

HPV COMO PRINCIPAL PRECURSOR DO CÂNCER DO COLO DE ÚTERO

Éllade Maria CardozoMadureira^{2,5}
Lucas Prote de Oliveira^{1,5}
Paula Neves Rosa^{1,5}
Willian Barbalho dos Reis Monteiro^{1,5}
Gabriela Alves Santos³
Agnes Kiesling Casali^{4,5}

RESUMO:

O câncer cervical (CC) é a quarta neoplasia mais comum em relação à incidência e mortalidade em mulheres em todo o mundo. É importante ressaltar o HPV-16 e o HPV-18 como os principais percussores do câncer do colo de útero, por apresentarem alto risco oncogênico, responsáveis por 70% dos cânceres do colo uterino. O objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico sobre os principais aspectos do HPV salientando sua relação com o desenvolvimento do câncer de colo útero e as medidas de controle da infecção e da doença. Sua incidência está relacionada diretamente a falta de informação sobre o vírus, as formas de transmissão e aos sinais e sintomas causados por ele. As formas mais eficazes de prevenção do HPV são o uso do preservativo, a vacina e a realização de exames preventivos do câncer do colo uterino periodicamente, podendo considerar que esse exame é a medida mais efetiva para o controle das lesões induzidas pelo HPV, evitando o desenvolvimento do câncer.

Palavras-chave: Papilomavírus Humano, Câncer do colo de útero, Desenvolvimento do câncer

ABSTRACT:

Cervical cancer (CC) is the fourth most common neoplasm in terms of incidence and mortality in women worldwide. It is important to highlight HPV-16 and HPV-18 as the main precursors of cervical cancer, as they present a high oncogenic risk, accounting for 70% of cervical cancers. The objective of this work was to carry out a bibliographical survey on the main aspects of HPV, highlighting its relationship with the development of cervical cancer and measures to control the infection and the disease. Its incidence is directly related to the lack of information about the virus, the ways of transmission and the signs and symptoms caused by it. The most effective ways to prevent HPV are the use of condoms, the vaccine and periodic preventive exams for cervical cancer, considering that this exam is the most effective measure for the control of lesions induced by HPV, preventing the cancer development.

Keywords: Human Papillomavirus, Cervical Cancer, development of cancer

¹Acadêmico (a) do Curso de Farmácia.

²Acadêmico (a) do Curso de Biomedicina.

³Mestranda em Patologia/UFGM.

⁴Professor (a) Doutor (a).

⁵Instituto de Ciências Biológicas e Saúde do Centro Universitário UNA. Endereço: Rua Guajajaras, 175 - Centro, Belo Horizonte - MG, 30180-100. Tel.: +55 (31) 4005-9163

1. INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero, também conhecido como câncer cervical, é causado pelo Papilomavírus Humano – HPV. Muitas mulheres desconhecem a ação do vírus e outras nem se quer já ouviram falar, gerando assim uma forte necessidade de falar sobre o assunto. A infecção genital causada pelo vírus é muito frequente e não causa sintomas na maioria das vezes, agindo de forma silenciosa. Entretanto, podem ocorrer casos onde a infecção causa alterações morfológicas nas mucosas e desencadeia um processo de crescimento desordenado levando assim ao surgimento do câncer. Essas alterações celulares são descobertas facilmente quando se têm um diagnóstico feito por profissionais de saúde qualificados, dentre eles podem ser citados os Biólogos, Biomédicos e Farmacêuticos especializados em Citologia Oncótica (OPAS, 2019).

A infecção pelo HPV é considerada uma infecção sexualmente transmissível – IST. Ela é uma das ISTs de maior incidência pelo mundo. Há dados que indicam que haja aproximadamente 600 milhões de pessoas infectadas pelo vírus, sendo 80% delas mulheres que possuem uma vida sexual ativa (CARDIAL et al., 2014). Ao todo são mais de 200 tipos de HPV e dentre eles há pelo menos 13 tipos que são considerados oncogênicos, apresentando uma maior probabilidade ou risco de provocar infecções em homens e mulheres no mundo todo (INCA, 2021).

Dentre os HPV de alto risco oncogênico, os tipos 16 e 18 estão presentes em 70% dos casos de câncer do colo do útero. Já os HPV 6 e 11, encontrados em 90% dos condilomas genitais e papilomas laríngeos, são considerados não oncogênicos (INCA, 2021). Seu contágio pode ocorrer por qualquer forma de contato sexual, mesmo sem penetração. As lesões nos homens parecem ser menos persistentes do que nas mulheres, levantando assim a um aumento na atenção aos cuidados devido a probabilidade de surgimento do câncer (MAGALHÃES et al., 2021).

O HPV é o principal agente etiológico do câncer cervical, porém, há também necessidade de cofatores adicionais que facilitam e influenciam a instalação do processo oncogênico no epitélio escamoso. Podendo serem citados os fatores imunológicos (resposta imune local e humoral), a associação com a síndrome da imunodeficiência adquirida, fatores genéticos como o polimorfismo da proteína p 53 que é a responsável por regular o crescimento celular, o tabagismo e o uso de anticoncepcionais orais que podem interagir em maior ou menor intensidade, oncoproteínas e outros elementos do HPV, potencializando a ação do vírus na célula hospedeira e facilitando o desenvolvimento do processo de imortalização e carcinogênese (PINTO, TÚLIO, CRUZ, 2002).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico sobre os principais aspectos do HPV salientando sua relação com o desenvolvimento do câncer de colo útero e as medidas de controle da infecção e da doença.

2. MÉTODOS

Trata-se de um levantamento de estudos sobre HPV nas principais plataformas de bases bibliográficas como: *Scientific Electronic* (SCIELO) Library Online, Pubmed e *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). Os artigos selecionados foram de origem nacional e internacional publicados a partir do ano de 2000 a 2021 na língua culta Portuguesa, Inglesa e Espanhola tendo como palavra-chave: *Papilomavírus Humano, Câncer do colo de útero, Desenvolvimento do câncer*.

As referências recuperadas nas buscas foram avaliadas com base nos títulos e resumos, ordenadas por data de publicação. Foram excluídos os estudos referentes aos dados epidemiológicos desatualizados do HPV no Brasil. Após leitura completa dos artigos, as publicações foram então submetidas ao processo de extração dos dados e avaliação da qualidade.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Aspectos Históricos do HPV

Desde a Grécia antiga foram descritas lesões verrucosas que comprometem a pele. Naquela época, as verrugas genitais eram bem frequentes e os médicos gregos e romanos foram os primeiros a observar o surgimento dessas lesões no epitélio humano (LETO et al., 2011). No início do séc. XX foram iniciadas pesquisas para saber mais sobre o papilomavírus (PV). Um dos grandes avanços científicos da época foi a verificação da presença de verrugas genitais nas esposas de soldados que voltaram da guerra devido a ocorrência de relações sexuais com nativas contaminadas, dando início a uma nova descoberta sobre a transmissão do vírus (CARDOSO, 2012).

Em meados de 1993 o PV foi isolado como possível causador de verrugas em experimentos envolvendo coelhos. Diante aos fatos, o vírus então foi definido como o agente causador das verrugas e observou-se também que o mesmo apresentava potencial para se tornar maligno progredindo para se tornar carcinomas escamosos. Desde então o PV foi o principal responsável por causar verrugas em diferentes mamíferos, incluindo ao homem (TEIXEIRA, 2010).

3.2 Epidemiologia

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que entre os anos de 2020, 2021 e 2022, sejam diagnosticados 16.710 novos casos de câncer de colo do útero no Brasil, com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres, ocupando a terceira posição. Os pré-cânceres de colo do útero são diagnosticados com muito mais frequência do que o câncer de colo do útero invasivo. Estima-se que somente cerca de 5% das pessoas infectadas pelo HPV desenvolverá alguma forma de manifestação.

Segundo os dados mais recentes adquiridos no sistema DATASUS – TabNET, por região do Brasil, referentes a taxa de mortalidade, o número de óbitos e de internações por neoplasia maligna, foi possível observar que até outubro de 2021, a região Sudeste apresentou 95 óbitos, tendo o maior número de óbitos do Brasil e com 17 óbitos, a região Centro-Oeste apresentou o menor número de óbitos. A região Norte e a região Centro-Oeste apresentam elevadas taxas de mortalidade por neoplasia maligna do colo de útero sendo respectivamente 17,47 e 16,19 e a região Nordeste possui menor taxa de mortalidade, sendo de 8,06 por mil pessoas durante um ano. O Ministério da Saúde promoveu uma grande campanha nacional de multivacinação no mês de outubro de 2021, com o objetivo de atualizar a caderneta de vacinas de crianças e adolescentes menores de 15 anos. Dentre as vacinas que foram disponíveis nos postos na campanha estão: BCG, Hepatite A e B, Penta (DTP/Hib/Hep B), Pneumocócica 10 valente, VIP (Vacina Inativada Poliomielite), VRH (Vacina Rotavírus Humano), Meningocócica C (conjugada), VOP (Vacina Oral Poliomielite), Febre amarela, Tríplice viral (Sarampo, rubéola, caxumba), Tetraviral (Sarampo, rubéola, caxumba, varicela), DTP (tríplice bacteriana), Varicela e HPV quadrivalente (Papilomavírus Humano). A imunização das meninas antes dos 15 anos poderá influenciar na taxa de mortalidade futura. O número de internações por neoplasia maligna do colo de útero prevalece na região sudeste, sendo 760 casos de internação e o menor número de casos de internação, sendo 105 casos, é na região Centro-Oeste (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Segundo American Cancer Society, o câncer de colo do útero foi uma das causas mais frequentes de morte por câncer em mulheres. A taxa de mortalidade por câncer de colo do útero reduziu significativamente com o aumento do rastreamento da doença através do exame de Papanicolau. Atualmente no Brasil, a incidência maior de câncer em mulheres é o câncer de mama com 66.280 novos casos, em segundo lugar o câncer de cólon e reto com 20.470 casos novos e em terceiro lugar o câncer de colo de útero com 16.710 novos casos da doença (INCA, 2020).

O câncer de colo do útero pode ser diagnosticado em mulheres americanas com idade entre 35 e 44 anos, sendo que a idade média no momento do diagnóstico é aos 50 anos. Raramente se desenvolve

em mulheres com menos de 20 anos. Muitas mulheres mais velhas não percebem que o risco de desenvolver câncer de colo do útero ainda está presente à medida que envelhecem. Mais de 20% dos casos de câncer de colo do útero são diagnosticados em mulheres com mais de 65 anos. No entanto, esses cânceres raramente ocorrem em mulheres que realizam exames regulares de rastreamento para câncer de colo do útero antes dos 65 anos (American Cancer Society and Statistics Center, 2020).

3.3 Estrutura Víral e Seu Potencial Oncogênico

Os vírus são estruturas que conseguem se multiplicar dentro das células utilizando o sistema de síntese celular para induzir a formação de ácido nucléico e proteínas virais, tendo como objetivo, se perpetuar na natureza (KRUL, 2013). Atualmente o PV se encontra na família *Papillomavidriae* de acordo com o Comitê Internacional de Taxonomia Viral (ICTV). Seu genoma é uma dupla fita de Desoxirribonucleico (DNA) circular com aproximadamente 8 mil pares de bases, sendo pequeno contendo poucos genes, todos codificados na mesma cadeia. O capsídeo é icosaédrico, com um diâmetro entre 50 a 60nm, contendo 2 proteínas importantes: L1 e L2, não sendo revestido por envelope lipídico (ROSA et al., 2009).

O DNA do Papilomavirus pode ser dividido em três regiões sendo elas: Região precoce ou (E – “early) que é constituída por 6 genes responsáveis pela patogenia do vírus, a Região Tardia ou (L – “Late”) que é constituída por 2 genes que codifica as proteínas estruturais L1 e L2 e a Região Não Codificante (LCR ou URR) que contém os elementos fundamentais para a realização da transcrição e replicação do vírus. Existem cerca de 200 tipos de HPV descritos na literatura, dentre eles, aproximadamente 35 foram encontrados da região anogenital sendo identificados com base na sequência nucleotídica da região de L1, o gene mais conservado do genoma (VILLIERS et al., 2004).

Em humanos, são descritos 5 gêneros de HPVs (Alfa, Beta, Gama e Mu e Nu). Dentro dos gêneros há uma subdivisão em espécies, totalizando-se em 28 espécies. As espécies também são classificadas em mais de 200 tipos sendo divididos de acordo com o seu potencial oncogênico (TEÓFILO et. al., 2013).

3.4 Principais Tipos de HPV

Os HPVs também podem ser agrupados de acordo com o seu tropismo tecidual sendo cutâneos, mucosos ou ter afinidade com os dois tecidos e são subdivididos em baixo e de alto risco, dependendo de seu potencial oncogênico (LETO et al., 2021). Os tipos de HPV encontrados na região cutânea são o 1,4,41,48,60,63,76,77,88,95; os tipos de HPV mais importantes e que são encontrados na região da mucosa são: 6,11,13,16,18,26,68; e também encontra-se alguns tipos de

HPV que são encontrados tanto na região cutânea e na região mucosa, sendo os tipos: 2,3,7,10,27,28,29,40,43,57,61,62,78,91,94,101 e 102 (VILLIER et al., 2004). Os tipos de HPV de alto risco oncogênico são: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82; os tipos que possivelmente sejam de alto risco são 26,53,66 e os tipos de HPV de baixo risco oncogênico são: 6, 11, 40, 42,43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81 (CARVALHO et al., 2021).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde – OMS, os HPVs do tipo 16 e 18 são os atuais responsáveis por causarem 70% das neoplasias do colo do útero e os do tipo 6 e 11 estão relacionados a 90% da aparição das verrugas genitais (OPAS, 2021).

Todos os tipos de HPV possuem tropismo por células do epitélio escamoso estratificado, mas há variações de afinidade com diferentes sítios anatômicos. Por exemplo, o HPV-1 é um tipo cutâneo com elevada taxa de replicação em epitélio queratinizado da região palmoplantar. O HPV 16 é um tipo mucoso, com preferência por áreas genitais, e o HPV 11, também mucoso, se replica no epitélio genital e laríngeo. Essa classificação não é totalmente correta, pois tipos genitais de HPV podem ser detectados na pele e o contrário também é possível (LETO et al., 2021).

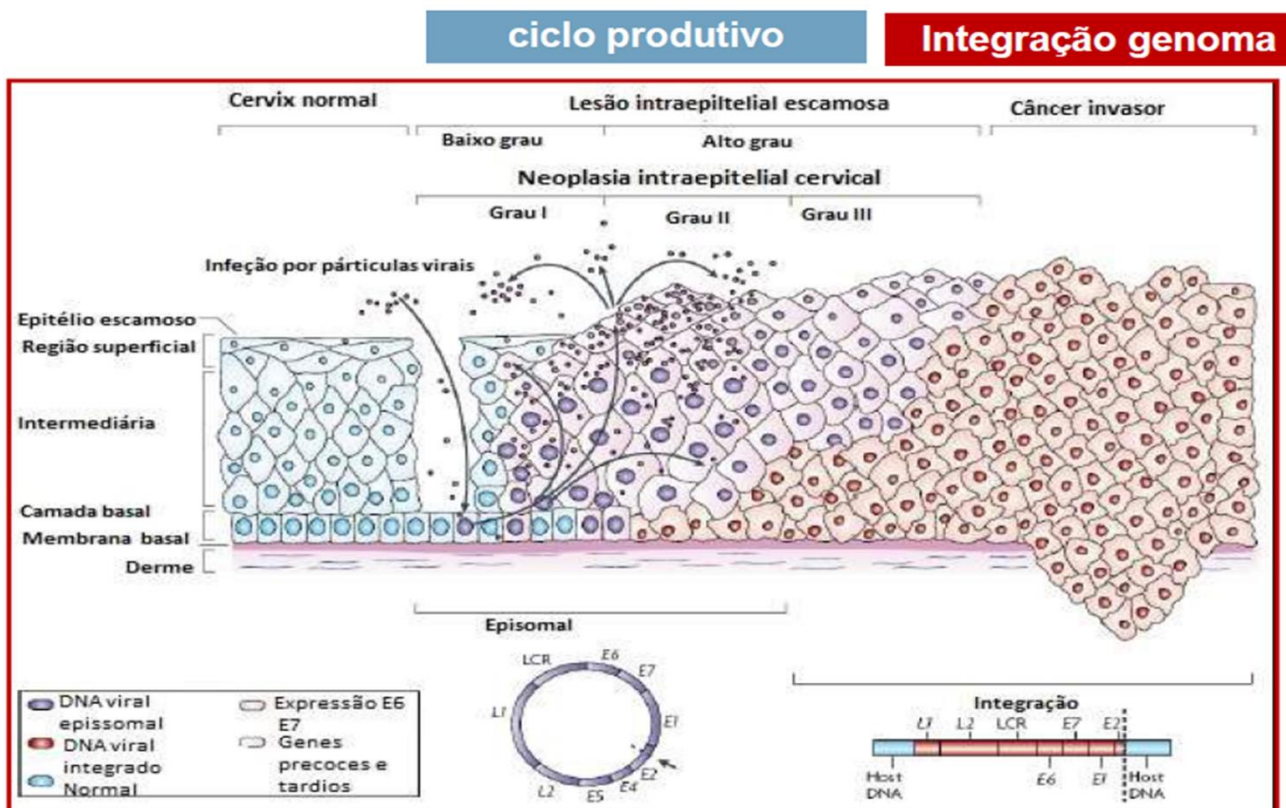
3.5 Transmissão

O vírus do HPV é muito contagioso, e há vários tipos de transmissão, como por exemplo contato direto com a pele, mucosa infectada, e entre outros. Porém sua principal forma de transmissão é pela via sexual. O HPV é um vírus que causa uma IST – infecção sexualmente transmissível, sendo essa a sua principal via de disseminação. Para tentar evitar o contágio com o HPV a população necessita ter conhecimento sobre as suas formas de transmissão, além de entender quais as suas repercussões na saúde (CARVALHO et al., 2018).

O HPV pode acometer homens e mulheres, sendo mais prejudicial a mulheres. A infecção pelo vírus pode tanto na região genital como também na região extragenital se manifestando de forma: clínica, subclínica ou latente. Entre mulheres a forma mais prevalente da infecção é a subclínica e a clínica que correspondem a mais de 90% das infecções (COSTA, GOLDENBERG, 2013)

3.6 Patogenia e Ciclo de Vida

A entrada do HPV na célula hospedeira ainda é pouco compreendida, mas entende-se que pode ocorrer via endocitose, cujo o processo é lento, e que também pode levar horas. Quando o vírus entra dentro da célula, ocorre o desnudamento do vírus e seu DNA entra até o núcleo se encontrando em forma epissoma reconhecendo os receptores específicos presentes em apenas em células indiferenciadas (OLIVEIRA et. al., 2003). A infecção normalmente se inicia na camada basal das mucosas, mas também pode infectar as células de reserva endocervical e até mesmo as células da Junção Escamo Colunar – JEC do colo uterino, dando início a fase de latência (SOUZA et al., 2015).



Fonte: (Woodmam et al, 2007 modificado)

A infecção pode se manifestar de duas formas: clínica e subclínica. As lesões clínicas se apresentam como verrugas, com aspecto de couve-flor e tamanho variável. Nas mulheres podem aparecer no colo do útero, vagina, vulva, região pubiana, perineal, perianal e ânus. Em homens podem surgir no pênis (normalmente na glande), bolsa escrotal, região pubiana, perianal e ânus. Essas lesões também podem aparecer na boca e na garganta em ambos os sexos. As infecções subclínicas (não visíveis ao olho nu) podem ser encontradas nos mesmos locais e não apresentam nenhum sintoma ou sinal. No colo do útero são chamadas de Lesões Intraepiteliais de Baixo Grau/Neoplasia Intraepitelial grau I (NIC I), que refletem apenas a presença do vírus e carcinoma *in situ* que é o primeiro estágio em que o câncer não originário das células do sangue pode ser classificado. Nesse estágio, as células

cancerosas estão somente na camada da qual elas se desenvolveram e ainda não se espalharam para outras camadas do órgão de origem. O carcinoma *in situ* é curável, se for tratada antes que progrida para a fase de câncer invasivo. As Lesões Intraepiteliais de Alto Grau/Neoplasia Intraepitelial graus II ou III (NIC II ou III), que são as verdadeiras lesões precursoras do câncer do colo do útero. O desenvolvimento de qualquer tipo de lesão clínica ou subclínica em outras regiões do corpo é raro (INCA, 2020).

Na fase latente, o HPV se mantém em pequeno número e se replica quando a célula também se replica, podendo permanecer assim por vários dias ou anos sem alterar o tecido. Dentro dessa fase a transmissão do vírus é dificultada, mas não é impedida, dentre esse processo o diagnóstico só é possível com o método de biologia molecular (FEBRASGO, 2017).

Não se sabe o motivo de como a cópia dos vírus em forma episossomal começam a ser criadas em grande escala, começando assim a surgir lesões (GONÇALVEZ, 2001). Quando o processo ocorre independente do ciclo celular, é definida assim a fase produtiva. Com o aumento do vírus, ocorre o processo de integração do DNA viral no DNA da célula hospedeira por meio de clivagem em locais entre os genes E1 e E2 ou entre E1 e L1. Após a inserção ocorre o aumento da expressão das proteínas E6 e E7 que provocara a proliferação celular desordenada e evitará o processo de apoptose durante a divisão celular surgindo assim o processo de carcinogênese (GUILHERME et al., 2016).

É na fase produtiva que aparecem as lesões. As lesões de baixo grau conhecido como (LSIL) que são provocadas tanto por HPVs de alto e baixo risco, podendo se regredir espontaneamente. As lesões de alto grau (HSIL) já são provocadas por vírus de alto risco e são associados como lesões precursoras do câncer de colo de útero. Quando ocorre uma desordem nas camadas do epitélio, estamos diante de uma Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau I (NIC I), que pode regredir espontaneamente sem tratamento, possui comportamento benigno, mas pode avançar e dar o início do desenvolvimento de uma Neoplasia Intraepitelial de Grau II (NIC II). A NIC II não é um câncer, são lesões de gravidade intermediária que pode chegar a um estágio mais grave (SELLORS et al., 2004)

Na Neoplasia Intracelular de Grau III (NIC III), são observadas alterações em todas as camadas do epitélio, sendo as mais precursoras do câncer do colo de útero, não apresentando sintomas evidentes, porém pode acontecer casos de sangramento vaginal e dor na região da pelve (SELLORS et al., 2004).

Os HPVs do tipo 6 e 11 provocará no epitélio, na maioria das vezes lesões seguidas de morte celular. Os HPVs do tipo 16 e 18 não leva a morte celular, elas simplesmente irão induzir a sua imortalização ocasionando a um processo oncogênico desordenado (RIVOIRE et al., 2006).

3.6 Resposta imunológica ao HPV

Muitos mecanismos foram descritos como método de explicação para a prevalência do HPV em mulheres infectadas. Dentre eles, são citados o controle da resposta imune, imunidade local e a instabilidade genética que interfere no reparo celular. Como a infecção pelo HPV é exclusivamente intra-epitelial, teoricamente, as células apresentadoras de antígenos deveriam conseguir detectar o vírus no epitélio escamoso no início das infecções. Porém isso não acontece e o antígeno não é apresentado para as células T, não ocorrendo assim a migração das células de defesa para o local da infecção, onde combateriam o patógeno (HPV) destruindo a célula infectada (GUIMARÃES et al., 2011).

As células epiteliais não são boas apresentadoras de antígenos e o HPV continua no interior da célula sem causar grandes danos. Com isso o vírus “passa despercebido” pelo sistema imunológico pois não entra em contato com as células que iniciam o reconhecimento imune, e com isso o ciclo de infecção do vírus não é detectado pelo sistema imunológico (GUIMARÃES et al., 2011).

Existem outros motivos para explicar o porquê esses eventos não acontecem, e um deles está relacionado ao próprio ciclo de vida do HPV, que infecta o tecido epitelial sem levar a lise celular. Não ocorrendo a lise, não será induzida a liberação de citocinas pró inflamatórias. Outro mecanismo que explica como vírus consegue se livrar da resposta imune do hospedeiro é a inibição dos interferons do tipo 1 (glicoproteínas capazes de interferir na replicação do vírus) (COSTA, 2013).

Com o atraso do reconhecimento do HPV pelo sistema imune aparecem as lesões induzidas pelo vírus. Macrófagos e monócitos começam então a liberar quimocinas (interferon), interleucinas e fator de necrose tumoral em resposta ao reconhecimento ao HPV. As células de Langherans (ou célula dendrítica) normalmente são as primeiras a identificar antígenos dentro das células infectadas e apresentam esse antígeno na superfície. As células dendríticas ativadas irão levar o antígeno do HPV até os linfonodos para apresentar aos linfócitos T. Após isso os linfócitos T citotóxicos serão ativados, multiplicarão e retornarão via corrente sanguínea até o local da infecção (DINIZ, 2009).

Tanto as células T citotóxicas como a NK ultrapassarão os vasos sanguíneos para chegar a infecção através das citocinas, destruindo assim as células infectadas enquanto o interferon irá influenciar no ciclo celular diminuindo o crescimento de queratinócitos infectados pelo HPV. Essas respostas irão resultar na diminuição das lesões e no desaparecimento das mesmas. O processo dos eventos que levará a resposta imune será a mesma para HPV de alto e baixo grau, independentemente do local de infecção (DINIZ, 2009).

Apesar das descrições citadas acima, também existe probabilidade das infecções pelo HPV regredirem sem tratamento. Lesões e verrugas de baixo grau podem desaparecer com o tempo através

de uma resposta imune celular bem sucedida contra as proteínas precoces do vírus, E2 e E6. Pesquisas apontam que dentre as infecções, 80 a 90% se resolvem com o tempo e que 10 a 20% manterão o DNA do vírus e se desenvolverão infecção persistente, esse grupo será de risco para o desenvolvimento de neoplasia de alto grau no epitélio cervical (GUIMARÃES et al., 2011).

Após nove meses da infecção inicial, os pacientes podem permanecer em remissão clínica ou continuar a expressar doença ativa. A oncogênese induzida pelo HPV requer persistência viral a longo prazo. Deste modo, a maioria das pessoas que se enquadra nesse caso tem imunocompetência reduzida ao HPV de etiologia desconhecida. A efetividade da resposta é mensurada através de alguns fatores como a elevação de níveis virais, limiar da supressão dentrítica através da influência do HPV e diminuição de citocinas em casos de condilomatose persistente (COSTA, 2013).

3.7 Métodos de diagnóstico, tratamento e prevenção

Para o diagnóstico, é recomendado exame ginecológico, citopatologia, colposcopia e biópsia em caso de citopatologias anormais de alto risco (lesões exofíticas e endofíticas), e exame histopatológico do material biopsiado. De acordo com o Projeto Diretrizes o rastreamento por meio de exame citológico com técnica de Papanicolau é indicado para todas as mulheres sexualmente ativas independentemente da idade (ALVES et al., 2017).

De acordo com SUS o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) em Oncologia do Ministério da Saúde mais recente, publicado em 2014, não define nenhuma estratégia de tratamento para o câncer de colo de útero (CCU) (Secretaria de Atenção à Saúde, 2014). Desta forma, o tratamento irá variar de acordo com a classificação sendo: NIC I, conduta expectante ou destrutiva; NIC II, conduta destrutiva ou ablativa, e NIC III, ablação (conização ou histerectomia). São considerados muitos fatores para determinar a terapêutica adequada para lesões de alto grau, como idade da paciente, condição clínica e o desejo de manter fertilidade. Lesões de alto grau deve ser tratadas pela conização, que varia de acordo com a extensão da lesão no canal endocervical, podendo ser conização clássica com bisturi, com alça diatérmica ou a laser. Ainda, para pacientes consideradas inoperáveis, a radioterapia é uma alternativa. Para adenocarcinoma, a histerectomia deve ser considerada a melhor opção terapêutica. O tratamento de carcinomas invasores não localmente avançados de estágio IA2 e IB1 mais indicado é o cirúrgico exclusivo, com indicação de radioterapia (externa e intracavitária) apenas para pacientes sem condições clínicas para cirurgia, ou aquelas que, após o procedimento cirúrgico, apresentarem comprometimento ganglionar, doença parametrial residual ou margens cirúrgicas comprometidas (apenas externa). No estágio IB2, indica-se a cirurgia e linfadenectomia seguida de radioterapia se houver margens cirúrgicas

comprometidas e invasão parametrial ou metástases para gânglios, radioterapia externa associada à braquiterapia, seguida ou não de cirurgia, e associação da radioterapia e da quimioterapia, seguida ou não de cirurgia. A radioterapia exclusiva ou histerectomia radical no estágio IIA tem boas taxas de sucesso. As neoplasias classificadas nos estágios IIB, IIIA, IIIB e IVA são denominadas CCU localmente avançado. O melhor esquema de tratamento para esse grupo de pacientes não está definido. As alternativas incluem: quimiossensibilização, radioterapia exclusiva, quimioterapia neoadjuvante seguida de radioterapia e cirurgia, quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia e exenteração pélvica (ALVES et al., 2017).

Um dos métodos diagnósticos é o teste de Schiller, realizado a olho nu, consiste na aplicação de uma solução iodada à 1%, formada por 2g de iodo e 4g de iodeto de potássio, diluídos em 200ml de água destilada, chamada de Lugol, no colo do útero. Quando o colo do útero está normal, sem alterações, ele absorve essa solução e fica com uma coloração marrom escura. A solução de Lugol vai colorir o colo do útero maduro e normal, mas não cora as áreas alteradas. (MENEZES, 2020)

Atualmente é entendido que a infecção pelo HPV e a NIC 1 (displasia leve) são intimamente relacionadas e, dessa forma, de acordo com o Sistema Bethesda não é essencial a distinção entre as duas condições. Histologicamente, as alterações morfológicas associadas à lesão intraepitelial escamosa de baixo grau incluem os coilócitos, que é uma célula escamosa madura (intermediária ou superficial), que exibe uma cavitação perinuclear bem demarcada (halo perinuclear) com condensação periférica do citoplasma (Krawczyk et al., 2008). Presença de disqueratose e anormalidades nucleares como hiper Cromasia e contornos nucleares irregulares. Em contraste com a lesão intraepitelial escamosa de alto grau, o padrão geral de maturação escamosa é preservado, e as figuras mitóticas são restritas às camadas de células basais/parabasais. Apesar de as anormalidades nucleares envolverem toda a espessura do epitélio (tornando possível o diagnóstico citológico), a maturação escamosa é preservada, e a maioria das anormalidades está presente no terço inferior do epitélio. O diagnóstico citológico inicial é possível observar células do tipo superficial e intermediário, com citoplasma abundante, bem definido, isoladas ou dispostas em pequenos agrupamentos monoestratificados. Os núcleos apresentam três vezes o tamanho de núcleos de células intermediárias normais. A relação nucleocitoplasmática conservada ou levemente alterada. Apresentam hiper Cromasia e leve irregularidade da borda nuclear. Presença de cromatina finamente granular, finamente granular com cromocentros ou condensada. Possível observar também a binucleação e multinucleação são comuns e ausência de Nucléolo. Células orangeoflicas com anormalidades nucleares e alterações nucleares focais. Com a evolução do vírus HPV nessas células, as anormalidades intraepiteliais escamosas apresentam uma continuidade morfológica desde a lesão de baixo grau (displasia leve) à lesão de alto grau, que inclui as lesões anteriormente conhecidas

como displasia moderada (NIC 2) e carcinoma in situ (NIC 3). Histologicamente a lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 2/displasia moderada e NIC 3/carcinoma in situ) é caracterizada pela perda de diferenciação celular nas camadas superiores do epitélio, sobreposição nuclear, perda da polaridade nuclear e atipia citológica significativa. Esta atipia citológica inclui aumento da relação nucleocitoplasmática, contornos nucleares irregulares e cromatina grosseira. De importância é a proliferação celular aumentada com figuras mitóticas, algumas das quais podem ser atípicas, na metade superior do epitélio. Na NIC 2 a atipia nuclear ocorre em toda a espessura do epitélio, sendo, porém, mais significativa nas porções inferior e central do epitélio; contudo há persistência da maturação escamosa com estratificação nas camadas mais superficiais. Por outro lado, as alterações na NIC 3 são mais uniformes, com atipia nuclear em toda a espessura do epitélio e maturação mínima ou ausente. As figuras mitóticas são geralmente numerosas e podem se estender à superfície do epitélio. Do ponto de vista citológico, as lesões intraepiteliais escamosas de alto grau ocasionados pelo HPV são caracterizadas por: Células do tipo metaplásico imaturo ou lembrando células de reserva; Células redondas ou ovais; Citoplasma delicado, denso ou queratinizado; Aumento do volume nuclear; Elevada relação nucleocitoplasmática; Irregularidades marcadas da borda nuclear. Cromatina finamente granular, cromatina finamente granular com cromocentros ou cromatina grosseiramente granular; Células isoladas, em agrupamentos planos ou dispostas em agrupamentos sinciciais (carcinoma in situ) (ATLAS DE CITOPATOLOGIA GINECOLÓGICA, 2012).

As lesões intraepiteliais escamosas queratinizantes são difíceis de graduar e até mesmo de diferenciar do carcinoma escamoso invasor. Acontece que a imaturidade celular não é uma característica dessas lesões e, assim, não pode ser utilizada como parâmetro para a sua classificação. As células anormais da displasia queratinizante apresentam citoplasma abundante, denso, orangeofílico (devido à produção de queratina) e podem exibir alteração discreta da relação nucleocitoplasmática quando comparada aos outros tipos de displasia. O pleomorfismo celular (células caudadas ou fusiformes) é comum e pode ser mais aparente que a queratinização citoplasmática (orangeofilia). Os núcleos dessas células exibem frequentemente cromatina condensada. Nessas lesões são comuns hiperqueratose e paraqueratose. Apesar da classificação de Bethesda incluir NIC2 e NIC3 (displasia epitelial moderada e acentuada/carcinoma in situ) no mesmo grupo, algumas diferenças são evidenciadas nos dois tipos, de forma que alguns autores ainda fazem tal distinção. Na NIC2 (displasia moderada), embora se encontrem células similares àquelas da displasia leve, são também observadas células anormais mais imaturas. Estas células têm uma relação nucleocitoplasmática aumentada e um citoplasma menos abundante que geralmente é denso e lembra em textura e configuração aquele das células metaplásicas. Os núcleos são hipercromáticos, podendo demonstrar maior número de cromocentros e maiores irregularidades da

membrana nuclear que nas células da displasia leve. O carcinoma in situ é representado habitualmente pelo grande número de células primitivas, imaturas, que podem variar de tamanho de caso a caso, porém sempre exibindo elevada relação nucleocitoplasmática. As células podem se mostrar isoladas ou em agrupamentos sinciciais com bordas celulares indistintas e núcleos desordenados, com sobreposição. A borda nuclear é irregular e pode ter uma aparência interrompida. Podem ocorrer raras figuras de mitose anormais. Quando as células alteradas se mostram isoladas, são mais difíceis de identificar na rotina, principalmente nos esfregaços contendo abundante exsudato purulento ou sangue. (ATLAS DE CITOPATOLOGIA GINECOLÓGICA, 2012)

Outra forma de diagnosticar o HPV é realizando a genotipagem do vírus pelo PCR quantitativo em tempo real. O método utiliza um sistema fluorescente em plataforma capaz de detectar a luz oriunda da reação de amplificação. As abordagens fluorescentes, qual seja, a da utilização da atividade 5' exonuclease da Taq DNA polimerase em sondas marcadas com corantes fluorescentes (TaqMan). Essas sondas, específicas para o segmento gênico cuja expressão se deseja estudar, apresentam uma substância (fluoróforo na posição 5' da sonda) capaz de absorver a energia luminosa emitida pelo equipamento e dissipá-la na forma de luz e calor, em comprimento de onda diferente do original (FLEURY, 2021). O teste detecta 14 subtipos de HPV de alto risco: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, e 68. Quando houver presença de HPV 16 e/ou 18 esse teste propicia a genotipagem especificamente desses dois tipos (FLEURY, 2021)

O HPV é uma condição necessária para o câncer cervical e a vacinação contra o HPV pode reduzir a carga de doenças cervicais e lesões precursoras. O Ministério da Saúde adotou uma vacina quadrivalente contra o HPV de baixo risco (HPV 6 e 11) e alto risco (HPV 16 e 18). A vacina pode prevenir a infecção do tipo de vírus presente na vacina, prevenindo assim o câncer cervical e reduzindo o fardo da doença. Para pessoas que nunca foram expostas ao vírus, tem mais proteção e indicações. Deve ser esclarecido que a vacinação é uma ferramenta de prevenção primária e não pode substituir o rastreamento do câncer pois as vacinas não podem prevenir todos os subtipos de HPV causadores de câncer e da mesma forma, não oferecem proteção contra outras doenças sexualmente transmissíveis, por isso é importante e necessário o uso de preservativos em todas as relações sexuais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

A vacina contra o HPV só pode ser injetada por via intramuscular, preferencialmente na região deltóide, braço ou região ântero-lateral da coxa. A vacina não deve ser injetada por via intravascular. A administração subcutânea e intradérmica não foi estudada por esse motivo esses métodos de administração não são recomendados. (MERCK SHARP & DOHME FARMACÊUTICA LTDA, 2020)

Como quase qualquer tipo de vacina, essa também pode ter reações adversas após sua administração, podem ocorrer reações locais, como dor no local da aplicação, edema e eritema moderados, dor de cabeça, febre e síncope (ou desmaio). (MERCK SHARP & DOHME FARMACÊUTICA LTDA, 2020).

Apesar da infecção pelo HPV ocorrer em mulheres sexualmente ativas de qualquer idade, sabe-se que seu pico de incidência ocorre logo após o início da vida sexual, ou seja, antes dos 25 anos. Embora a incidência tenha diminuído a partir dessa idade, as mulheres com mais de 25 anos também são suscetíveis ao vírus. É até possível considerar um segundo pico de infecção entre 40 e 50 anos. Não há consenso sobre as causas dessas novas infecções, e especula-se que existem várias teorias: reativação de vírus, imunidade enfraquecida ou outros mecanismos. As vacinas disponíveis atualmente são para mulheres de 10 a 25 anos, bivalentes, e mulheres de 9 a 26 anos, quadrivalentes, esta última também autorizada para meninos. (ZARDO et al., 2013).

A vacina HPV também pode ser contraindicada e não deve ser administrada para adolescentes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes contidos na formulação da vacina e com histórico de hipersensibilidade imediata grave a levedura. Também é contraindicado a adolescentes que apresentaram sintomas indicativos de hipersensibilidade grave após receber uma dose da vacina HPV. A vacina não é indicada para gestantes, uma vez que não há estudos conclusivos em mulheres grávidas até o presente momento. Se a menina engravidar após o início do esquema vacinal, as doses subsequentes deverão ser adiadas até o período pós-parto. Caso a vacina seja administrada inadvertidamente durante a gravidez, não é necessária nenhuma intervenção adicional, somente o acompanhamento pré-natal (ZARDO et al., 2013).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As IST's ainda acometem muitas pessoas no Brasil, apesar das campanhas de conscientização, dos controles e tratamentos disponíveis pelo SUS. A demora da percepção de sintomas em algumas dessas doenças, a baixa adesão aos exames preventivos e aos métodos de controle favorecem a permanência de seus números aumentados na população.

É importante ressaltar que o HPV é uma das IST's que está associada a um alto número de ocorrências no país e no mundo, tendo participação no desenvolvimento do câncer do colo de útero em mulheres. A população ainda necessita ter conhecimento sobre as suas formas de transmissão e quais as suas repercussões na saúde.

A análise dos dados obtidos durante essa pesquisa permite verificar que ainda existe muito trabalho a ser realizado, visando intensificar as ações de promoção a saúde e o incentivo na realização de exames preventivos. Os profissionais de saúde têm um papel importante a fim de diminuir os dados estatísticos, de orientar sobre a prevenção e o tratamento.

REFERÊNCIAS

American Cancer Society and Statistics Center. Sobre a idade das mulheres e a probabilidade de contrair o HPV. Disponível em: https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?_ga=2.8367474.1361952448.1631378382-732010194.1631378381#!/ Acesso em 09/09/2021

American Cancer Society. O câncer de colo de útero sendo o principal por causar mortes em mulheres no Brasil. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/about/key-statistics.html>. Acesso em: 08/09/2021

Atlas de Citopatologia Ginecológica, 2012. Diagnóstico citológico do HPV. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/atlas_citopatologia_ginecologica.pdf Acesso em 20/12/2021

BRASIL. Papilomavírus Humano (HPV): Diagnóstico e Tratamento Associação Médica Brasileira E Conselho Federal De Medicina. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. Papilomavírus Humano (HPV): Diagnóstico e Tratamento. In: SM, Nicolau. [S. l.], 11 set. 2006. Disponível em: [https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/papilomavirus-humano\(hpv\)diagnostico-e-tratamento.pdf](https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/papilomavirus-humano(hpv)diagnostico-e-tratamento.pdf). Acesso em: 21/05/2021.

BULA do Gardasil. [S. l.], 26 fev. 2021. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/gardasil/bula>. Acesso em: 08/11/2021.

CARDIAL, Marcia Fuzaro Terra; MARTINS, Cecília Maria Roteli; NAUD, Paulo; FRIDMAN, Fabiola Zoppas. . Papilomavírus humano (HPV). In: Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2014. Cap. 4, p. 26-39. Disponível em:

<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/12/1046496/femina-2019-472-94-100.pdf>. Acesso em: 26/05/2021

CARDOSO, Eugênia Marcia Moreira. Aspectos Históricos, Fisiopatológicos e Preventivos da Infecção por Papilomavírus humano – HPV. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Araçuaí, MG. 2012. Disponível em: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/6269.pdf> Acesso em: 04/05/2021

CARVALHO, Newton Sergio de; SILVA, Roberto José de Carvalho da; VAL, Isabel Cristina; BAZZO, Maria Luiza; SILVEIRA, Mariângela Freitas. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção e transmissão pelo papilomavírus humano (HPV). Epidemiol. Serv. Saúde 30 (spe1) 2021. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2002. Tratamento e Diagnóstico do Ppapilomavirus Humano. Disponível em: [https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/papilomavirus-humano\(hpv\)diagnostico-e-tratamento.pdf](https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/papilomavirus-humano(hpv)diagnostico-e-tratamento.pdf) Acesso em 13/09/2021

COSTA, Fernando Augusto Miranda da. Resposta imune in vitro aos antígenos de papilomavírus humano em homens na cidade de São Paulo, Brasil. Universidade de São Paulo. Programa de Pós Graduação em Ciências Dermatológicas. 2013, Brasil. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5133/tde-04022014-155625/publico/FernandoAugustoMirandadaCosta.pdf> Acesso em: 12/11/2021

COSTA, Larissa Aparecida; GOLDENBERG, Paulete. Papilomavírus Humano (HPV) entre Jovens: um sinal de alerta. Saúde Soc. São Paulo, v.22, n.1, p.249-261, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/sausoc/v22n1/22.pdf>. Acesso em: 26/05/2021

DATASUS. Valores de referencias das tabelas disponíveis no sistema TabNET. Disponível em:<http://www.datasus.gov.br/idb> Acesso em 28/09/2021

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, v. 1, n. 3, p. 114 - 120, 2009. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/11/964344/953-2949-1-pb.pdf> Acesso em: 12/11/2021

Electron micrograph of a negatively stained human papilloma virus (HPV)//Credit: Laboratory of Tumor Vírus Biology, <http://bit.ly/1PFkhFW> Disponível em: <https://uwmadscience.news.wisc.edu/basic-science/preventing-cancer-in-just-three-shots/> Acesso em: 26/05/2021

FEBRASCO. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Patologia do Trato Genital Inferior - diagnóstico e tratamento, 2a. edição. São Paulo: Roca. 2014. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/120-hpv> . Acesso em: 26/05/2021

FIOCRUZ. PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO HPV. Publicado em 02/2018. LINK DE ACESSO: Prevenção e tratamento do HPV (fiocruz.br) . Acesso em: 18/10/2021

FUNDAÇÃO DO CANCER. Campanha de prevenção HPV 2020. Disponível em: <https://www.cancer.org.br/blog/fundacao-do-cancer-faz-campanha-de-prevencao-ao-hpv/> Acesso em 11/10/2021

FLEURY, 2021. **Pesquisa do Papilomavírus Humano (HPV), por técnica molecular.** Disponível em: <https://www.fleury.com.br/medico/exames/pesquisa-do-papilomavirus-humano-hpv-por-tecnica-molecular-varios-materiais> Acesso em 22/12/2021

GAMA, Daniely Oliveira Nunes, SILVA, Mabel Magda, CARVALHO, Raema Neves Cotrin. PAPILOMA VÍRUS HUMANO: Uma abordagem sobre prevenção e assistência. Revista Científica da FASETE 2018.2. LINK DE ACESSO: [papiloma_virus_humano.pdf](#) (unirios.edu.br) . Acesso em: 18/10/2021

GONÇALVES, Edilamar. Biologia Molecular Do Vírus Papiloma Humano. Centro Universitário de Brasília. Faculdade de Ciências da Saúde. Brasília, 2001. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/123456789/2378/2/8952538.pdf> . Acesso em: 26/05/2021
<https://www.scielo.br/pdf/abd/v86n2/v86n2a14.pdf> . Acesso em: 26/05/2021

Gravitt PE, 2011. The known unknowns of HPV natural history. The Journal of Clinical Investigation. Disponível em <https://www.scielo.br/j/csc/a/vhx9ghBGgKKWCL6CXJ69X7N/?lang=pt&format=pdf> Acesso em: 15/09/2021

GUILHERME; Elizia marcia, ASSIS; Raimunda Violante Campos de, GOLLNER; Angêla Maria, CUPOLILO; Sônia Maria Neumann, DRUMON; Denise Gasparetti, JUNIOR; João Carlos Arantes, VIDAL; Vicente Rosauro. Biologia Molecular do Câncer do Colo de Útero. Hospital Universitário - Universidade Federal de Juiz de Fora. Alto dos Passos. Juiz de Fora-MG. Disponível em: <https://www.ufjf.br/hurevista/files/2016/11/selection-6.pdf> Acesso em: 14/09/2021

GUIMARÃES, Mirian Viviane Maciel Barros; MICHELIN, Marcia Antoniazi; LUCENA, Adriana Almeida de Souza; LODI, Cláudia Teixeira da Costa; MIRANDA, Maria Inês Lima de; MURTA, Eddie Fernando Candido; MELO, Victor Hugo. Resposta imune ao HPV e as neoplasias intra-epiteliais cervicais em mulheres infectadas e não infectadas pelo HIV: perfil de citocinas. FEMINA | Maio 2011 | vol 39 | nº 5. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n5/a2522.pdf> Acesso em: 12/11/2021

INCA, Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva. HPV e câncer: Perguntas mais frequentes. INCA: Rio de Janeiro. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero>. Acesso em: 30/05/2021

INCA, Instituto Nacional de câncer José Alencar Gomes. Sistema de informação do Câncer. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//siscan_modulo_1_2021.pdf. Acesso em: 26/05/2021

INCA, Instituto Nacional do Cancer. Estimativa do câncer de colo de útero no Brasil e estimativa. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao> Acesso em: 08/09/2021

INCA. Número de casos no Brasil. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer> . Acesso em 27/09/2021

J.W. Sellors & R. Sankaranarayanan, 2004. Colposcopia e tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical: Manual para principiantes. Capítulo 2: Introdução à neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Disponível em: <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?chap=2&lang=4>. Acesso em: 14/09/2021

Krawczyk E, Suprynowicz FA, Liu X, Y Dai, Hartmann DP, Hannover J, Schlegel R. **Koilocytosis: uma interação cooperativa entre o oncoproteínas de papilomavírus humano E5 e E6.** Sou. J. Pathol. 2008 set. Acesso em: 22/12/2021

KRUL, Lourdes Maria, 2013. Atualizando o Conhecimento Sobre Vírus e Seu Novo Papel, Utilizando a Mídia. Secretaria da Educação. Governo do Estado – Paraná. Disponível em: http://www.diaadiaeducacao.pr.gov.br/portals/cadernospde/pdebusca/producoes_pde/2013/201GV9Jm2u7rmsCe65wKzPTw5jtS38n2tVEGiul.pdf Acesso em: 04/05/2021

LETO, Maria das Graças Pereira; JUNIOR, Gildo Francisco dos Santos; PORRO, Adriana Maria; TOMIMORI, Jane, 2011. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. a Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – Escola Paulista de Medicina Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/W8xQS6MSSk7tT8CLRCnbs8f/?lang=pt> Acesso em 29/11/2021

MACHADO; Paulo R. L., ARAÚJO Maria Ilma A. S., CARVALHO; Lucas, CARVALHO; Edgar M. Mecanismos de resposta imune às infecções. Educação Médica Continuada - EMC An. Bras. Dermatol. 79 (6) Dez/2004 Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962004000600002> Acesso em: 11/09/2021

MAGALHAES, Geraldo Magela; VIEIRA, Erica Cristina; GARCIA, Lucas Campos; LEITE, Maria de Lourdes Ribeiro de Carvalho; GUEDES, Antônio Carlos Martins; ARAÚJO, Marcelo Grossi. Atualização sobre o vírus do papiloma humano - parte I: epidemiologia, patogênese e espectro clínico. Volume 96, Edição 1, janeiro a fevereiro de 2021 , páginas 1-16. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0365059620306620?via%3Dihub>. Acesso em: 26/05/2021

MERCK SHARP & DOHME FARMACÊUTICA LTDA. GARDASIL: **Vacina Papilomavírus Humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) 2020.** Disponível em: <https://vacinar.com.br/bulas/GARDASIL.pdf>. Acesso em: 29/11/2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014. Introdução da Vacina HPV. Disponível em <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/26/Informe-Tecnico-Introducao-da-vacina-HPV-18-2-2014.pdf>> Acesso em: 15/09/2021

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021. Ações do governo para mulheres imunossuprimidas. Disponível em <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/saude-amplia-vacinacao-contrahpv-para-mulheres-imunossuprimidas-com-ate-45-anos>> Acesso em: 15/09/2021

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021. Campanha de multivacinação mês de outubro de 2021. Disponível em: < <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021-1/setembro/ministerio-da-saude-lanca-campanha-de-multivacinacao-para-criancas-e-adolescentes> > Acesso em 12/11/2021

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia Prático Sobre O HPV**. Secretaria de vigilância em Saúde 02/2014. Disponível em: Cartilha profissionais de saude_MS_HPV-2.indd . Acesso em: 18/10/2021

NAKAGAWA, Janeti Tamani Tomiyoshi, BARBIERI, Marcia. VÍRUS HPV E CÂNCER DE COLO DE ÚTERO. Revista Brasileira de Enfermagem 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/b7Xh54fHGTFGWtwqkXxcBmy/?lang=pt> Acesso em: 18/10/2021

OLIVEIRA; Márcio C., SOARES Rosilene C., Leão P., COSTA; Antônio de L. L. HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. Rev. Bras. Otorrinolaringol. 69 (4) Ago 2003 Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-72992003000400018> . Acesso em: 11/09/2021

OPAS 2021, Organização Pan Americana de Saúde. Organização Mundial de Saúde. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5634:folha-informativa-hpv-e-cancer-do-colo-do-utero&Itemid=839. Acesso em: 26/05/2021

PINTO, TÚLIO, CRUZ, 2002. Relação dos co-fatores oncogênicos com neoplasia cérvico-uterina em mulheres portadoras do papilomavirus humano. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/260/26012809018.pdf> _Acesso em 08/09/2021

RIVOIRE, Waldemar Augusto; CORLETA, Helena Von Eyer; BRUM, Ilma Simoni. CAPP, Edison. Biologia molecular do câncer cervical. Rev. Bras. Saude Mater. Infant. 6 (4) 2006. Disponível em:

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292006000400012 . Acesso em: 26/05/2021

ROSA, et al. Estrutura viral do papilomavirus humano. Disponível em <http://www.dst.uff.br/revista12-1-2000/06-papilomavirus-humano-carcinogenese.pdf>. Acesso em 14/09/2021

São Paulo (SP), Brasil. Disponível em: <https://win.eurocytology.eu/static/eurocytology/TUR/cervical/LP1ContentMcontA1.html> Acesso em: 10/09/2021

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE (Brasil). MINISTÉRIO DA SAÚDE. INFORME TÉCNICO SOBRE A VACINA PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) NA ATENÇÃO BÁSICA. In: Vacina como agente de imunização contra o HPV. [S. l.], 2014. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/26/Informe-Tecnico-Introducao-o-vacina-HPV-18-2-2014.pdf>. Acesso em: 15/09/2021.

SOUZA; Gláucia da Conceição Silva, SILVA; Elisvania Rodrigues da, MACÊDO; Francisca Lopes dos Santos, VERONÉSIA; Lázaro Rogério Carvalho Soares, ROSAL; de Sena, ROCHA Maria Gabrielle de Lima. Papilomavírus humano: biologia viral e carcinogênese. FEMINA | Julho/Agosto 2015 | vol 43 | nº 4. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43n4/a5313.pdf>. Acesso em: 12/09/2021

STANLEY MA. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001; Stanley MA. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11563866/> Acesso em 29/11/2021

SUEHIRO, Tamy Taianne, GIMENES, Fabrícia, SOUZA, Raquel Pantarotto, TAURA, Sergio Ken Iti, CESTARI, Rita Cristina Cardoso, IRIE, Mary Mayumi Taguti, BOER, Cinthia Gandolfi, Consolaro. Alta Prevalência Molecular de HPV e Outras Infecções Sexualmente Transmissíveis em uma População de Mulheres Assintomáticas que Trabalham ou Estudam em Uma Universidade Brasileira. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, 63, e1. 20 de Jan 2021. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946202163001>. Disponível em:

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652021000100200&tlng=en Acesso em: 06/05/2021

TEIXEIRA, Maria de Lourdes Benamor. Doenças Associadas ao HPV em Genitália Externa de Homens Com Infecção pelo HIV. Fundação Oswaldo Cruz. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/27891/2/maria_1_b_teixeira_ipecc_pcdi_mest_2010.pdf Acesso em: 04/05/2021

TEOFILO, Catarina Wanzeller. O Vírus Do Papiloma Humano E A Vacinação Contra O Cancro Do Colo Do Útero. Mestrado integrado em ciências farmacêuticas. Instituto Superior De Ciências Da Saúde Egas Moniz. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/14114/1/Te%C3%B3filo%20Catarina%20Wanzeller.pdf>. Acesso em: 26/05/2021

TSUCHIYA, Carolina Terumi, LAWRENCE, Tatiana, KLEN, Mariana Stutz, FERNANDES, Roberta Arinelli, ALVES, Marcia Regina. O câncer de colo do útero no Brasil: uma retrospectiva sobre as políticas públicas voltadas à saúde da mulher. J Bras Econ Saúde 2017. Disponível em: [doi-10.21115_jbesv9n1p137-47.pdf](https://doi.org/10.21115_jbesv9n1p137-47.pdf) (bvsalud.org) . Acesso em: 18/10/2021

VILLIERS et al. Descrição detalhada do papilomavirus humano. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004268220400220X>. Acesso em 14/09/2021

ZARDO, Geisa Picksius et al. Vacina como agente de imunização contra o HPV. In: Vacina como agente de imunização contra o HPV. Ciência & saúde Coletiva, 15 abr. 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/vhx9ghBGgKKWCL6CXJ69X7N/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 15/09/2021.