAIXA ADESÃO À VACINA. **Revista Transformar**, v. 14, n. 1, p. 560-574, 2020. Disponível em: <http://www.fsj.edu.br/transformar/index.php/transformar/article/view/340>. Acesso em: 26 out. 2023.

ROSA, M. I. DA . et al.. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 5, p. 953–964, maio 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/XVHZYXNwmNPtY9CVhPrqvXn/>. 06 mar. 2023.

ROSS, José de Ribamar *et al.* Filogenia, taxonomia e nomenclatura do Papilomavírus Humano: uma breve discussão científica. In: ROSS, José de Ribamar *et al.* (org.). **Da história a infecção em grupos minoritários**. S.L: Atena, 2023. Disponível em: <https://www.atenaeditora.com.br/catalogo/ebook/da-historia-a-infeccao-em-grupos-minoritarios-variedades-de-um-fardo-global-chamado-hpv>. Acesso em: 13 out. 2023.

SANCHES, Eliete Batista. Prevenção do HPV: a utilização da vacina nos serviços de saúde. **Saúde e Pesquisa**, v. 3, n. 2, 2010. Disponível em: <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/1257/1082>. Acesso em: 05 set. 2023.

SANTOS, Iris Mattos; MAIORAL, Mariana Franzoni; HAAS, Patrícia. **Infecção por HPV em homens: Importância na transmissão, tratamento e prevenção do vírus**. **Estudos de Biologia**, v. 32, n. 76/81, 2011. Disponível em: <https://biblat.unam.mx/hevila/Estudosdebiologia/2011/vol32/no76-81/16.pdf>. Acesso em: 26 abr. 2023.

SANTOS, José Gilmar Costa; DIAS, Julia Maria Gonçalves. Vacinação pública contra o papilomavirus humano no Brasil. **Rev Med Minas Gerais**, v. 28, n. 1, p. 1-7, 2018. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/01/969523/vacinacao-publica-contra-o-papilomavirus-humano-no-brasil.pdf>. Acesso em: 19 set. 2023.

SANTOS, Késia Camila de Sousa; ROCHA, Márcia Santos da. HPV: Principais métodos de detecção e prevenção. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz, São Paulo**, v. 34, n. 34, p. 1-12, set. 2022. Disponível em: [https://oswaldocruz.br/revista\\_academica/content/REVISTA%2034/.K%C3%A9sia%20Camila%20de%20Sousa%20Santos.pdf](https://oswaldocruz.br/revista_academica/content/REVISTA%2034/.K%C3%A9sia%20Camila%20de%20Sousa%20Santos.pdf). Acesso em: 11 ago. 2023.

SANTOS, Maria Aparecida Paulo dos; FERNANDES, Fábica Cheyenne Gomes de Moraes; LIMA, Kenio Costa de; BARBOSA, Isabelle Ribeiro. Desconhecimento sobre a campanha de vacinação contra o HPV entre estudantes brasileiros: uma análise multinível. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 26, n. 12, p. 6223-6234, dez. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-812320212612.35842020>. Acesso em: 22 out. 2023.

SANTOS, M. F. S. M. Dos; FONSECA, Márjorie Gonçalves. Estudo Comparativo

Das Técnicas De Pcr E Captura Híbrida Para O Diagnóstico Do Hpv: Revisão De Literatura. **Revista Atualiza Saúde**, v. 59. Disponível em: <https://atualizarevista.com.br/wp-content/uploads/2016/07/revista-atualiza-saude-v-4-n-4-1.pdf#page=60>. Acesso em: 26 set. 2023.

SAMENSARI, Marina Cássia Farinha. **PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV):** um enfoque nas manifestações clínicas. 2012. 34 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Faculdade de Educação e Meio Ambiente – Faema, Ariquemes, 2012. Disponível em: [https://repositorio.unifaema.edu.br/bitstream/123456789/280/5/Marina%20C%c3%a1ssia%20Farinha%20Samensari\\_TCC.pdf](https://repositorio.unifaema.edu.br/bitstream/123456789/280/5/Marina%20C%c3%a1ssia%20Farinha%20Samensari_TCC.pdf). Acesso em: 31 out. 2023.

SBIM. **Atualização das Vacinas HPV em uso no Brasil: introdução da vacina nonavalente (HPV9)**. São Paulo, SP: 2023a. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt-sbim-vacina-hpv9-231019.pdf>. Acesso em: 01 out. 2023.

SBIM. **Vacina HPV4**. 2023b. Disponível em: <https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacina-hpv4>. Último acesso em: 31 out. 2023.

SILVA, Elisvania Rodrigues da et al. Diagnóstico molecular do papilomavírus humano por captura híbrida e reação em cadeia da polimerase. **Femina**, S.L, v. 43, n. 4, p. 181-184, 2015. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43n4/a5313.pdf>. Acesso em: 07 ago. 2023.

SOUTO, R; FALHARI, J. P. B; CRUZ, A. D. da. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. **Revista Brasileira de Cancerologia**. [S. l.], v. 51, n. 2, p. 155–160, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2005v51n2.1975>. Acesso em: 10 jul. 2023.

SOUZA, Gláucia da Conceição Silva et al. Papilomavírus humano: biologia viral e carcinogênese. **Femina**, p. 189-192, 2015. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43n4/a5313.pdf>. Acesso em: 13 out. 2023.

STOFER, M. E. C. W. et al. Avaliação do desempenho da citologia e colposcopia comparados com a histopatologia no rastreamento e diagnóstico das lesões do colo uterino. **Arq Catarin Med**, v. 40, n. 3, p. 30-6, 2011. Disponível em: <https://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/876.pdf>. Acesso em: 26 ago. 2023.

TOBIAS, Gabriela Camargo; IWAMOTO, Karime Ortiz Fugihara Iwamoto; TEIXEIRA, Lhuanna Mária Barbosa. Estratégia de vacinação contra HPV. **Revista de Enfermagem Ufpe On Line**, [S.L.], v. 11, n. 12, p. 5282-5288, 17 dez. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5205/1981-8963-v11i12a22841p5282-5288-2017>. Acesso em: 20 set. 2023.

VIDAL, Flávia Castello Branco et al. Análise crítica dos métodos moleculares para detecção do papilomavírus humano: revisão da literatura. **Femina**, 2012. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2012/v40n5/a3416.pdf>. Acesso em: 19

ago. 2023.

[VERONESI, Ricardo; FOCACCIA, Roberto. \*\*Tratado de infectologia\*\*. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2015.](#)

ZARDO, Geisa Picksius *et al.* Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 19, n. 9, p. 3799-3808, set. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232014199.01532013>. Acesso em: 01 out. 2023.

[BEZERRA ALVES MORATO, C.; PEREIRA LEITE, A. H.; QUIRINO DA SILVA FILHO, J. L.; DA COSTA SILVA NETO, J. \*\*PREVALÊNCIA DO PAPILOMAVIRUS HUMANO \(HPV\) EM CÂNCER DE MAMA\*\*. Revista Multidisciplinar do Sertão, v. 2, n. 2, p. 251-261, 30 jun. 2020.](#)