

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA

CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

MARIA LUÍZA NASCIMENTO DE AZEVEDO
MARIA ANTÔNIA CANDEIAS DA SILVA MUNIZ DE SIQUEIRA

**A IMUNIZAÇÃO CONTRA O HPV COMO MEDIDA DE PREVENÇÃO AO CÂNCER DO
COLO DO ÚTERO**

RECIFE

2023

MARIA LUÍZA NASCIMENTO DE AZEVEDO
MARIA ANTÔNIA CANDEIAS DA SILVA MUNIZ DE SIQUEIRA

**A IMUNIZAÇÃO CONTRA O HPV COMO MEDIDA DE PREVENÇÃO AO CÂNCER DO
COLO DO ÚTERO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos necessários à conclusão do curso.

Orientador: Prof. Doutor Andriu dos Santos Catena

RECIFE
2023

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

A994i Azevedo, Maria Luíza Nascimento de.
A imunização contra o HPV como medida de prevenção ao câncer do
colo do útero / Maria Luíza Nascimento de Azevedo; Maria Antônia
Candeias da Silva Muniz de Siqueira. - Recife: O Autor, 2023.
34 p.

Orientador(a): Dr. Andriu dos Santos Catena.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro - UNIBRA. Bacharelado em Biomedicina, 2023.

Inclui Referências.

1. HPV. 2. Câncer do colo do útero. 3. Prevenção. 4. Imunização. 5.
Vacina. I. Siqueira, Maria Antônia Candeias da Silva Muniz de. II. Centro
Universitário Brasileiro. - UNIBRA. III. Título.

CDU: 116-071

Agradecimentos

Primeiramente, gostaríamos de agradecer a Deus, o único capaz de nos fazer ultrapassar todos os obstáculos que enfrentamos durante a graduação, mesmo quando, em alguns momentos, acreditávamos não ter mais forças e coragem para continuar. Ao nosso excelente e querido orientador, o Dr Andriu dos Santos Catena, que nos permitiu desenvolver e concluir com êxito este presente trabalho, que será responsável por encerrar um dos ciclos mais importantes das nossas vidas e marcar o início próspero de nossa jornada profissional, exercendo a biomedicina. Aos nossos pais e o restante de nossas famílias, que nos deram o incentivo fundamental em momentos onde o que mais precisávamos era a sua compreensão e acolhimento, em meio a tanta correria nessa etapa final da graduação. E em último, mas não menos importante, o nosso mais sincero sentimento de gratidão aos nossos colegas de curso, os quais convivemos quase que diariamente durante os últimos quatro anos, nos ajudando sempre que necessário, proporcionando nosso crescimento não só enquanto acadêmicos e futuros profissionais, mas também como seres humanos.

Resumo

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer do colo do útero ocupa o terceiro lugar no ranking de incidência de câncer entre mulheres no Brasil. Pelo menos 13 tipos de Papilomavírus Humano (HPV) são considerados oncogênicos, apresentando uma maior probabilidade de provocar infecções persistentes associados a lesões precursoras. Dentre estes, os tipos 16 e 18 estão presentes em 70% dos casos de câncer do colo do útero. As formas de prevenção mais eficazes consistem na vacinação contra o HPV, no uso de preservativo e na realização regular do exame preventivo (de Papanicolau ou citopatológico), que detecta possíveis lesões precursoras. O objetivo desse estudo é reunir o que se tem conhecido sobre o HPV, com foco na relação entre o vírus e seu potencial oncogênico, visando ampliar o conhecimento e conscientizar acerca de sua prevenção e imunização como medida preventiva contra o câncer do colo do útero.

Palavras-chave: HPV; Câncer do colo do útero; Prevenção; Imunização; Vacina.

Abstract

According to the National Cancer Institute (INCA), cervical cancer ranks third in the ranking of cancer incidence among women in Brazil. At least 13 types of Human Papillomavirus (HPV) are considered oncogenic, presenting a greater probability of causing persistent infections associated with precursor lesions. Among these, types 16 and 18 are present in 70% of cervical cancer cases. The most effective forms of prevention consist of vaccination against HPV, the use of condoms and regular preventive examinations (Pap smear or cytopathology), which detects possible precursor lesions. The objective of this study is to bring together what is known about HPV, focusing on the relationship between the virus and its oncogenic potential, aiming to expand knowledge and raise awareness about its prevention and immunization as a preventive measure against cervical cancer.

Keywords: HPV; Cervical Cancer; Prevention, Immunization; Vaccine.

Sumário

1	INTRODUÇÃO	7
2	OBJETIVOS	9
2.1	<i>Objetivos gerais</i>	9
2.2	<i>Objetivos específicos</i>	9
3	REFERENCIAL TEÓRICO	10
3.1	Características do HPV	10
3.1.1	Genoma Viral	10
3.1.2	Classificação Viral	11
3.2	Patogenia do HPV	12
3.2.1	Transmissão do Vírus	12
3.2.2	Ciclo Viral	14
3.3	Associação entre HPV e Cancêr do Colo do Útero	16
3.4	Prevenção e Imunização	19
3.4.1	Vacinas Bivalente e Quadrivalente	20
3.4.2	Vacina Nonavalente	21
4	DELINEAMENTO METODOLÓGICO	24
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
	Referências	39

1 INTRODUÇÃO

Os papilomavírus são pequenos vírus não envelopados de DNA fita dupla circular, pertencendo à família Papillomaviridae, do gênero Papillomavirus. São vírus altamente específicos por espécie e apresentam tropismo por células epiteliais causando infecções da pele e das mucosas (genitais, boca, laringe, esôfago), com sua replicação ocorrendo no núcleo das células epiteliais escamosas (CARVALHO *et al.*, 2021).

Sendo considerada uma infecção sexualmente transmissível, é a mais frequente em seres humanos, sendo também conhecidos como condiloma acuminado, verruga genital, figueira ou crista de galo (FIOCRUZ, 2020). É estimado que pelo menos metade dos indivíduos sexualmente ativos irão entrar em contato com o vírus em algum momento de suas vidas, com 80% das mulheres tendo esse contato até os 50 anos (LUZ *et al.*, 2020). A transmissão do vírus se dá por contato direto com a pele ou mucosa infectada, sendo a principal forma a via sexual, ocorrendo na presença ou ausência de penetração vaginal ou anal, também com possibilidade de transmissão durante o parto (INCA, 2023).

Existem mais de 200 tipos diferentes de HPV, com cerca de 40 destes tipos capazes de infectar o trato anogenital. Pelo menos 12 tipos do HPV são considerados oncogênicos, apresentando maior risco ou probabilidade de provocar infecções associadas a lesões precursoras. O câncer do colo do útero está diretamente associado à infecção persistente por subtipos oncogênicos do HPV, especialmente os tipos HPV-16 e o HPV-18, presentes em 70% dos casos, representando a terceira maior causa de morte entre as mulheres no Brasil (FARIAS, 2022). Aproximadamente 291 milhões de mulheres no mundo são portadoras do HPV, com 32% infectadas por um dos subtipos citados ou ambos (MARINHO *et al.*, 2022).

A prevenção contra o câncer do colo do útero consiste na vacinação contra o HPV antes do início da vida sexual e na realização regular do exame preventivo (de Papanicolaou ou citopatológico), capaz de detectar eventuais lesões precursoras. Como essas lesões causadas pela infecção pelo vírus são consideradas imperceptíveis, a não ser quando há manifestação visível (verrugas), o exame preventivo é de extrema importância para seu rastreamento e detecção precoce, mesmo com a ausência de quaisquer sintomas, pois tanto homens como mulheres podem estar infectados pelo vírus de forma assintomática. Quando essas alterações que antecedem o câncer são identificadas e tratadas, é possível prevenir a doença em até 100% dos casos (INCA, 2023).

Desde 2007, as vacinas contra o HPV são administradas em adolescentes nos Programas de Imunização em todo o mundo, como forma de prevenção contra neoplasias cervicais e lesões clínicas induzidas pelo vírus. No Brasil, desde março de 2014 a vacina é

distribuída gratuitamente pelo SUS e é indicada para meninas e meninos de 9 a 14 anos, com esquema de 3 doses, sendo quadrivalente contra os quatro subtipos de HPV, 16, 18, 6 e 11 (FEBRASGO, 2023a). Atualmente, também é aplicada a nova vacina HPV nonavalente, que protege contra nove tipos de HPV (52, 45, 33, 31, 18, 16, 11, 6 e 58.). De acordo com o Ministério da Saúde, a vacina possui eficácia de até 98,8% contra quatro subtipos do HPV (DASA, 2023).

Diante da alta incidência de casos de HPV por ano, da letalidade do câncer do colo do útero em mulheres no país e na facilidade do contágio e transmissão do vírus, se configurando como uma questão de saúde pública, este trabalho tem o propósito de informar, debater e conscientizar, através de uma revisão bibliográfica, acerca do uso da imunização contra o HPV como medida de prevenção contra o câncer do colo do útero.

2 OBJETIVOS

2.1 *Objetivos gerais*

Apresentar o que se tem conhecido e publicado sobre a infecção pelo HPV, suas características virais, patogenia e apresentar a imunização como forma de prevenção contra o câncer do colo uterino.

2.2 *Objetivos específicos*

- Descrever os aspectos virais e clínicos do HPV;
- Evidenciar a associação entre a causa do câncer do colo do útero com a infecção sexualmente adquirida por certos tipos oncogênicos de HPV;
- Debater acerca da imunização contra o HPV como método de prevenção ao câncer do colo do útero;
- Informar sobre as vacinas disponíveis atualmente no SUS.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Características do HPV

3.1.1 Genoma Viral

Os papilomavírus são pequenos vírus de DNA (50-55 nm) que pertencem à família Papovaviridae, gênero Papillomavirus. Não envelopados, de simetria icosaédrica e apresentando um genoma com cerca de 8.000 pares de bases (8Kb) de DNA fita dupla, a biologia molecular desses vírus é considerada bastante complexa, apesar de seu pequeno tamanho. Seu DNA viral está associado a proteínas semelhantes às histonas e envoltas em 72 capsômeros compostos por duas proteínas estruturais, chamadas de L1 e L2. Esses vírus podem infectar humanos e uma grande quantidade de espécies animais (como gatos, coelhos e primatas), sendo o homem o hospedeiro mais amplamente estudado (CARVALHO *et al.*, 2021).

O genoma viral desse vírus está dividido em três regiões, de acordo com a sua localização e propriedades funcionais: as regiões E (*early*, ou precoce) e L (*late*, ou tardia), que são denominadas como ORFs (*open read frames* ou unidades de tradução) e uma terceira região, chamada de LCR (*long control region*), NCR (*non-coding region*) ou, ainda, URR (*upstream regulatory region*) (SAPUCAIA, 2021).

Na região E se encontram até oito genes (E1 a E8), responsáveis pela replicação do HPV (E1 e E2), transcrição do DNA (E2), maturação e liberação das partículas virais (E4), transformação celular (E5, E6, E7) e imortalização (E6 e E7), com estes dois últimos genes também participando do processo de codificação das proteínas associadas à malignização de lesões. Essas proteínas estimulam a proliferação celular por sua interação com as proteínas celulares p53 e pRb, que estão envolvidas no controle da proliferação celular e supressão de suas funções. Apenas as proteínas E6/E7 de HPVs de alto risco oncogênico são capazes de imortalizar queratinócitos humanos primários, mas não as proteínas análogas de HPVs de baixo risco oncogênico (MORAIS SOBRINHO, 2019).

Os genes da região L (L1 e L2) codificam, respectivamente, as proteínas principal e secundária do capsídeo. A região tardia L1 da ORF é a mais conservada entre os papilomavírus e o seu produto, a proteína L1, representa 80% das proteínas do seu capsídeo viral, constituindo a proteína mais abundante e de alta imunogenicidade. A proteína L2, junto a L1, contribui para a incorporação do DNA viral dentro do vírion. Já a região LCR contém a origem da replicação e determina os elementos para transcrição e replicação. Em geral, não é bem conservada entre os HPVs e está envolvida com a expressão gênica e

replicação viral que acontece no núcleo da célula hospedeira (MORAIS SOBRINHO, 2019).

O processo de replicação dos genomas virais ocorre nas seguintes fases: primeiro, é iniciada a síntese de proteínas precoces (E1 e E2), que replicam-se em cerca de 10 a 200 cópias dos genomas por célula. Na segunda fase, durante o ciclo celular, ocorre a replicação em células filhas em igual número, com a expressão dos genes E6 e E7 conduzindo à transformação ou diferenciação celular. A célula passa a apresentar um ciclo de vida mais dinâmico e a dividir-se com maior frequência, originando a formação de tumores benignos. Nesse estágio, o vírus promove sua proliferação no tecido, mas sem destruir a célula que o aloja. Já na terceira fase, denominada como produtiva, as proteínas E1 e E2, em grande quantidade, passam a gerar milhares de cópias de ácido desoxirribonucleico viral (vDNA). Por outro lado, há também a produção das proteínas tardias (L1 e L2), que são essenciais na montagem de novos vírus. A libertação dos vírus acontecerá nos queratinócitos, que são células diferenciadas do tecido epitelial localizados mais superficialmente (MEDRADO *et al.*, 2017).

As proteínas virais E6 e E7, chamadas oncoproteínas, são muito ativas nas infecções por vírus de alto risco e interferem profundamente no ciclo celular, resultando em uma divisão celular mais rápida do que em infecções por vírus de baixo risco, aumentando a probabilidade de ocorrer integração do vDNA no genoma celular, com essa integração parecendo ser a causa da carcinogênese (SOARES; PEREIRA, 2018). Uma grande variedade de tipos diferentes de papilomavírus pode ser detectada em sítios aleatórios de pele normal em humanos e animais, o que reforça que o ciclo de vida latente é uma característica frequentemente presente nesses vírus (NÓBREGA, 2017).

3.1.2 Classificação Viral

Mais de 200 tipos do vírus já foram descritos na literatura e estão completamente sequenciados. Baseado em análises de sequência de DNA e não sendo referidos por sorotipos, diferentes de outros grupos virais, os HPVs são agrupados em diferentes gêneros que, divididos em diferentes espécies ou genótipos. Cada genótipo é agrupado em subtipos e variantes de acordo com a similaridade da sequência na região L1 (ROSS *et al.*, 2021).

Os genótipos de HPV foram divididos em cinco gêneros: *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gamma papillomavirus*, *Mupapillomavirus* e *Nupapillomavirus*. Os que infectam o trato genital foram incluídos no gênero Alpha e são classificados de acordo com seu tropismo por epitélio (como cutâneos ou mucosos) e estão associados ao desenvolvimento de câncer de colo de útero ou outras mucosas por seu risco oncogênico (REIS; NOGUEIRA, 2022).

O gênero Betapapilomavírus é composto por cinco espécies, sendo que o HPV5 e o HPV8 englobam a espécie mais comum a causa de epidermodisplasia verruciforme. Neste grupo outros HPVs são encontrados na pele de comunitários, porém, sem causar verrugas. No Gamapapilomavírus, encontram-se cinco espécies com cinco tipos, o HPV4, HPV48, HPV50, HPV60, HPV88, HPV65 e o HPV95 que levam a lesões de pele. No Mupapilomavírus encontram-se os HPV1 e o HPV63, sendo o HPV1 o mais estudado por causar verrugas nas regiões palmares e periungueais. No Nupapilomavírus encontra-se apenas uma espécie, o HPV41 (ROSS *et al.*, 2021).

A partir de mínimas variações na estrutura do genome surgem diferentes tipos de HPV. Em relação aos que infectam o trato genital, a maioria é adquirida sexualmente e dividida em dois grupos: os de baixo risco oncogênico (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP6108) e alto risco oncogênico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82) (MOURA, 2019).

A incidência de infecções por HPV de alto risco oncogênico é mais elevada do que as de baixo risco. O HPV16 é o mais prevalente nas infecções do trato genital, sendo também o tipo mais comum detectado no carcinoma cervical invasor e mais prevalente em quase todo o mundo. É também o mais persistente, com duração de 12 meses ou mais, enquanto infecções por outros tipos de HPV duram 6-8 meses. Portanto, mulheres com HPV 16 e 18 têm um risco aumentado de desenvolver câncer cervical quando comparadas com as que estão infectadas por outros tipos (SANTANA *et al.*, 2020).

O risco oncogênico do vírus está diretamente relacionado ao comportamento de seu genoma no núcleo da célula hospedeira. Os HPVs considerados de baixo risco oncogênico tendem a manter o seu DNA íntegro, circular e epissomal, diferente dos de alto risco oncogênico, cujas fitas de DNA circular se abrem, sofrem deleções e se integram ao genoma da célula hospedeira (FERRAZ *et al.*, 2012).

3.2 Patogenia do HPV

3.2.1 Transmissão do Vírus

A transmissão do HPV se dá pelo contato direto com a pele ou mucosa infectada, sendo a principal forma a via sexual, a qual inclui contato oral-genital, genital-genital ou mesmo manual-genital. Sendo assim, o contágio pelo vírus pode acontecer mesmo na ausência de penetração vaginal ou anal, também podendo haver transmissão durante o parto. A maioria das infecções pelo HPV é assintomática ou inaparente e de caráter transitório, ou seja, é capaz de regredir espontaneamente, com nosso próprio sistema imunológico conseguindo eliminar o vírus (aproximadamente 70% regredem em até um ano

e 30% em dois anos) (INCA, 2023). Apenas aproximadamente 2% dos casos evoluem para neoplasia intraepitelial e câncer (em aproximadamente 15 anos) e entre os fatores para susceptibilidade de transformação neoplásica é citada a presença de HPV oncogênico, especialmente os tipos 16 e 18 (MEDRADO *et al.*, 2017).

Geralmente as infecções pelo HPV se apresentam como lesões microscópicas ou não produzem lesões, o que é chamado de infecção latente. Quando não vemos as lesões, não é garantido que o HPV não esteja presente, mas apenas que não está produzindo doença. É estimado que somente cerca de 5% das pessoas infectadas pelo HPV desenvolverá alguma forma de manifestação, que pode ser de duas formas: clínica e subclínica (INCA, 2023).

As lesões clínicas se apresentam como verrugas, denominadas como condilomas acuminados e popularmente conhecidas como “crista de galo”, “figueira” ou “cavalo de crista”, apresentando aspecto de couve-flor e tamanho variável. Nas mulheres podem aparecer no colo do útero, vagina, vulva, região pubiana, perineal, perianal e ânus. Já nos 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 Cervical grau I (NIC I), que refletem apenas a presença do vírus, e de Lesões Intraepiteliais de Alto Grau/Neoplasia Intraepitelial Cervical 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, 2023).

Há uma estimativa de que 50% das pessoas deverão ser infectadas pelo HPV ao menos uma vez na vida. Estudos no mundo comprovam que 80% das mulheres sexualmente ativas serão infectadas por um ou mais tipos de HPV em algum momento de suas vidas. Essa porcentagem pode ser ainda maior em homens. Estima-se que entre 25% e 50% da população feminina e 50% da população masculina mundial esteja infectada pelo HPV. Para o Brasil, estima-se que haja 9 a 10 milhões de infectados por esse vírus e que, a cada ano, 700 mil novos casos ocorram (INCA, 2023).

A OMS estimou, em 2017, a prevalência mundial do HPV em 11,7% entre as mulheres. A América Latina e o Caribe têm prevalência de 16,1%, a segunda maior prevalência para mulheres depois da África Subsaariana (24%) (SAÚDE, 2022). Um estudo epidemiológico realizado no Brasil em 2017 pela mostrou a prevalência do HPV em diversas regiões do país, comprovando taxas de infecção pelo HPV cada vez mais altas. A amostra foi composta por 6.388 indivíduos; desses, 82,4% eram mulheres com idade média de

21,6 anos. A prevalência estimada de HPV foi de 54,6%, sendo o HPV de alto risco para o desenvolvimento de câncer presente em 38,4% dos participantes. Os dados revelaram que a prevalência do HPV mostrou-se maior na Região Nordeste, com 58,09%, e na região Centro-Oeste com 56,46%. Na Região Norte o índice é de 53,54%, no Sudeste 49,92%, e na região Sul 49,68% (VENTO, 2020).

3.2.2 Ciclo Viral

A patologia causada pelo HPV se inicia nas células da camada basal da epiderme, onde existe um receptor específico para o vírus. Após penetrar na célula, inicia-se um processo de diferenciação, tornando as células mais maduras e permitindo sua migração para outras camadas do epitélio. O vírus dentro das células inicia o processo de replicação, aumentando o número de cópias no interior de cada célula. Alguns tipos do vírus mantêm o seu DNA na forma circular, não se integrando ao genoma do hospedeiro, produzindo lesões mais brandas, como as verrugas genitais. Já outros tipos do vírus linearizam seu DNA, facilitando sua quebra em algumas regiões, possibilitando a integração com o genoma do hospedeiro, levando à lesões mais graves, como o carcinoma (ALMEIDA; OLIVEIRA, 2014).

A infecção inicial por HPV requer acesso de partículas virais às células da camada proliferativa basal do epitélio escamoso do colo uterino. Após a infecção, acredita-se que o vírus mantenha seu genoma com um baixo número de cópias sob a forma episomal nas células da camada basal. Nesta fase, há um baixo nível de expressão dos genes E6, E7, E1 e E2, suficiente para a manutenção genômica do vírus. A expressão dos genes virais é regulada e dependente da diferenciação das células infectadas pelo HPV. O ciclo normal da infecção pelo HPV passa por cinco etapas, respectivamente: infecção, manutenção do genoma, fase proliferativa, amplificação genômica e síntese e liberação de novas partículas virais (FERRAZ *et al.*, 2012).

Logo após a infecção, os genes E1 e E2 são expressos, sendo responsáveis pelo processo de replicação do vírus, além da codificação das proteínas que regulam a expressão dos oncogenes, que irão desenvolver o processo maligno. Nas células normais existe o gene p53, denominado como supressor tumoral da célula hospedeira, cuja função é promover a correção de erros ocorridos ou detectar células alteradas e encaminhá-las para a apoptose. Os oncogenes expressos na célula se ligam ao gene p53, inativando-a e impedindo a morte celular de células alteradas com a presença do vírus, iniciando o processo de infecção pelo vírus (ALMEIDA; OLIVEIRA, 2014).

Nessa camada basal do epitélio, que é má apresentadora de antígenos e onde há baixa replicação do HPV, não há expressivo estímulo do sistema imune, aspecto que atrasa

o reconhecimento da infecção. Em seguida a essa fase inicial aguda, a infecção tende a se manifestar, a depender, entre outros, de fatores relacionados à própria hospedeira e ao subtipo do HPV, apresentando as seguintes evoluções:

- 1) Infecção latente: limitada à camada basal do epitélio, com número muito baixo de cópias virais; a mais frequente manifestação do HPV, ocorrendo em mais de 90% das pacientes infectadas; sem nenhuma manifestação clínica, citológica e histológica; sem risco de contágio, podendo ser identificada por meio de testes de DNA-HPV; com duração indeterminada e com possibilidades de ser ativada por mecanismos desconhecidos;
- 2) Infecção subclínica: trata-se de infecção ativa, com replicação viral expressiva, episomal, que resulta em espessamento epitelial, aumento nuclear, multinucleação, hiper cromasia e coilocitose, responsáveis por alterações citológicas, perfeitamente identificadas por colpocitologia, com sinais sugestivos na colposcopia e na inspeção visual (ao exame especular) com ácido acético a 5%, e pelos testes de DNA-HPV. As neoplasias intraepiteliais cervicais são as lesões mais frequentemente diagnosticadas neste grupo, geralmente oligossintomático;
- 3) Infecção clínica: significativamente sintomática, ativa, identificada facilmente pelo exame físico, podendo corresponder a lesões condilomatosas genitais, doença invasiva e HPV-induzida de colo e doença invasiva e intraepitelial de vagina, vulva, períneo e região perianal. Diagnóstico clínico subsidiado por colposcopia e biópsia;
- 4) Eliminação do vírus: a maioria das infecções é eliminada naturalmente pelo sistema imunológico em, aproximadamente, nove meses, a partir do contágio, chegando a 92% em dois a cinco anos. A resolução da infecção está relacionada com a regressão das alterações citológicas e se estabelece pela formação de anticorpos anti-HPV, recrutamento de macrófagos e ativação de linfócitos T-CD4+. Quando a resposta imune é significativa, a infecção permanece latente ou é, rapidamente, suprimida;
- 5) Transformação neoplásica: situação em que o genoma do HPV se integra ao genoma do hospedeiro, aspecto que requer persistência viral de alto risco prolongada, algo em torno de 10% a 20% das mulheres com expressão de doença ativa, ou que recidivam após intervalo livre de doença, geralmente muitos anos após a infecção inicial; nessas condições, a possibilidade de neoplasia intraepitelial de alto grau e/ou doença invasiva deve ser considerada (GALVÃO, 2022).

Quando o vírus já linearizado se integra ao genoma do hospedeiro, é desenvolvida uma lesão, conhecida como NIC (neoplasia intraepitelial cervical). As várias alterações

celulares causadas pelo vírus são classificadas em NIC I, NIC II e NIC III. A lesão escamosa de baixo grau, que corresponde a NIC I, apresentando células com binucleação, disqueratose e outras alterações, sendo uma condição tratável e com boas chances de regressão. Já as alterações de alto grau, as NIC II e NIC III, apresentam alterações no processo de crescimento e diferenciação celular e contrastam com a displasia de baixo grau, em relação a maior chance de regressão, visto que essa alteração tem maior chance de se tornar um carcinoma in situ, seguindo para o câncer invasor. As chances de regressão de uma NIC I é de 60% e a sua progressão para câncer invasor é de 1%, já a NIC III tem um risco em torno de 12% de evoluir para carcinoma e uma chance de 40% de regredir (ALMEIDA; OLIVEIRA, 2014).

As infecções iniciais de alguns tipos de HPV podem ser controladas pela imunidade inata, enquanto as lesões clinicamente evidentes necessitam de resposta imune local que envolva linfócitos T citotóxicos CD8+ e T auxiliar (helper) 1 CD4+, que produzem interleucina-2 (IL-2) e interferon-gama (IFN- γ) e que reconhecem as proteínas virais E6, E7 e E2. A completa eliminação do vírus pode não ocorrer, o que leva à situação de latência do mesmo. A reativação do HPV é frequentemente observada em pacientes imunossuprimidos, transplantados e portadores de HIV. Nas infecções mucosas, alguns outros fatores têm sido citados como capazes de interferir na resposta imune ao HPV, como a microbiota, produtos da secreção mucosa e as repostas hormonais (MAGALHÃES *et al.*, 2021).

3.3 Associação entre HPV e Câncer do Colo do Útero

Segundo o INCA, câncer são doenças que possuem a característica de provocar o crescimento descontrolado de células, podendo invadir algum órgão ou tecido do corpo e também se espalhar para várias regiões do organismo (processo conhecido como metástase). Os diferentes tipos de câncer ocorrem devido aos diferentes tipos de células que existem no organismo humano, sendo esse fator determinante para a classificação dos vários tipos de câncer existentes (ALMEIDA; OLIVEIRA, 2014).

O câncer do colo do útero é um tumor que se desenvolve a partir de alterações no colo do útero, localizado no fundo da vagina. Essas alterações são chamadas lesões precursoras, totalmente curáveis na maioria das vezes, mas que, se não tratadas, podem após muitos anos se transformar em câncer. No Brasil, excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o terceiro tipo de câncer mais incidente entre mulheres. O câncer cervical está intimamente associado à infecção persistente por tipos oncogênicos do vírus HPV, especialmente o HPV 16 e o HPV 18, responsáveis por cerca de 70% dos cânceres do colo do útero. As lesões precursoras ou o câncer em estágio inicial não costumam apresentar sinais ou sintomas, mas conforme a doença avança podem ocorrer sangramento vaginal, corrimento e dor incomum (INCA, 2023).

Para o ano de 2023 foram estimados 17.010 casos novos, o que representa uma taxa ajustada de incidência de 13,25 casos a cada 100 mil mulheres. Na análise regional, o câncer do colo do útero é o segundo mais incidente nas regiões Norte (20,48/100 mil) e Nordeste (17,59/100 mil) e o terceiro na Centro-Oeste (16,66/100 mil). Já na região Sul (14,55/100 mil) ocupa a quarta posição e, na região Sudeste (12,93/100 mil), a quinta posição. Na mortalidade proporcional por câncer em mulheres, em 2020, os óbitos por câncer do colo do útero ocupam o terceiro lugar no país, representando 6,1% do total (INCA, 2023).

Como citado anteriormente, as Lesões Intraepiteliais de Alto Grau/Neoplasia Intraepitelial Cervical graus II ou III (NIC II ou III), são consideradas as verdadeiras lesões precursoras do câncer do colo do útero (INCA, 2011). As lesões de alto grau (HSIL) são provocadas por HPVs de alto risco oncogênico e são associadas 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. Já na 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 podendo ocorrer casos com presença de sangramento vaginal e dor na região da pelve (MADUREIRA *et al.*, 2021).

Para se chegar ao câncer cervical invasivo, não é necessário que ocorram todas as etapas de lesões intraepiteliais. Cerca de 60% das mulheres com LSIL/NIC I vão apresentar regressão espontânea, 30% podem apresentar persistência da lesão como tal em uma segunda visita de acompanhamento, e das demais, menos de 10% irão evoluir para NIC III, sendo a progressão para o câncer invasor estimada em cerca de 1% (OLIVEIRA, 2019).

As neoplasias intraepiteliais cervicais de alto grau (HSIL/NIC II/III) são lesões induzidas por papilomavírus humanos (HPV), no curso de infecções persistentes, predominantemente por subtipos de HPV de alto risco (hr HPV) – 16 e 18 (que estão presentes em 50% a 60% das lesões de alto grau e em 70% das lesões invasivas) e 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 e 58 (principais responsáveis pela NIC 2 e suas menores taxas de progressão). A infecção persistente, aquela com resultados positivos para HPV com intervalo de até 12 meses, e subtipos de alto risco são os principais fatores na indução e progressão de lesões, inicialmente intraepiteliais e que podem evoluir para invasão, podendo depender de outros cofatores (GALVÃO, 2022).

Apesar de muitas dessas lesões regredirem espontaneamente com o tempo, sua

probabilidade de progressão é maior, justificando seu tratamento. As mulheres que desenvolvem infecção persistente por HPV do tipo 16 têm cerca de 5% de risco de desenvolverem NIC III ou lesão mais grave em três anos e 20% de risco em 10 anos. Sendo o Brasil um país desenvolvido e que possui um programa de rastreamento do colo do útero desde 1998, o índice de regressão da doença deveria ser mais alto. Esses resultados demonstram que a cobertura do exame preventivo é insuficiente, mostrando uma ineficácia das ações governamentais (BARROS *et al.*, 2020).

Aproximadamente 291 milhões de mulheres no mundo são portadoras do HPV, com 32% estando infectadas pelos tipos 16, 18 ou ambos. Comparando-se esse dado com a incidência anual de aproximadamente 500 mil casos de câncer de colo do útero, se conclui que o câncer é um desfecho raro, mesmo na presença da infecção pelo vírus. Ou seja, a infecção pelo HPV é um fator necessário, mas não suficiente, para o desenvolvimento do câncer do colo do útero (INCA, 2023).

Fatores ligados à imunidade, à genética e ao comportamento sexual parecem influenciar os mecanismos considerados ainda incertos que determinam a regressão ou a persistência da infecção pelo HPV, assim como a progressão para lesões precursoras ou câncer. O tabagismo, o início precoce da vida sexual, o número elevado de parceiros sexuais e de gestações, o uso de pílula anticoncepcional e a imunossupressão (causada por infecção pelo HIV ou uso de imunossupressores) são considerados fatores de risco para o desenvolvimento do câncer do colo do útero. A idade também interfere nesse processo, com maioria das infecções por HPV em mulheres com menos de 30 anos regredindo espontaneamente, ao passo que acima dessa idade a persistência é mais frequente (INCA, 2023).

Entretanto, apenas a infecção pelo HPV não é suficiente para o desenvolvimento do câncer, sendo necessário que haja uma infecção persistente por um tipo oncogênico, além da influência de outros fatores para iniciar as alterações celulares. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer do colo do útero são:

- 1) A infecção pelo HPV já está bem estabelecida como o principal fator de risco. Contudo, fatores ligados à imunidade e à genética parecem influenciar os mecanismos que determinam a regressão ou a persistência da infecção e também a progressão para lesões precursoras ou câncer;
- 2) A idade é um fator importante porque a maioria das infecções por HPV em mulheres com menos de 30 anos regride espontaneamente, ao passo que, acima dessa idade, a persistência é mais frequente;

- 3) O tabagismo aumenta o risco para o desenvolvimento do câncer do colo do útero por diminuir células do componente de defesa do epitélio cervical, o que pode facilitar as infecções virais e favorecer o processo de carcinogênese;
- 4) O uso de anticoncepcionais orais é um fator de risco controverso, uma vez que, tradicionalmente, o câncer do colo do útero não tem sido considerado como hormônio-dependente tal qual os cânceres de mama e endométrio. No entanto, alguns hormônios na composição de certos contraceptivos parecem aumentar a oncogênese do HPV, interferindo na regressão espontânea das lesões causadas pelo vírus. Contudo, é preciso destacar que os benefícios de um método contraceptivo efetivo para evitar gestações indesejadas são superiores à pequena possibilidade de aumento do risco do câncer do colo do útero que pode resultar do uso por mais de cinco anos de alguns contraceptivos orais (INCA, 2023).

3.4 Prevenção e Imunização

Vacinar-se contra o HPV é a medida mais eficaz de se prevenir contra a infecção (INCA, 2023). Desde 2007, as vacinas contra o HPV estão sendo administradas em adolescentes nos Programas de Imunização em todo o mundo, promovendo a prevenção de neoplasias cervicais e lesões clínicas induzidas pelo vírus. Neste público-alvo, principalmente entre 9 e 14 anos, não há questionamento quanto à efetividade e à segurança da vacinação. No Brasil, o Programa Nacional de Imunização (PNI) se iniciou em 2014 e contempla atualmente meninas e meninos de 9 a 14 anos com a vacina quadrivalente (4V) contra os quatro subtipos de HPV, 16, 18, 6 e 11 (FEBRASGO, 2023a).

Três tipos de vacina contra HPV foram licenciadas no Brasil:

- Bivalente - HPV2 (16,18): Fabricada pela GSK. Foi licenciada em 2007 e teve a comercialização interrompida no Brasil em 2021;
- Quadrivalente - HPV4 (6, 11, 16 e 18) - Fabricada pela MSD. Está licenciada desde 2006, mesmo ano em que passou a ser oferecida pelos serviços privados de vacinação. Faz parte do calendário da rede pública pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) desde 2014.
- Nonavalente - HPV9 (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58). Fabricada pela MSD. Foi licenciada em 2017 e disponibilizada na rede privada em março de 2023 (FEBRASGO, 2023a).

3.4.1 Vacinas Bivalente e Quadrivalente

Visando o combate da disseminação do vírus e o controle das lesões HPV induzidas, inicialmente foram desenvolvidos dois tipos de vacinas contra o HPV. Essas vacinas são sintetizadas a partir da proteína do capsídeo L1 não contendo DNA viral, e, portanto, não podem ser consideradas como oncogênicas. As vacinas contra HPV são produzidas por tecnologia recombinante, capazes de gerar resposta imunológica. Como não contêm DNA viral, não são capazes de infectar células, se reproduzirem ou causarem doenças (SAPUCAIA, 2021).

As vacinas estimulam o organismo a produzir anticorpos contra o HPV, evitando futuras infecções relacionadas a esse vírus, com a quantidade de anticorpos produzidos por estímulo da vacina sendo superior do que por infecção natural. A vacina bivalente imuniza apenas dois sorotipos 16,18 e são produzidas pelos laboratórios Cervarix®, GlaxoSmithKline, enquanto a vacina quadrivalente que imunizam os sorotipos 6,11,16 e18 são produzidas nos laboratórios Gardasil® ou Silgard®, Merck & CO (SAPUCAIA, 2021).

A vacina bivalente protege contra a infecção pelos HPV 16 e 18, responsáveis por 70% dos casos de câncer do colo do útero, enquanto a vacina quadrivalente, além de proteger contra a infecção pelos HPV 16 e 18, também confere imunidade contra os HPV-6 e 11, responsáveis por 90% das verrugas genitais (INCA, 2023). Atualmente ambas as versões de vacinas contra HPV estão disponíveis no Brasil. Nenhuma das vacinas é terapêutica, ou seja, não há eficácia contra infecções ou lesões já existentes (ZARDO *et al.*, 2014).

A implantação da vacinação no Programa Nacional de Imunizações (PNI) foi gradativa: em 2014 a vacina quadrivalente foi disponibilizada para as adolescentes de 11 a 13 anos; em 2015 houve ampliação para as meninas/adolescentes de 9 a 13 anos e também foi contemplada a população feminina de 9 a 26 anos vivendo com HIV/Aids; em 2017 a vacinação foi ampliada para as meninas/adolescentes de 9 a 14 anos e introduzida para a população masculina de 11 a 14 anos e de 9 a 26 anos de idade vivendo com HIV/Aids, além de indivíduos submetidos a transplantes de órgãos sólidos/medula óssea e pacientes oncológicos da mesma faixa etária. Em 2021, mulheres imunossuprimidas até 45 anos também foram incluídas. Em 2022, ocorreu a ampliação da vacinação para meninos de 9 e 10 anos e para homens imunossuprimidos com até 45 anos (INCA, 2023).

Em 2016, o MS adotou o calendário de duas doses sendo a segunda dose seis meses após a primeira (0 e seis meses). As mulheres e homens entre 9 e 45 anos vivendo com HIV/aids, submetidos a transplantes de órgãos sólidos/medula óssea e pacientes oncológicos devem receber três doses, sendo a segunda dose administrada dois meses depois da primeira e, a terceira, seis meses após a primeira (0, 2 e 6 meses). Ambas as

vacinas possuem maior indicação para meninas e meninos que ainda não iniciaram a vida sexual, uma vez que apresentam maior eficácia na proteção de indivíduos não expostos aos tipos virais presentes nas vacinas (INCA, 2023).

3.4.2 Vacina Nonavalente

A partir de 2015 foi licenciada e recomendada nos Estados Unidos pela ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) uma nova formulação da vacina HPV que, além dos 4 tipos de HPV que estão incluídos na 4V, contempla 5 outros tipos oncogênicos de HPV, tipos 31, 33, 45, 52 e 58, chamada Gardasilâ 9V, que aumenta a proteção contra as lesões induzidas por HPV. É uma vacina recombinante com proteínas L1 semelhantes aos 9 tipos de HPV. Como as proteínas L1 não contêm DNA viral, não podem infectar as células nem se reproduzir. Em março de 2023, a ANVISA liberou a comercialização dessa nova formulação, Gardasilâ 9V (FEBRASGO, 2023a).

A vacina nonavalente possui a proteína L1 e L2 do HPV e fornece ampla proteção de infecções cervicais causadas por HPVs dos tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 e para a prevenção de verrugas genitais provocadas pelos tipos de HPV 6 ou 11, podendo-se chegar a 90% de prevenção. Ensaio clínico indicam que a vacina 9vHPV é eficaz em infecção persistente do HPV, lesões vulvares, vaginais e pré-cancerosas cervicais. O maior valor agregado da vacina 9vHPV é a prevenção de lesões cervicais de alto grau causadas pelos cinco tipos adicionais de HPV (MALTA *et al.*, 2021).

O estudo pivotal de fase IIb-III com a vacina HPV9, avaliou imunogenicidade, segurança e eficácia contra lesões de alto grau em colo de útero, vulva, vagina, adenocarcinoma in situ (AIS) e câncer cervical invasivo (CC) causados pelos HPV 31, 33, 45, 52 e 58. Assumiu-se que as vacinas HPV4 e HPV9 têm eficácia semelhante para prevenção de doenças associadas aos HPV 6, 11, 16 e 18, baseado na não inferioridade imunológica da HPV9 para os quatro tipos em comum. Esse estudo envolveu 14.215 mulheres de 16 a 26 anos de idade, divididas em dois grupos randomizados, que receberam as vacinas HPV4 (controle) ou HPV9, ambos em esquema de três doses (0 – 2 – 6 meses). Na população que recebeu a HPV9, a eficácia da vacina para doenças associadas aos HPV 31, 33, 45, 52 e 58 foi de: 96,7% (IC95%: 80,9-99,8) para lesões de alto grau; 96,3% (IC95%, 79.5-99.8) para neoplasia cervical de alto grau, AIS e câncer cervical; 96% (IC95%, 94,4-97,2) para infecção persistente (FEBRASGO, 2023b).

Homens e mulheres a partir de 9 anos de idade até 45 anos podem tomar a vacina nonavalente do HPV sem prescrição médica. Após essa faixa etária, apenas com receita. A vacina nonavalente está disponível apenas na rede particular e o esquema de doses varia de acordo com a idade:

- Crianças e adolescentes entre 9 e 14 anos devem tomar duas doses da vacina, com intervalo de seis meses entre elas.
- A partir dos 15 anos, são necessárias três doses para completar o esquema vacinal, com intervalo de dois meses entre a primeira e a segunda. A terceira dose deve ser aplicada 6 meses após a primeira dose (DASA, 2023).

Estima-se que as vacinas para o HPV previnam além do câncer cervical, outros tipos de cânceres relacionados ao HPV, com eficácia de moderada para alta. E considerando que se houver vacinação completa da população, os casos de câncer cervical podem ser reduzidos em dois terços. O Brasil possui uma boa experiência em cobertura vacinal com a realização de programas nacionais, mostrando com isso sua capacidade de realizar uma vacinação eficiente contra os tipos de HPV's oncogênicos na população alvo (MALTA *et al.*, 2021).

As vacinas contra HPV é recomendada também para pessoas que já foram infectadas pelo HPV. Afinal, o imunizante confere proteção para os demais tipos de HPV, além do vírus com que o paciente foi infectado. Também existem diversos estudos que demonstraram redução significativa no risco de ocorrências recidivas de lesões vulvares, vaginais, cervicais e anais após a vacinação (DASA, 2023).

É comprovado com evidência científica que a aplicação da vacina, em homens e mulheres, contendo os quatro tipos virais mais importantes resultará na diminuição do índice de infectados e, conseqüentemente, na redução de gastos com tratamentos. De acordo com os estudos analisados, torna-se relevante o papel da vacinação em mulheres, devendo ser dada atenção especial àquelas sexualmente ativas com até 25 anos, pois estas possuem maior risco de adquirirem novas infecções por HPV (ZARDO *et al.*, 2014).

Além da vacinação, o exame preventivo contra o HPV (o Papanicolau) é o exame ginecológico preventivo mais comum para identificar de lesões precursoras do câncer do colo do útero. Esse exame ajuda a detectar células anormais no revestimento do colo do útero, que podem ser tratadas antes de se tornarem câncer. O exame não é capaz de diagnosticar a presença do vírus, no entanto, é considerado o melhor método para detectar câncer de colo do útero e suas lesões precursoras. Quando essas alterações que antecedem o câncer são identificadas e tratadas, é possível prevenir 100% dos casos, por isso é muito importante que as mulheres façam o exame de Papanicolau regularmente (INCA, 2023).

O exame de Papanicolaou no Brasil serve para o rastreamento do câncer de colo do útero nas mulheres, sendo gratuito pelo SUS, em toda rede pública de saúde e coberto

pelo sistema desde a coleta até o diagnóstico final, mas necessitando que a paciente siga todo um protocolo exigido para o exame para garantir o resultado correto, se destacando à mulher não ter relações sexuais, como o uso de medicamento vaginal nas últimas 48 horas, entre outros. O exame procura as alterações celulares do material colhido na parte externa do colo (ectocérvice), a parte interna do colo (endocérvice) e o fundo do saco posterior da vagina (RODRIGUES; SOUSA, 2015).

O uso do preservativo (camisinha) masculino ou feminino nas relações sexuais é outra importante forma de prevenção do HPV. Contudo, seu uso, apesar de prevenir a maioria das IST, não impede totalmente a infecção pelo HPV, pois, frequentemente as lesões estão presentes em áreas não protegidas pela camisinha (vulva, região pubiana, perineal ou bolsa escrotal). A camisinha feminina, que cobre também a vulva, evita mais eficazmente o contágio se utilizada desde o início da relação sexual (INCA, 2023).

O profissional biomédico pode desempenhar papéis de importância em diversas áreas no que diz respeito à detecção e diagnóstico do HPV, assim como o desenvolvimento de vacinas contra o vírus. A atividade primordial do biomédico com habilitação em citologia oncológica é analisar o material celular humano, seja de fluídos corporais ou obtido por punção, raspagem, aspiração ou escovação. Ao profissional também são permitidas a coleta e a análise de material cérvico-vaginal, utilizado para a prevenção e o diagnóstico do câncer de colo de útero. O biomédico pode ainda emitir e assinar laudos, além de assumir responsabilidade técnica. Ele examina microscopicamente as células de diversas partes do corpo humano para detectar possíveis lesões tumorais. Rastrear atipias, tanto na estrutura como na multiplicação das células, é fundamental para a prevenção e o diagnóstico de doenças, principalmente do câncer (CRBM5, 2020).

De acordo com dados do CFBM e da Resolução CFBM nº 78, de 29 de abril de 2002, o biomédico com habilitação em citologia oncológica, poderá realizar a colheita do material cérvico vaginal, exceto a coleta de material através do método de punção aspirativa por agulha fina (PAAF), fazendo a leitura da respectiva lâmina. O biomédico pode realizar a leitura de citologia de raspados e aspirados de lesões e cavidades do corpo, através do método de Papanicolau. Também, pode atuar no setor de imunohistoquímica e imunocitoquímica no diagnóstico citológico, e assumir responsabilidade técnica, assinando os respectivos laudos (ZANETTI *et al.*, 2021).

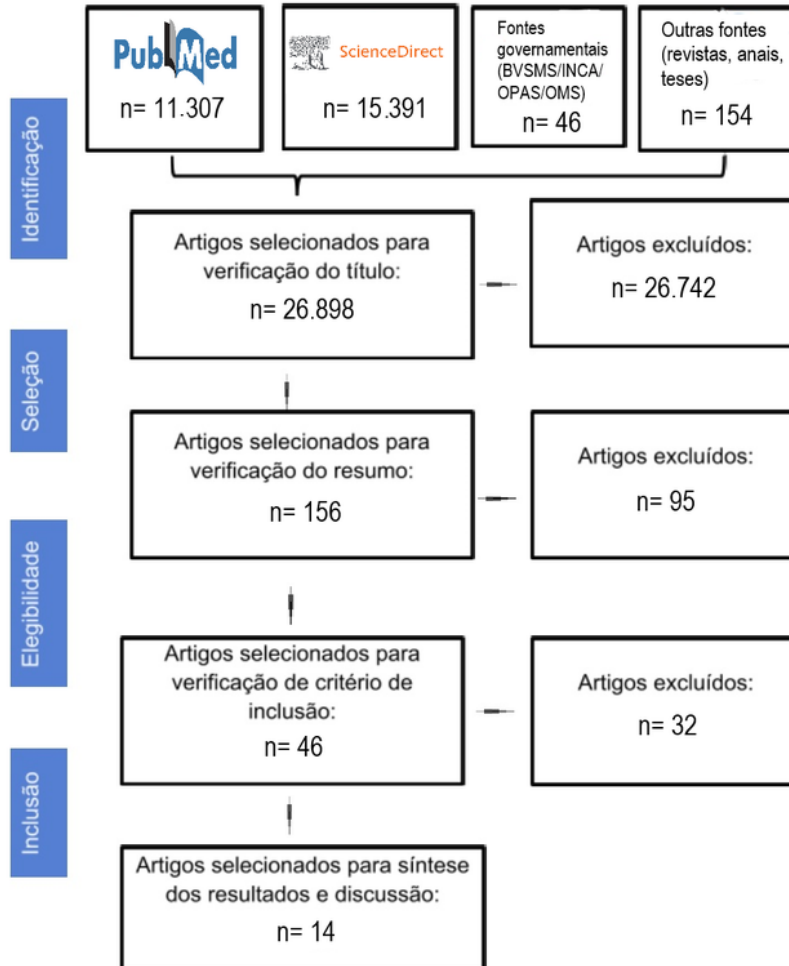
Além dessas áreas, a habilitação em imunologia permite ao biomédico pesquisar, desenvolver e testar vacinas, também podendo assumir a responsabilidade técnica de serviços que realizam vacinação humana (CRBM, 2020).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Este presente trabalho é uma pesquisa bibliográfica, realizada com base numa revisão integrativa da literatura de artigos científicos de maior relevância e associação com o tema. Para essa revisão foi realizada uma busca por artigos nas bases de dados PubMed e ScienceDirect, além de artigos, teses, estudos e dissertações publicados em revistas, assim como também documentos e pesquisas em sites do Ministério da Saúde (MS), Organização Mundial da Saúde (OMS), INCA (Instituto Nacional de Câncer) e Organização Pan Americana da Saúde (OPAS), publicados entre 2018 e 2023, utilizando as seguintes palavras-chave: HPV, câncer do colo do útero, prevenção e vacina.

Como critério de inclusão dos materiais literários para este estudo foram selecionados artigos que abordassem a relação entre HPV e o câncer do colo do útero, apresentando a imunização como principal método de prevenção contra o vírus. Incluíram-se artigos disponibilizados em português e inglês. Como critérios de exclusão, foram desprezados os materiais literários que não tinham relação direta com o tema apresentado, não estavam disponibilizados de forma gratuita ou que o período de publicação excedesse os cinco anos definidos para pesquisa.

Figura 1 – Fluxograma da metodologia selecionada de acordo com os critérios de exclusão e inclusão para seleção dos artigos utilizados.



5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro 1 foi elaborado para descrever as considerações dos autores dos 14 artigos científicos selecionados, sobre a associação entre a infecção pelo HPV e o câncer do colo do útero, com ênfase em apresentar a imunização contra o vírus como principal método de prevenção.

Tabela 1 – Relação de artigos selecionados para discussão.

AUTOR/ANO	TÍTULO	OBJETIVOS	SÍNTESE/RESULTADOS
CARVALHO et al, 2019	A relação entre HPV e câncer de colo do útero: um panorama a partir da produção bibliográfica da área	Tem como objetivo discutir a relação entre o HPV e o câncer do colo do útero, focando nos aspectos relacionados à prevenção e ao diagnóstico precoce da doença.	O câncer do colo do útero é a doença mais frequentemente relacionada ao HPV, com a OMS indicando quase que todos os casos dessa neoplasia atribuídos à infecção pelo vírus. O primeiro fator de prevenção contra o vírus seria vetando o contágio, com o SUS já oferecendo a vacina como método principal e eficiente de prevenção, além do uso de preservativos e a realização dos exames preventivos para a detecção de possíveis lesões pré-cancerosas.

MADUREIRA et al, 2021	HPV como principal precursor do câncer do colo de útero	Descreve os aspectos virais, clínicos e epidemiológicos do HPV, evidenciando os tipos 16 e 18 como os principais precursores do câncer do colo do útero. Além de informar acerca das medidas de controle da infecção e da doença.	O HPV é o principal agente etiológico do câncer cervical, e dentre eles há pelo menos 13 tipos que são considerados oncogênicos. Dentre estes, os tipos 16 e 18 estão presentes em 70% dos casos de câncer do colo do útero. A incidência do câncer cervical está relacionada diretamente a falta de informação sobre o vírus, as formas de transmissão e aos sinais e sintomas causados por ele.
SZYMONOWICZ; CHEN; 2020	Biological and clinical aspects of HPV-related cancers	O artigo tem como objetivo discutir o conhecimento atual sobre cânceres relacionados ao HPV, evidenciando as estratégias atuais de triagem e tratamento para cânceres associados ao HPV, tanto os do colo do útero como também os anogenitais (vaginal, vulvar, peniano).	Quase todos os cânceres do colo do útero estão associados ao HPV, no entanto, um número crescente de cânceres da cabeça e pescoço, especialmente o de orofaringe, pode estar ligado à infecção pelo HPV, assim como os cânceres anogenitais. Embora os testes e a prevenção do câncer do colo do útero tenham melhorado significativamente nas últimas décadas, os cânceres anogenitais continuam a ser mais difíceis de confirmar.

<p>REUSCHENBACH et al, 2023</p>	<p>Prophylactic HPV vaccines in patients with HPV-associated diseases and cancer</p>	<p>O artigo descreve as evidências para o uso de vacinas profiláticas contra o HPV em pacientes com doenças associadas ao HPV antes, durante ou após o tratamento, discutindo os mecanismos potenciais pelos quais os indivíduos com doenças associadas ao HPV podem ou não se beneficiar dessas vacinas.</p>	<p>Conforme analisado no artigo, há um forte interesse na vacinação de indivíduos previamente infectados com HPV, inclusive no contexto da ressecção cirúrgica de pré-cânceres, uma vez que permanecem em alto risco. As análises de ensaios clínicos e dados emergentes em indivíduos com infecção prévia por HPV ou doença têm geralmente apoiado os benefícios da vacinação nestas populações. A prevenção de infecções causadas por outros tipos de HPV também pode ser esperada em pacientes com infecção prevalente.</p>
-------------------------------------	--	---	--

YOUSEFI et al, 2022	An Update on Human Papilloma Virus Vaccines: History, Types, Protection, and Efficacy	Informa acerca das características e patogenia do HPV, descrevendo quais vacinas estão disponíveis e como a imunização funciona.	O HPV é um vírus comum e de fácil contágio, sendo essencial saber como prevenir a infecção por HPV ou cânceres relacionados ao vírus. A vacinação é um método eficaz para a prevenção precoce de infecções por HPV. As vacinas bivalentes e quadrivalentes contra o HPV são significativamente eficazes na prevenção da infecção pelo HPV, e a administração da vacina nonavalente antes do início da atividade sexual proporciona proteção eficaz contra múltiplos subtipos de HPV.
---------------------	---	--	--

BHATLA et al, 2021.	Cancer of the cervix uteri: 2021 update	Debata a condução do câncer cervical com base no estágio da doença, incluindo os cuidados paliativos e a gestão da qualidade de vida e informa acerca das formas de prevenção primárias e secundária e seu tratamento.	O conhecimento da epidemiologia do HPV e do seu papel na causa do cancro resultou no desenvolvimento de duas estratégias principais para a prevenção e detecção precoce, nomeadamente: (1) vacinação contra o HPV; e (2) triagem de lesões pré-cancerosas.
INCA, 2022	Dados e números sobre câncer do colo do útero: relatório anual 2022	Divulga a atualização anual do conteúdo da seção Dados e Números do site do Controle do Câncer do Colo do Útero, do INCA/Ministério da Saúde, lançada em outubro de 2021. É apresentado uma visão nacional, por regiões e estados, com o objetivo de contribuir nos esforços de planejamento e avaliação das ações de controle do câncer do colo do útero, nas várias esferas.	No Brasil, excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o terceiro tipo de câncer mais incidente entre mulheres. Para o ano de 2023 foram estimados 17.010 casos novos, o que representa uma taxa ajustada de incidência de 13,25 casos a cada 100 mil mulheres. No Brasil, a taxa de mortalidade por câncer do colo do útero, ajustada pela população mundial, foi de 4,60 óbitos/100 mil mulheres, em 2020.

SHAPIRO, 2022	HPV vaccination: an underused strategy for the prevention of cancer	O artigo tem como	Embora tanto os países de baixa e média renda quanto os países de alta renda tenham demonstrado que é viável alcançar níveis elevados de vacinação contra o HPV, a cobertura global da vacina contra o HPV não está atingindo consistentemente as metas e foi ainda mais impactada pelas interrupções do programa causadas pela pandemia de COVID-19.
CALUMBY et al, 2020	Papiloma Vírus Humano (HPV) e neoplasia cervical: importância da vacinação	Tem como objetivo a realização de uma revisão literária sobre o HPV e sua importância na indução de neoplasias cervicais, a fim de descrever e evidenciar as vantagens do uso da vacina de proteção contra este vírus.	É importante salientar que, a implementação das vacinas anti-HPV inclui a necessidade da realização de programas de educação da população sobre o HPV, com extensas medidas de conscientização e aceitabilidade, diminuição do estigma da infecção e ganho de confiabilidade para vacinar os adolescentes antes da sua iniciação sexual.

<p>CARVALHO et al, 2021</p>	<p>Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV)</p>	<p>Aborda a infecção pelo HPV, tema constitutivo do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, publicado pelo Ministério da Saúde. São apresentados aspectos epidemiológicos e clínicos do HPV, informações importantes para o conhecimento do vírus, e estratégias de ação para a prevenção e controle da infecção, uma assistência de qualidade e tratamento efetivo da doença.</p>	<p>O HPV é a IST de maior transmissibilidade, superior à das infecções pelo herpes genital e pelo vírus da AIDS. A vacinação profilática é segura e eficaz na prevenção da infecção pelo HPV e suas complicações, devendo ser uma prioridade para o SUS, considerando-se seus benefícios relacionados a imunogenicidade, eficácia e segurança para a saúde da população.</p>
---------------------------------	--	---	--

BORBA et al, 2022	O cenário atual do hpv, câncer e vacinação: uma revisão narrativa da literatura	Este artigo tem como objetivo realizar uma síntese sobre o HPV, discursando sobre sua estrutura viral, patogênese e doenças relacionadas, epidemiologia no Brasil, vacinas disponíveis, além de avaliar as principais vantagens e/ou desvantagens da vacina nonavalente em relação às outras duas vacinas.	Diante do quadro atual, com a pesquisa de novas patologias associadas ao HPV, a vacina contra esse vírus, além de diminuir significativamente as taxas de infecção e conseqüentemente o número de câncer de colo de útero, poderia também diminuir o número de casos de cânceres na cavidade oral, câncer de mama e também o câncer urotelial. Possuindo assim, grande importância na prevenção dos cânceres de maior incidência na população feminina brasileira e do mundo.
-------------------	---	--	---

<p>DIAS; FREITAS, 2020</p>	<p>Vacinação contra o Papilomavírus humano (HPV) no Brasil: histórico e desafios</p>	<p>O artigo visa evidenciar a eficácia e segurança da vacinação, através de uma revisão da literatura, assim como discutir possíveis causas para baixa cobertura vacinal, e sugerir propostas para que a campanha atinja o alvo necessário para vacinação da população brasileira, contribuindo para a prevenção do câncer do colo do útero.</p>	<p>A maioria dos municípios enfrenta dificuldades para atingir a cobertura vacinal preconizada pelo MS. Diversos fatores são elencados como possíveis causas, como o medo quanto aos eventos adversos, a pouca informação e esclarecimento dos adolescentes e seus familiares sobre a vacina, a mudança da estratégia de vacinação, que hoje é considerada a principal forma de prevenção do câncer do colo do útero.</p>
<p>WIRTZ et al, 2021</p>	<p>Integrating HPV vaccination programs with enhanced cervical cancer screening and treatment, a systematic review</p>	<p>Tem como objetivo descrever as integradas que combinam a vacinação contra o HPV e o rastreamento do câncer do colo do útero em países de baixo e médio rendimento (PBMR), e a sua eficácia no aumento da utilização de serviços.</p>	<p>O câncer do colo do útero é evitável, principalmente através da prevenção primária com vacinação contra o HPV; a prevenção secundária através do rastreamento do colo do útero e tratamento de lesões pré-cancerosas; e a prevenção terciária através do diagnóstico precoce e tratamento do câncer. No entanto, em muitos contextos com recursos limitados, o acesso a estas estratégias de prevenção eficazes continua a ser insuficiente.</p>

MOURA et al, 2020	Cobertura da vacina papilomavírus humano (HPV) no Brasil: heterogeneidade espacial e entre coortes etárias	O estudo tem como objetivo estimar a cobertura da primeira e da segunda dose da vacina contra o HPV no Brasil, conforme a microrregião, comparando-se as coortes de meninas com 14, 15 e 16 anos em 2017, e investigar a associação da heterogeneidade espacial na cobertura vacinal com variáveis sociodemográficas.	Apesar da vacina contra o HPV estar disponível no Programa de Imunização desde 2014, os achados do presente estudo apontam para uma dificuldade do alcance da cobertura vacinal adequada. A descontinuidade da vacinação é reconhecida pelo PNI como um dos fatores recorrentes em outras vacinas, dificultando a proteção contra doenças imunopreveníveis na população.
-------------------	--	---	--

Fonte: Autores, 2023

O HPV é um vírus de fácil contágio, ele está associado ao câncer de colo de útero, por conseguinte ele é o principal agente etiológico do câncer cervical, considerando 13 tipos que são considerados oncogênicos. Os tipos 16 e 18 estão presentes em 70% dos casos de câncer do colo do útero. A incidência do câncer cervical está relacionada diretamente a falta de informação sobre o vírus, as formas de transmissão e aos sinais e sintomas causados por ele (CARVALHO et al, 2019; MADUREIRA et al, 2021).

As doenças relacionadas ao câncer são a segunda causa geral de morte em todo o mundo. O agente infeccioso é transmitido por via sexual, incluindo homens e mulheres tendo em vista que os cânceres anogenitais continuam a ser mais difíceis de se certificar (SZYMONOWICZ; CHEN, 2020).

Assim, o artigo vem discutindo os mecanismos potenciais pelos quais os indivíduos com doenças associadas ao HPV podem ou não se beneficiar dessas vacinas. Portanto, na confirmação de um pré-câncer que permanecem em alto risco é conveniente afirmar que, há pouca plausibilidade científica para que as vacinas profiláticas contra o HPV previnam doenças subseqüentes causadas por doença residual ou células neoplásicas que permanecem após o tratamento (REUSCHENBACH et al, 2023).

É preciso apontar, que a vacinação é um método de extrema importância e de maior eficiência para a sociedade mundial. A vacina bivalente e quadrivalente são significativamente eficazes na prevenção da infecção do HPV, além disso estudos comprovam que o uso da vacina nonavalente antes do início da vida sexual, proporciona proteção e eficácia

contra múltiplos subtipos da doença relacionada. (YOUSEFI et al, 2022). Mundialmente vários países já aprovaram a vacinação com a vacina quadrivalente por representar eficácia e segurança. Porém, é necessário indubitavelmente a necessidade de um programa de educação, conscientização e aceitabilidade antes da sua iniciação sexual (CALUMBY et al, 2020).

O conhecimento da epidemiologia do HPV e do seu papel na causa do cancro resultou no desenvolvimento de duas estratégias principais para a prevenção e detecção precoce, resultou em vacinação contra o HPV; e triagem de lesões pré-cancerosas de 4 casos em 100 000 mulheres para eliminação pragmática. A vacinação e rastreio possuem um enorme potencial para eliminar o câncer do colo do útero num futuro próximo (BHATLA et al, 2021).

Segundo dados do INCA (2022), o câncer do colo do útero é o segundo mais incidente nas regiões Norte (20,48/100 mil) e Nordeste (17,59/100 mil) e o terceiro na Centro-Oeste (16,66/100 mil). Já na região Sul (14,55/100 mil) ocupa a quarta posição e, na região Sudeste (12,93/100 mil), a quinta posição. A taxa de mortalidade por câncer do colo do útero, ajustada pela população mundial, foi de 4,60 óbitos/100 mil mulheres, em 2020. Porém, SHAPIRO (2022) afirma que, é notável o quanto a cobertura global da vacina contra o HPV não está atingindo consistentemente as metas e foi ainda mais impactada pelas interrupções do programa causadas pela pandemia de COVID-19 que teve início no ano de 2019.

Além disso, DIAS; FREITAS, (2020) também apontam fatores relacionado ao MS tornando responsáveis por quedas de vacinação em alguns municípios devido a dificuldade para atingir a cobertura vacinal alvitrada pelo Ministério da Saúde.

CARVALHO et al, (2021) aborda que, o HPV é uma IST superior ao vírus da AIDS. O mesmo afirma que a maioria das pessoas que possuem vida sexualmente ativas devem ser infectadas em algum momento da sua vida, porém priorizando o conhecimento sobre a vacinação profilática que por conseguinte se torna segura e eficaz. Corroborado por BORBA et al, (2022) diante do quadro atual, a vacina contra o vírus do HPV, além de diminuir significativamente as taxas de infecção e conseqüentemente o número de câncer de colo de útero, poderia também diminuir o número de casos de cânceres na cavidade oral, câncer de mama e também o câncer urotelial. Deste modo, possibilitando importância na prevenção de cânceres em mulheres.

Logo, observa-se que o HPV é evitável de forma que tenha uma prevenção primária com a vacinação contra o HPV, a prevenção secundária por meio de rastreamento do colo de útero e tratamento de lesões pré-cancerosas e em seguida a prevenção terciária por

meio de diagnóstico precoce e do tratamento do câncer (WIRTZ et al, 2021).

Portanto, diante de toda essa problemática observada nos últimos anos, a cobertura vacinal da primeira dose da vacina HPV no Brasil sugere alta abrangência, visto como, a segunda dose apresentou o oposto, com baixa cobertura vacinal acumulada em todas as coortes, também chamada de atraso vacinal reconhecida pelo PNI dificultando a proteção contra doenças imunopreveníveis na população (MOURA et al, 2020).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O HPV é um vírus comum e infectocontagiosa sexualmente transmissível, cuja infecção é capaz de causar lesões pré-cancerosas no colo de útero da mulher de forma temporária ou prolongada. independentemente de, o HPV é uma ameaça ainda presente, ainda mais no Brasil, onde se tem observado baixa cobertura vacinal durante os últimos anos. É válido destacar, que devido as situações adversas relacionadas a pandemia COVID-19 houve interrupções do programa da vacina contra o HPV, pois, não estão atingindo de forma coerente as metas devido ao impacto maior do ocorrido.

Logo assim, estando abaixo dos valores indicados, é evidente que sejam implantadas medidas cabíveis que fortaleçam as políticas públicas de imunização e que promovam uma maior visão em saúde da população de uma forma para esclarecer tais benefícios das vacinas para a sociedade e ter uma nova perspectiva globalizando concepção quanto aos seus infortúnios.

Diante do exposto, devido as quedas de vacinação diante os últimos anos por conseguinte do COVID-19, é sugerido caber ao órgão, a realização de implantar uma educação maior, conscientização e aceitação sobre o HPV diante a sociedade, tornando compreensível para todos a eficácia e segurança da vacina bivalente, quadrivalente e nonavalente, além dos métodos de prevenção contra o HPV em questão.

Referências

- ALMEIDA, A. C. de; OLIVEIRA, K. B. de. CÂNCER DE COLO UTERINO: DESENVOLVIMENTO, DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E MARCADORES MOLECULARES. **Saúde e Pesquisa**, v. 7, n. 1, p. 155 – 161, 2014.
- BARROS, J. *et al.* Frequência de neoplasia intraepitelial cervical e papilomavírus humano na região Sul do Brasil: um estudo retrospectivo. **Femina**, v. 48, n. 8, p. 499 – 503, 2020.
- CARVALHO, I. M. S. *et al.* REVISÃO BIBLIOGRÁFICA: LESÕES DERMATOLÓGICAS INDUZIDAS POR PAPILOMAVÍRUS HUMANO. **Revista Científica Corpus Hippocraticum**, v. 1, n. 1, p. 1 – 8, Agosto 2021.
- CRBM. **Normativa permite que biomédico seja RT de serviço de vacinação humana**. 2020. Disponível em: <https://crbm5.gov.br/normativa-permite-que-biomedico-seja-rt-de-servico-de-vacinacao-humana/>. Acesso em: 23/10/23.
- CRBM5. **Citologia oncótica: as células sob observação**. 2020. Disponível em: <https://crbm5.gov.br/citologia-oncotica-as-celulas-sob-observacao/>. Acesso em: 23/10/23.
- DASA. **Vacina HPV Nonavalente: o que é, quem pode tomar e quais os benefícios**. 2023. Disponível em: <https://dasa.com.br/blog/vacinas/vacina-hpv-nonavalente/>. Acesso em: 20/10/2023.
- FARIAS, D. R. P. de. **INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO: UMAREVISÃO DA LITERATURA**. 2022. 51 p. Monografia (Enfermagem) — Pontifícia Universidade Católica de Goiás.
- FEBRASGO. **Informações sobre a vacinação contra HPV**. 2023a. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/1621-informacoes-sobre-a-vacinacao-contra-hpv>. Acesso em: 20/10/2023.
- FEBRASGO. **RECOMENDAÇÕES FEBRASGO PARA A VACINA HPV 9 COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM VACINAS DA FEBRASGO**. 2023b. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/1647-recomendacoes-febrasgo-para-a-vacina-hpv-9-comissao-nacional-especializada-em-vacinas-da-febrasgo>. Acesso em: 20/10/23.
- FERRAZ, L. de C. *et al.* Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos. **J. Health Sci. Inst.**, 2012.
- FIOCRUZ. **Principais Questões sobre HPV: prevenção, diagnóstico e abordagem**. 2020. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/principais-questoes-sobre-hpv-prevencao-diagnostico-e-abordagem/>. Acesso em: 20/10/2023.
- GALVÃO, R. de O. Neoplasia intraepitelial escamosa cervical de alto grau: abordagem ambulatorial. **Femina**, v. 50, n. 1, p. 35 – 50, 2022.
- INCA. Diretrizes para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2011.
- INCA. **HPV: Perguntas frequentes**. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/aceso-a-informacao/perguntas-frequentes/hpv>. Acesso em: 20/10/2023.

- LUZ, I. da S. *et al.* Comportamento de jovens de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, frente às práticas preventivas do HPV e câncer de colo uterino. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 9, p. 71866 – 71880, Setembro 2020.
- MADUREIRA, E. M. C. *et al.* HPV COMO PRINCIPAL PRECURSOR DO CÂNCER DO COLO DE ÚTERO. 2021.
- MAGALHÃES, G. M. *et al.* Atualização em papiloma vírus humano – Parte I: epidemiologia, patogênese e espectro clínico. **Anais Brasileiros de Dermatologia (Portuguese)**, v. 96, n. 1, p. 1 – 16, 2021.
- MALTA, E. C. *et al.* O impacto da vacina contra o HPV na prevenção do câncer do colo do útero. 2021.
- MARINHO, M. de F. F. *et al.* Relação entre o HPV e o câncer de colo de útero: a importância do papanicolau como prevenção. **Open Science Research IV**, Editora Científica Digital, v. 4, n. 1, p. 1520 – 1530, 2022.
- MEDRADO, K. S. *et al.* PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV): REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. **SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO**, v. 3, n. 2, p. 52 – 63, 2017.
- MORAIS SOBRINHO, N. B. **RESULTADOS DE CITOLOGIAS DE ÂNUS EM MULHERES PORTADORAS DA INFECÇÃO GENITAL PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)**. 2019. Monografia (Medicina) — Universidade Federal de Sergipe.
- MOURA, L. de L. **Cobertura vacinal contra o Papilomavírus Humano (HPV) em meninas e adolescentes no Brasil: análise por coortes de nascimentos**. 2019. Tese (Doutorado).
- NÓBREGA, P. R. dos S. M. **AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO QUE OS ALUNOS DO ENSINO FUNDAMENTAL DA ESCOLA MUNICIPAL MATO GROSSO DO SUL - VOLTA REDONDA/RJ POSSUEM SOBRE O VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO (HPV)**. 2017. Monografia (Ciências Biológicas) — Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- OLIVEIRA, B. M. de. Evolução das lesões precursoras do câncer do colo do útero e sua relação com os tipos virais de HPV. 2019.
- REIS, E. G. de O.; NOGUEIRA, I. S. T. A UTILIZAÇÃO DAS TÉCNICAS MOLECULARES NO DIAGNÓSTICO DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV). 2022.
- RODRIGUES, A. F.; SOUSA, J. A. Papilomavírus humano: prevenção e diagnóstico. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 5, n. 4, p. 197 – 202, 2015.
- ROSS, J. de R. *et al.* Classificação do Papilomavírus humano segundo um banco internacional de padronização (2021). **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 9, p. 88475 – 88487, 2021.
- SANTANA, D. B. *et al.* PAPILOMAVÍRUS HUMANO E SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER CERVICAL. In: . [S.l.: s.n.], 2020.
- SAPUCAIA, L. F. dos S. **Câncer de colo de útero e a relação com a vacinação contra o Papilomavírus Humano**. 2021. Dissertação (Farmácia) — Universidade Anhanguera de São Paulo.

SAÚDE, O. P. de. **Vacina contra o Vírus do Papiloma Humano (HPV)**. 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/vacina-contra-virus-do-papiloma-humano-hpv>. Acesso em: 18/09/2023.

SOARES, A. C. R.; PEREIRA, C. M. A INFLUÊNCIA DO HPV NA NEOPLASIA BUCAL. I. **Anais do 13 Simpósio de TCC e 6 Seminário de IC da Faculdade ICESP**, p. 353 – 358, 2018.

VENTO, A. H. M. de. **ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE A PREVALÊNCIA NACIONAL DE INFECÇÃO PELO HPV**. [S.l.], 2020.

ZANETTI, A. M. F. *et al.* Papel do biomédico na citologia oncológica e histotecnologia clínica. **Editora Científica Digital**, v. 1, n. 35, p. 411 – 414, 2021.

ZARDO, G. P. *et al.* Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Ciência & Saúde Coletiva**, p. 3799 – 3808, 2014.