

UNIFEV – CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOTUPORANGA
CURSO DE BIOMEDICINA

ARIANE CARDOSO ALVES
RENATA BRAZ DE LIMA

HPV E CÂNCER DE COLO UTERINO

VOTUPORANGA/SP

2024

ARIANE CARDOSO ALVES
RENATA BRAZ DE LIMA

HPV E CÂNCER DE COLO UTERINO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Biomedicina do Centro Universitário de
Votuporanga – UNIFEV, sob a orientação da
Professora Dra. Renata Pires de Assis.

VOTUPORANGA/SP

2024

Cardoso Alves, Ariane.

HPV e Câncer de Colo Uterino: Revisão bibliográfica. / Ariane Cardoso Alves; Renata Braz de Lima. - Votuporanga. Ed. do Autor, 2024.

51 p., 30cm. :il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação - Bacharelado) - UNIFEV - Centro Universitário de Votuporanga, Curso de Biomedicina, 2024.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Renata Pires de Assis.

1. Papilomavírus Humano. 2. Neoplasias do Colo do Útero. 3. Prevenção de Câncer de Colo Uterino. 4. Diagnóstico HPV. I. Braz de Lima, Renata. II. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unifev.

Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Bibliotecária Responsável: Marcia Faria Cavalcante - CRB-8/ 10706

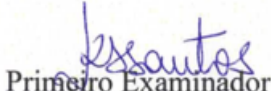
UNIFEV – CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOTUPORANGA
CURSO DE BIOMEDICINA

ARIANE CARDOSO ALVES
RENATA BRAZ DE LIMA

HPV E CÂNCER DE COLO UTERINO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Unifev – Centro Universitário de Votuporanga – para
a obtenção do grau de Bacharelado em Biomedicina.

Aprovado: 04/12/2024



Primeiro Examinador

Nome: Profa. Ma. Karla A. dos Santos
Instituição: UNIFEV



Segundo Examinador

Nome: Profa. Ma. Maria L. Devolio de Almeida
Instituição: UNIFEV



Orientador(a)
Dra. Renata Pires de Assis

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE BIOMEDICINA

Aos quatro dias do mês de dezembro de dois mil e vinte e quatro, às vinte e uma horas e trinta minutos, realizou-se no local: CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOTUPORANGA - CAMPUS CENTRO (BLOCO 5, SALA 12), do Centro Universitário de Votuporanga - Unifev, nas formas e termos regulamentais desta Instituição, a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso, intitulado HPV e Câncer de Colo Uterino de autoria de ARIANE CARDOSO ALVES E RENATA BRAZ DE LIMA. A sessão de defesa do trabalho deu-se sob o julgo da Banca Examinadora composta pelos docentes: Prof.ª Ma. KARLA ADRIANA DOS SANTOS, Mestre MARIA LAÍS DEVÓLIO DE ALMEIDA E Prof.ª Dra. RENATA PIRES DE ASSIS, e presidida por Prof.ª Dra. RENATA PIRES DE ASSIS. Iniciado os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da banca e ao(s) candidato(s) sobre as normas que regem a defesa do TCC e definiu-se a ordem a ser seguida pelos examinadores para a arguição. A seguir, houve a defesa do trabalho e, encerrada a apresentação, procedeu-se ao julgamento reservado, tendo sido o trabalho **APROVADO**. O parecer da banca examinadora, anunciado publicamente, ficou registrado conforme segue: Aprovado com Louvor Nada mais tendo a tratar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos membros da banca e autores do trabalho.

Votuporanga, 04 de dezembro de 2024.

Assinaturas (5 pessoas)

Usuário	Função	Instituição	Lido em	Assinado em	IP
Renata Braz de Lima	Aluno	UNIFEV	07/12/2024 09:48:54	09/12/2024 13:27:16	45.163.199.41
Ariane Cardoso Alves	Aluno	UNIFEV	09/12/2024 12:27:34	09/12/2024 12:28:51	177.84.210.4
Karla Adriana dos Santos	Banca	UNIFEV	07/12/2024 09:48:16	07/12/2024 09:48:25	189.40.74.113
Maria Laís Devólzio de Almeida	Banca	UNIFEV	07/12/2024 09:59:13	07/12/2024 09:59:20	177.21.139.189
Renata Pires de Assis	Presidente	UNIFEV	07/12/2024 09:48:12	07/12/2024 09:48:27	167.249.56.197

*Banca realizada presencialmente e assinaturas coletadas via aceite eletrônico.

Dedicamos este trabalho aos nossos pais, cujo amor incondicional e apoio constante foram fundamentais em nossa jornada acadêmica. Cada sacrifício, cada palavra de encorajamento e cada ensinamento contribuíram para que chegássemos até aqui. Esta conquista é tão deles quanto nossa.

Com todo o nosso amor e gratidão, Ariane e Renata.

AGRADECIMENTOS

Queremos expressar nossa sincera gratidão a todos os nossos familiares, que sempre estiveram ao nosso lado em cada passo dessa jornada. Agradecemos aos nossos pais pelo amor incondicional, aos nossos irmãos pelo apoio e companheirismo, em especial sempre incentivando e torcendo por nós, ao Johny que expressa apoio e cuidado sempre. Cada gesto de carinho e cada palavra de encorajamento foram essenciais para que pudéssemos alcançar nossos objetivos.

Um agradecimento especial à nossa primeira orientadora, Cátia Rezende, e à nossa orientadora atual, Renata Pires de Assis. Ambas nos ensinaram, nos inspiraram como alunas e guiaram os passos deste trabalho. A dedicação, paciência e comprometimento de cada uma foram fundamentais para nossa formação, nos incentivando a superar desafios e a buscar a excelência.

A todos que fizeram parte dessa trajetória, nosso mais profundo agradecimento.

A disciplina te levará a lugares que a motivação não alcança
-Alessandro Teodoro

RESUMO

O Papilomavírus Humano (HPV) é um agente causador de diversas lesões, incluindo o câncer de colo do útero. Os tipos 16 e 18 do HPV são os principais responsáveis pelo desenvolvimento desse tipo de câncer, além de outras patologias malignas, como os cânceres de ânus e vulva. Globalmente, o HPV é responsável por 4,5% dos casos de câncer, com 8,6% desses afetando mulheres. No Brasil, o câncer de colo do útero é o terceiro mais comum entre as mulheres. Este estudo teve como objetivo descrever sobre as características do HPV, formas de transmissão, patologias associadas, métodos de diagnóstico e estratégias de prevenção, com foco na vacinação e seu impacto na redução do câncer de colo do útero. Foi realizada uma revisão da literatura, com abordagem narrativa descritiva, consultando as bases de dados como SciELO, MEDLINE e PubMed. O levantamento incluiu artigos publicados nos últimos dez anos, além de documentos de órgãos de saúde, como a ANVISA, o Ministério da Saúde e a Organização Mundial da Saúde. O diagnóstico clínico inclui avaliação visual, colposcopia e biópsia para confirmação de lesões suspeitas. O diagnóstico clínico das lesões causadas pelo HPV envolve inicialmente a inspeção visual, sendo a colposcopia fundamental para uma avaliação detalhada do colo do útero, permitindo a identificação de lesões suspeitas e áreas de epitélio anormal. Exames como penoscopia e anoscopia também são importantes para a detecção de lesões em áreas anogenitais, particularmente em pacientes de alto risco. A biópsia é indicada em casos em que há suspeita de neoplasia, permitindo a confirmação histopatológica das lesões. O diagnóstico laboratorial é baseado em métodos citológicos e moleculares, o exame de Papanicolau é o mais utilizado para triagem de lesões cervicais, embora possua limitações em termos de sensibilidade, ele é uma ferramenta essencial para a detecção precoce de alterações celulares. Adicionalmente, o teste de DNA para HPV é uma técnica avançada que oferece maior sensibilidade, permitindo a identificação de infecções por tipos de HPV de alto risco, como os tipos 16 e 18. A técnica de captura híbrida também tem se mostrado eficaz na detecção dessas infecções, utilizando sondas específicas para identificar DNA viral. A combinação desses métodos permite uma avaliação mais abrangente, aumentando as chances de detecção precoce e tratamento eficaz das lesões precursoras do câncer de colo do útero. A vacinação contra o HPV, incorporada no Brasil a partir de 2014, é altamente eficaz na prevenção do câncer de colo do útero, especialmente quando aplicada antes do início da vida sexual. No entanto, o impacto na redução da incidência e mortalidade ainda é limitado devido a recente implementação da vacina, ao longo período de desenvolvimento da doença e à baixa adesão à vacinação, que ainda enfrenta desafios como a hesitação vacinal e o acesso restrito a serviços de saúde. A vacinação contra o HPV é uma ferramenta crucial para prevenir o câncer de colo do útero. Contudo, a adesão à vacina e o acesso aos serviços de saúde precisam ser fortalecidos para maximizar seu impacto. Campanhas de conscientização contínuas e políticas públicas eficientes são fundamentais para alcançar uma redução significativa da carga desse tipo de câncer no Brasil.

Palavras-chave: papilomavírus humano. neoplasias do colo do útero. prevenção de câncer de colo uterino. diagnóstico HPV.

ABSTRACT

The Human Papillomavirus (HPV) is a causative agent of various lesions, including cervical cancer. HPV types 16 and 18 are primarily responsible for the development of this type of cancer, as well as other malignant pathologies, such as anal and vulvar cancers. Globally, HPV accounts for 4.5% of cancer cases, with 8.6% affecting women. In Brazil, cervical cancer is the third most common type among women. This study aimed to describe the characteristics of HPV, transmission modes, associated pathologies, diagnostic methods, and prevention strategies, focusing on vaccination and its impact on reducing cervical cancer. A narrative literature review was conducted using databases such as SciELO, MEDLINE, and PubMed. The review included articles published in the last ten years, as well as documents from health organizations, such as ANVISA, the Ministry of Health, and the World Health Organization. Clinical diagnosis includes visual assessment, colposcopy, and biopsy to confirm suspicious lesions. The clinical diagnosis of HPV lesions begins with visual inspection, with colposcopy being essential for a detailed evaluation of the cervix, allowing the identification of suspicious lesions and abnormal epithelial areas. Examinations like peniscopy and anoscopy are also crucial for detecting lesions in anogenital areas, particularly in high-risk patients. Biopsy is indicated in cases where neoplasia is suspected, allowing histopathological confirmation of the lesions. Laboratory diagnosis is based on cytological and molecular methods, with the Papanicolau test being the most widely used for cervical lesion screening, despite its limitations in sensitivity, the Papanicolau test is a crucial tool for early detection of cellular changes. Additionally, the HPV DNA test is an advanced technique that offers higher sensitivity, enabling the detection of high-risk HPV infections, such as types 16 and 18. The hybrid capture technique has also proven effective in detecting these infections, using specific probes to identify viral DNA. The combination of these methods provides a more comprehensive assessment, increasing the chances of early detection and effective treatment of precancerous cervical lesions. HPV vaccination, introduced in Brazil in 2014, is highly effective in preventing cervical cancer, especially when administered before the onset of sexual activity. However, the impact on reducing incidence and mortality remains limited due to the recent implementation of the vaccine, the long development period of the disease, and low vaccination coverage, which still faces challenges such as vaccine hesitancy and restricted access to healthcare services. HPV vaccination is a crucial tool for preventing cervical cancer. However, vaccine uptake and access to healthcare need to be strengthened to maximize its impact. Continuous awareness campaigns and efficient public policies are essential to achieve a significant reduction in the burden of this type of cancer in Brazil.

Keywords: human papillomavirus. Cervical neoplasms. cervical cancer prevention. HPV diagnosis.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ACIP	Comitê Consultivo em Práticas de Imunização
ACS	Replicação autônoma de mamíferos
CCU	Câncer de colo do útero
DNA	Ácido desoxirribonucleico
E	Genes precoces
HR	Alto risco
HPV	Papiloma Humano
INCA	Instituto Nacional de Câncer
L	Região de genes tardios
LCR	Região de controle longo
NFI	Fator de transcrição
OCT-1 (OCT)	<i>Octamer-binding transcription factor 1</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PA	Poliadenilação
PAE	Poliadenilação viral precoce
PAL	Poliadenilação viral tardia
PB	Pares de base
PNI	Programa Nacional de Imunização
RNA	Ácido ribonucleico
SCIELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
TFs	Fatores de transcrição celulares
URR	Reguladora <i>upstream</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Vírus do Papiloma Humano (HPV)	20
Figura 2 - Representação do epitélio escamoso estratificado infectado pelo HPV e o ciclo de vida do vírus	26
Figura 3 - Representação esquemática da coleta na citologia, método convencional	31

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	18
2.1 Objetivo geral	18
2.2 Objetivos específicos.....	18
3 METODOLOGIA.....	19
4 DESENVOLVIMENTO – REVISÃO DE LITERATURA	20
4.1 Características gerais do Vírus do Papiloma Humano (HPV).....	20
4.2 Ciclo do vírus HPV	22
4.3 HPV e fatores de risco no câncer de colo uterino	26
4.4 Transmissão do HPV	28
4.5 Diagnóstico do HPV.....	28
4.5.1 Diagnóstico clínico.....	29
4.5.2 Diagnóstico Laboratorial.....	30
4.6 Prevenção e controle – cobertura vacinal no Brasil	33
4.7 Desafios e perspectivas da vacinação contra o HPV	35
5 CONCLUSÃO.....	38
REFERÊNCIAS	40
ANEXOS	46

1 INTRODUÇÃO

O vírus do Papiloma Humano (HPV) é um agente infeccioso pertencente ao gênero Papillomaviridae, caracterizado pelo DNA circular, sem envelope e de dupla hélice, com uma estrutura microscópica de aproximadamente 55 nm de diâmetro (Luvisaro, 2018). Sua interação com o organismo humano pode resultar em uma variedade de sintomas clínicos, que vão desde verrugas cutâneas benignas até lesões anogenitais com potencial maligno (Luria; Cardoza-Favarato, 2023).

O HPV é categorizado em tipos de risco distintos, sendo classificados como de baixo ou alto risco para o desenvolvimento de câncer. Dentre os doze tipos identificados como de alto risco, há uma maior probabilidade de persistência e associação com lesões pré-cancerígenas. Especificamente, os tipos 16 e 18 são notórios por serem responsáveis pela grande maioria dos casos de cânceres cervical em escala global, além de contribuírem significativamente para outros tipos de câncer, como os de ânus, vagina e vulva (Soheili et al., 2021; Brasil, 2014).

As associações entre HPV de alto risco (HR) e vários tipos de cânceres são amplamente reconhecidas, não apenas com os tipos mais comuns, como o HPV-HR 16 e 18, mas também com tipos menos prevalentes. Os genótipos de baixo risco geralmente resultam em verrugas genitais e papiloma do trato respiratório, enquanto os genótipos de alto risco estão associados à transformação maligna das células, como nos casos de câncer orofaríngeo e anogenital (Milano et al., 2023).

Globalmente, em 2019, o HPV foi responsável por cerca de 620 mil novos casos de cânceres em mulheres e 70 mil em homens. Em 2022, o câncer cervical foi a quarta principal causa de câncer e mortes por câncer entre as mulheres, com aproximadamente 660 mil novos casos e 350 mil mortes em todo o mundo. É importante destacar que mais de 90% dos cânceres relacionados ao HPV em mulheres são do tipo cervical (Organização Mundial da Saúde – OMS, 2024).

No Brasil, excluindo os tumores de pele não melanoma, o câncer de colo do útero se posiciona como o terceiro tipo mais prevalente entre as mulheres. No ano de 2022, estima-se que tenham surgido 16.710 novos casos, o que representa um risco de 15,38 casos para cada 100 mil mulheres. Além disso, a taxa de mortalidade decorrente do câncer de colo do útero no Brasil, ajustada pela população mundial, foi registrada em 4,60 óbitos para cada 100 mil mulheres em 2020 (INCA, 2020).

A transmissão é amplamente associada a atividades sexual, vinculada a alta incidência de verrugas anogenitais e câncer cervical. Entretanto, há indícios de não ser uma via de transmissão exclusiva, pois o vírus foi detectado na mucosa oral de bebês, leite materno, líquido amniótico. A transmissão vertical durante a gravidez e no parto é possível, embora o mecanismo exato ainda não seja compreendido (Milano et al., 2023).

O câncer de colo do útero tem gerado consideráveis repercussões no Brasil, acarretando desafios não apenas em termos de saúde pública, mas também socioeconômicos. A escassez de acesso aos exames preventivos, como o Papanicolau, juntamente com a baixa adesão à vacinação contra o HPV, são fatores que agravam ainda mais esse cenário alarmante; é fundamental implementar políticas de saúde que promovam a ampliação do acesso a esses recursos preventivos, além de campanhas educativas para conscientização e incentivo à vacinação e realização dos exames de rotina. A mobilização de esforços em todas as esferas da sociedade é fundamental para mitigar os impactos devastadores do câncer cervical no país (Araújo et al., 2021).

O diagnóstico do HPV apresenta desafios consideráveis, uma vez que muitos portadores são assintomáticos e podem transmitir o vírus inadvertidamente. Assim, é de suma importância a realização de exames como colposcopia e peniscopia para detectar precocemente quaisquer anormalidades por meio da citologia. Atualmente, estão sendo conduzidas pesquisas com o intuito de aprimorar os métodos de diagnóstico, incluindo a implementação do teste primário de HPV (Medrado, Santos e Moraes Filho, 2017; Bennett et al., 2019).

A citologia em meio líquido é uma técnica moderna utilizada na triagem do câncer de colo do útero e na detecção de infecções pelo papilomavírus humano (HPV), oferecendo vantagens significativas em relação ao método convencional de Papanicolau. Durante a coleta, células do colo uterino são obtidas com uma escova específica e imersas em um frasco contendo meio líquido conservante, o que permite preservar a amostra e remover contaminantes, como muco e sangue. No laboratório, a amostra é processada e analisada ao microscópio para identificar alterações celulares sugestivas de lesões pré-cancerígenas ou câncer. O mesmo material pode ser utilizado para testes moleculares, como a captura híbrida

ou PCR, para detecção do DNA do HPV, facilitando a identificação de tipos de vírus de alto risco associados ao desenvolvimento do câncer cervical. Essa técnica aumenta a sensibilidade e a precisão diagnóstica, reduzindo a ocorrência de resultados insatisfatórios e permitindo uma abordagem mais eficaz na prevenção e no diagnóstico precoce de doenças cervicais (Brasil, 2024d).

A captura híbrida é uma técnica de biologia molecular amplamente utilizada para a detecção de infecções (HPV, especialmente os tipos de alto risco associados ao câncer de colo do útero). O método baseia-se na hibridização de ácidos nucleicos, onde o DNA do HPV presente na amostra se liga a sondas específicas, formando complexos que são posteriormente capturados por anticorpos em uma placa de microtitulação. A detecção é feita através de uma reação luminosa que indica a presença do DNA viral, permitindo quantificar e identificar o tipo de HPV presente. Diferente de outros métodos, como o PCR, a captura híbrida é mais rápida e tem a vantagem de detectar uma ampla gama de genótipos de HPV, sendo uma ferramenta valiosa para o rastreamento e diagnóstico precoce de infecções que podem evoluir para lesões pré-cancerígenas e câncer cervical (Adorno *et al.*, 2020).

A prevenção do HPV, fundamental para mitigar o risco de infecção e câncer cervical, engloba diversas estratégias. Isso inclui a vacinação durante a adolescência, a promoção de uma educação sexual abrangente que destaque a importância do uso de preservativos e a realização regular de exames de rastreamento, como o Papanicolau e o teste primário de HPV, para identificar precocemente lesões pré-cancerosas e permitir um tratamento oportuno. Ao combinar essas medidas é possível reduzir significativamente a incidência do HPV e suas consequências na saúde (Araujo, Souza e Tenorio, 2021; Brasil, 2024).

A vacinação é uma estratégia crucial na prevenção do HPV. Nos Estados Unidos, a imunização contra o HPV foi introduzida em 2006 e até meados de 2019, já estava incorporada aos programas de vacinação de 40 países e territórios nas Américas. Em 2020, a vacina mais comum era a quadrivalente, recomendada para meninas e mulheres entre 9 e 45 anos e para meninos e homens entre 9 e 26 anos, conferindo proteção contra os tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV. No Brasil, a vacina quadrivalente contra o HPV foi incluída gratuitamente no Programa Nacional de Imunização – PNI em 2014. A sua incorporação no calendário vacinal ocorreu progressivamente: inicialmente para meninas de 11 a 13 anos em 2014, posteriormente para meninas de 9 a 11 anos em 2015 e finalmente para meninas de 14 anos em 2017. Naquele ano, o foco principal era vacinar meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos (Moura, Codeço e Luz, 2021).

A maioria das infecções por HPV não evoluem para lesões externas e permanecem assintomáticas, sendo eventualmente eliminadas imunologicamente. A primeira vacina contra o HPV está disponível desde 2006. Até à data, existem três tipos de vacinas disponíveis contra o HPV e têm sido progressivamente introduzidas em muitos programas nacionais de vacinação. Infelizmente, porém, vários estudos e agências internacionais relataram que tanto a introdução da vacina como a cobertura alcançada ainda não alcançam a cobertura adequada (Milano et al., 2023).

A diminuição da cobertura vacinal contra o HPV nos últimos anos emerge como uma preocupação significativa para a saúde pública no Brasil, representando uma ameaça iminente para milhões de jovens. Tal declínio pode desencadear um aumento na incidência de infecções por HPV e, conseqüentemente, resultar em um maior número de casos de câncer que poderiam ser prevenidos no futuro. É crucial implementar medidas urgentes para reverter essa tendência e garantir que a vacinação contra o HPV alcance amplamente a população-alvo, visando proteger a saúde e o bem-estar das gerações presentes e futuras (Brasil, 2023).

A prevenção primária, através da vacina, não substitui a prevenção secundária. A prevenção primária se concentra em evitar que a doença ocorra, enquanto a prevenção secundária visa detectar e tratar a doença em estágios iniciais, impedindo sua progressão e complicações. Por outro lado, a prevenção secundária inclui o rastreamento regular através de exames como o Papanicolau, que detectam alterações pré-cancerosas ou cancerosas no colo do útero em estágios iniciais, permitindo intervenção precoce e tratamento eficaz. Ambas as abordagens são complementares e essenciais para reduzir a incidência e mortalidade do câncer do colo do útero (OMS, 2020).

O rastreio do câncer de colo do útero (CCU) é feito principalmente através do teste de Papanicolau, um exame preventivo que consiste na coleta de células da superfície do colo uterino para análise citológica. Durante o procedimento, realizado por um profissional de saúde, uma espátula ou escova especial é utilizada para raspar suavemente a região do colo do útero, removendo células que serão transferidas para uma lâmina de vidro e coradas para avaliação microscópica. O teste permite identificar alterações celulares precoces, como displasias e outras lesões pré-cancerígenas, além de detectar sinais de infecções por agentes como o Papilomavírus Humano (HPV), que está associado ao desenvolvimento de neoplasias. O rastreio periódico por meio do Papanicolau é fundamental para a detecção precoce e o tratamento de alterações celulares, reduzindo significativamente a incidência e a mortalidade por câncer cervical (Santos, Sousa e Figueiredo, 2023).

A OMS, recomenda o rastreio do câncer do colo do útero a partir dos 30 anos de idade. O acesso desigual ao rastreio é uma das principais razões para as disparidades dramáticas na incidência e mortalidade do cancro do colo do útero entre países de baixo e alto rendimento. Em 2020, com o objetivo de reduzir a circulação do HPV, a OMS lançou a estratégia global para iniciativa acelerar a eliminação do cancro do colo do útero como Problema de Saúde Pública, a ser alcançada até 2030, que inclui a intensificação da vacinação, do rastreio e do tratamento de mulheres com cancro do colo do útero (OMS, 2020).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever sobre as características gerais do HPV, formas de transmissão, patologias associadas, métodos de diagnóstico e estratégias de prevenção, com foco na vacinação e seu impacto na redução do câncer de colo do útero.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar os principais tipos de HPV e descrever seu ciclo de vida no organismo humano;
- Avaliar os fatores de risco específicos que contribuem para a progressão do HPV ao câncer de colo uterino;
- Detalhar os métodos de transmissão do HPV e os procedimentos laboratoriais utilizados para diagnóstico;
- Examinar estratégias de prevenção e controle, com ênfase na educação em saúde e na conscientização pública;
- Analisar os avanços, os desafios e os impactos da vacinação contra o HPV em diferentes populações.

3 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica, do tipo narrativa descritiva. Esta metodologia tem como objetivo analisar e sintetizar informações provenientes de fontes bibliográficas relevantes e atualizadas sobre um determinado tema. A revisão bibliográfica permite a compilação e a análise crítica de estudos anteriores, oferecendo uma visão abrangente do estado atual do conhecimento sobre o tema em questão.

Foi realizada uma busca eletrônica da literatura nas bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), MEDLINE, PubMed. Os descritores utilizados para o levantamento bibliográfico foram: papilomavírus humano; neoplasias do colo do útero; prevenção de câncer de colo uterino e seus respectivos equivalentes em inglês: *human papillomavirus; cervical neoplasms; cervical cancer prevention*.

Com essa abordagem foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos originais publicados e inseridos nos bancos de dados mencionados nos últimos 20 anos; artigos publicados em português, inglês e espanhol, bem como livros e sites (ANVISA, Ministério da Saúde e *World Health Organization*).

Ainda sobre os critérios de inclusão, foram utilizados trabalhos que abordam diretamente o assunto, dentro do tempo limite estabelecido e trabalhos completos e disponíveis gratuitamente.

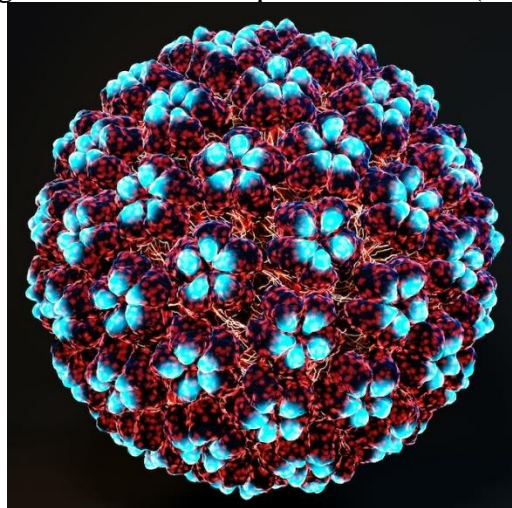
A revisão foi realizada no período de fevereiro a novembro de 2024.

4 DESENVOLVIMENTO – REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Características gerais do Vírus do Papiloma Humano (HPV)

O HPV é um vírus pequeno, sem envelope, de ácido desoxirribonucleico (DNA) que infecta células da pele ou da mucosa. O genoma viral circular de fita dupla tem aproximadamente 8 kb de comprimento. O genoma codifica 6 proteínas iniciais responsáveis pela replicação do vírus e 2 proteínas tardias, L1 e L2, que são as proteínas estruturais virais (Organização Mundial da Saúde – OMS, 2024).

Figura 1 - Vírus do Papiloma Humano (HPV)



Fonte: Karita, 2022.

Todos os genomas de papilomavírus podem ser separados por dois sinais de poliadenilação (pA), viral precoce (pAE) e viral tardio (pAL), em três regiões distintas: uma região reguladora upstream (URR), uma região de genes precoces (E) e uma região de genes

tardios (L). A região URR não codifica nenhuma proteína e também é conhecida como região de controle longo (LCR). O tamanho da URR varia entre os papilomavírus, sendo 853 pb no HPV16 e 825 pb no HPV18. A URR do HPV contém os sítios de ligação para as proteínas virais E1 e E2 para iniciar a replicação do HPV e vários fatores de transcrição celulares, incluindo NFI, Oct-1 (OCT), AP-1, TEF-1 (TF1) e SP1 para o início da transcrição. A URR também contém uma origem de replicação (Ori) que é crucial para a replicação do papilomavírus. É altamente homóloga às sequências conservadas de replicação autônoma de mamíferos (ACS). Cada genoma de papilomavírus contém uma única Ori responsável pela replicação do DNA viral (Yu, Majerciak, Zheng, 2023).

O advento da clonagem molecular dos genomas do HPV no início da década de 1980 proporcionou a primeira oportunidade para estudar genes virais individuais. No entanto, foi somente no final da década de 1990 que surgiram as primeiras tentativas de genética viral. A disponibilidade de sequências genômicas completas e parciais de uma ampla variedade de tipos de HPV permitiu o estabelecimento de uma nova estrutura taxonômica e ofereceu uma oportunidade para estudar a coevolução dos papilomavírus com seus hospedeiros primatas. Evidências iniciais indicam que os tipos de HPV, conforme definidos pelo sequenciamento de DNA, também permanecem distintos do ponto de vista sorológico (Ribeiro *et al.*, 2018).

Os papilomavírus humanos (HPVs) demonstram um tropismo específico pelo epitélio escamoso estratificado, seja mucoso ou cutâneo, com predileção por células mitoticamente ativas da camada basal, acessadas através de microlesões teciduais. Após a infecção, o genoma viral é estabelecido como epissoma no núcleo das células basais, onde ocorre a expressão de proteínas precoces essenciais para a replicação do DNA viral. À medida que as células infectadas progridem através do processo de diferenciação epitelial, observa-se uma modulação no padrão de expressão gênica viral. Nas camadas mais superficiais do epitélio, onde as células apresentam maior grau de diferenciação, ocorre a expressão dos genes tardios, culminando na produção e liberação de novos vírions. A regulação desse ciclo viral, sincronizado com o programa de diferenciação epitelial, é orquestrada, em grande parte, pela interação dinâmica entre fatores de transcrição celulares (TFs) expressos diferencialmente ao longo das camadas epiteliais e a região reguladora upstream (URR) do genoma viral, também conhecida como região de controle longo (LCR) (Ribeiro, Caodaglio, Sichero, 2018).

4.2 Ciclo do vírus HPV

A infecção pelo HPV começa quando os vírus invadem áreas danificadas do epitélio cervical e infectam células na camada basal. Inicialmente, as partículas virais se ligam ao proteoglicano de sulfato de heparina na superfície celular e então são transferidas para o receptor de integrina $\alpha 6\beta 4$ expresso em queratinócitos. Esses queratinócitos se movem através da membrana basal durante o processo de cicatrização da ferida, entrando nas células basais. O capsídeo se desintegra, e o genoma, ligado a parte da proteína L1 e à proteína L2 completa, entra na rede trans-Golgi e no aparelho de Golgi, saindo desses compartimentos para atingir o núcleo dentro das vesículas, estabelecendo-se como epissomos em um baixo número de cópias (Kirk e Graham, 2024; Harwood, 2023).

O ciclo do HPV de alto risco e de baixo risco apresenta algumas diferenças fundamentais. Embora ambos comecem da mesma maneira, com a entrada do vírus nas células basais do epitélio após a ligação aos receptores celulares, os tipos de alto risco tendem a integrar seu DNA no genoma da célula hospedeira com mais frequência, o que leva à expressão desregulada das proteínas virais E6 e E7. Essas proteínas inativam importantes mecanismos de defesa celular, como os supressores tumorais p53 e Rb, favorecendo a proliferação descontrolada de células e aumentando o risco de transformação maligna. Já nos tipos de baixo risco, o DNA viral normalmente não se integra ao DNA da célula hospedeira, permanecendo na forma epissomal, o que resulta em infecções autolimitadas, sem a progressão para câncer (Magalhães *et al.*, 2020; Okunade, 2020).

O ciclo do HPV inclui três fases: manutenção, estabelecimento e amplificação vegetativa. Durante a fase de manutenção, a célula infectada duplica seu DNA junto com o DNA viral antes de se dividir, passando uma cópia do genoma viral para as células-filhas e mantendo o número de cópias do genoma por célula constante (Cosper *et al.*, 2021). A fase de estabelecimento começa quando a célula-filha se desprende da camada basal do epitélio em diferenciação, o que desencadeia a transcrição dos genes virais iniciais. A célula então separa o ciclo celular da diferenciação e replica o DNA viral independentemente de seu DNA. Esse processo aumenta o número de células infectadas e as cópias do genoma viral por célula, atingindo de 10 a 200 cópias nas camadas parabasais. Esse número aumenta à medida que as células se movem para camadas intermediárias (Graham, 2017; Bienkowska-Haba, 2023).

Na fase de amplificação vegetativa, a replicação do DNA viral ocorre em células infectadas nas camadas superiores do epitélio que atingiram um nível avançado de diferenciação. Essas células param na fase G2, expressando os genes virais E1, E2, E5, E6 e E7, e começam a expressar o gene E4. O produto E4 acelera a replicação do DNA viral, que então se amplifica com sucesso, atingindo milhares de cópias por célula (Kijatani, Schwartz, 2022). Células terminalmente diferenciadas com alta expressão de E4 saem do ciclo celular e param de se dividir. Um subconjunto de células que expressam E4 começa a expressar os genes tardios L1 e L2, codificando as proteínas primárias e secundárias do capsídeo viral. Isso inicia o empacotamento de cópias do genoma viral, resultando na primeira formação do vírion por meio de um mecanismo regulado por E4, que auxilia na montagem de partículas e na liberação de vírions. Na camada superficial do epitélio, os vírions são liberados junto com as células descamadas (Moody, 2017).

Em condições normais, as células epiteliais estratificadas param de se dividir e saem do ciclo celular à medida que se separam da membrana basal e começam a se diferenciar. No entanto, a infecção por HPV subverte esse mecanismo, desconectando o ciclo celular da diferenciação. Essa desconexão é crucial para o vírus, que requer DNA polimerase e fatores de replicação produzidos apenas em células mitoticamente ativas. As interações entre as oncoproteínas virais E5, E6, E7 e proteínas reguladoras celulares parecem desempenhar um papel fundamental (Moody, 2017).

Na camada basal do epitélio infectado, os genomas do HPV se replicam em sincronia com a replicação do DNA cromossômico do hospedeiro durante a fase S do ciclo celular. Os genomas recém-replicados se distribuem uniformemente entre as duas células-filhas na divisão (Moody, 2017). Uma célula-filha permanece na camada basal para produzir novas células, enquanto a outra migra para as camadas suprabasais para se diferenciar. À medida que as células infectadas se movem em direção à superfície do epitélio, elas desencadeiam a replicação do genoma viral, mudando para um modo mais produtivo. Essa mudança coincide com um aumento na expressão dos genes E1, E2, E5, E6 e E7, levando à amplificação vegetativa do genoma viral, que atinge milhares de cópias por célula. Essa transcrição aprimorada de genes virais e ativação do promotor tardio culmina na transcrição de genes tardios e na produção de proteínas do capsídeo viral (Burley, Roberts e Parish, 2020).

O ciclo replicativo do HPV permite que o vírus estabeleça uma infecção persistente e de longa duração em epitélios estratificados. O vírus mantém seu DNA na forma de episomos extracromossômicos em pequenas quantidades nas células da camada basal do epitélio, onde ocorrem as lesões. Na fase de amplificação vegetativa, o HPV multiplica

significativamente seus genomas apenas nas células epiteliais diferenciadas da superfície, interrompendo o ciclo celular na fase G2. Durante todo o ciclo produtivo, o HPV consegue neutralizar as defesas antivirais do hospedeiro, manipular o controle da proliferação e diferenciação celular e interferir nas vias de reparo de danos ao DNA (Della Fera, 2021; Studstill, 2023).

Embora os pesquisadores considerem o E4 como um gene inicial, sua transcrição pelas células ocorre apenas nas camadas intermediárias e superiores do epitélio, onde os níveis de diferenciação são mais elevados. Consequentemente, a presença do produto E1^{E4} é detectada apenas em células infectadas que estão avançando para a fase de amplificação vegetativa do ciclo de replicação viral, aproximando-se do final da infecção. A proteína E4 desempenha um papel essencial na síntese do DNA viral, assegurando um aumento expressivo no número de cópias do genoma em cada célula infectada. A alta expressão de E4 nos estágios finais do ciclo de replicação viral sugere sua participação adicional na montagem e liberação dos vírions (Moody, 2017).

O sistema imunológico pode facilmente identificar as proteínas do capsídeo devido à sua alta imunogenicidade. Por essa razão, o vírus retarda a expressão dessas proteínas até que as células infectadas alcancem as camadas superiores do epitélio, onde a resposta imunológica é menos eficiente. A produção dessas proteínas tardias, responsáveis pela formação do capsídeo viral e reguladas pelo promotor tardio, ocorre exclusivamente em células que passaram pela diferenciação terminal. Nessas células, as partículas virais são montadas e liberadas juntamente com as células mortas na superfície do epitélio (Moody, 2017).

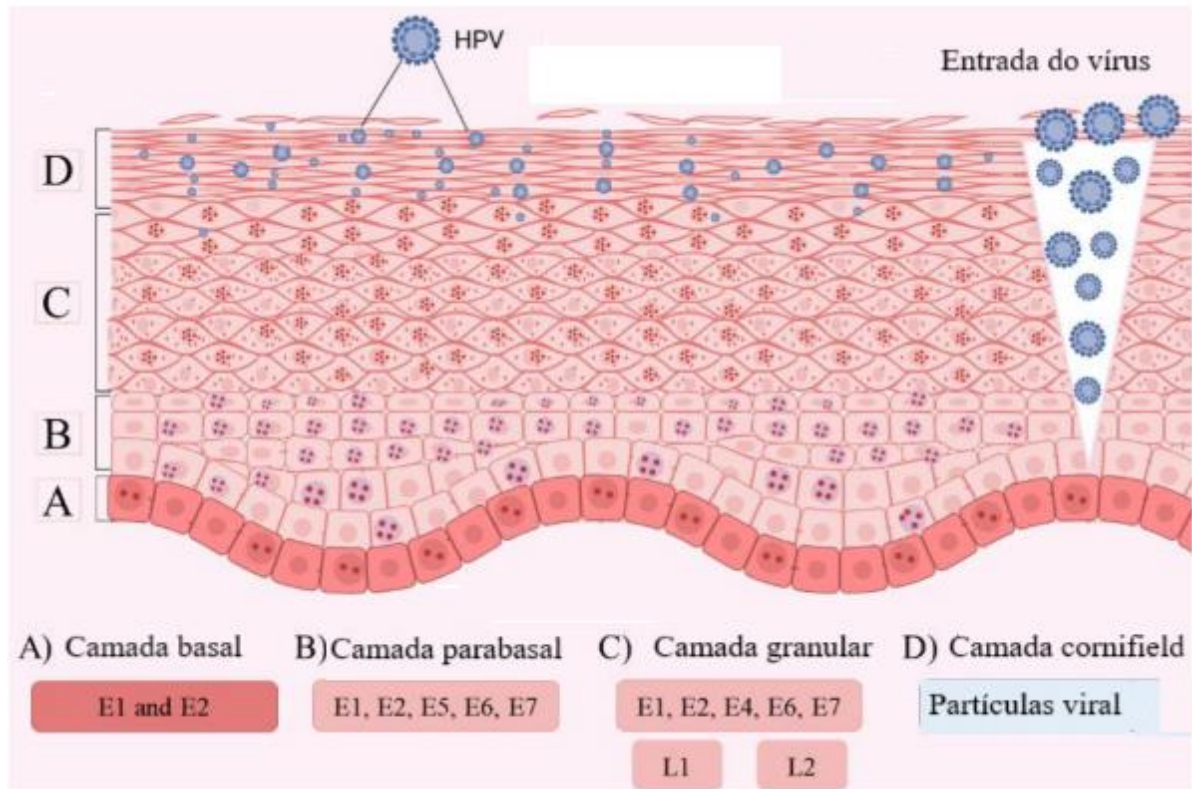
Os HPVs de alto risco conseguem promover a entrada e a proliferação do ciclo celular nas camadas basal e parabasal do epitélio de maneira mais eficaz. Isso se deve, em parte, às diferentes capacidades das proteínas E6 de alto e baixo risco em modular as funções da proteína p53 e de proteínas que contêm o domínio PDZ. A interação diferenciada das proteínas E7 de ambos os grupos com os membros da família de proteínas do retinoblastoma representa outra distinção importante no comportamento dos HPVs de alto risco (Carvalho et al., 2021; Tomita, Huibregtse, Matouschek, 2020).

A Figura 2 representa o epitélio escamoso estratificado infectado pelo HPV e o ciclo de vida do vírus em suas diferentes camadas. Na camada basal (A), composta por células-tronco responsáveis pela renovação do epitélio, o HPV inicia sua infecção e estabelece a fase de manutenção. Nessas células, que são indiferenciadas, os genes virais E1 e E2 são expressos, e o DNA viral é duplicado em sincronia com o DNA da célula hospedeira. Durante a divisão celular, uma cópia do genoma viral é transferida para as células-filhas, mantendo

constante o número de cópias do vírus por célula. Na camada parabasal (B), formada por células-filhas que se desprendem da camada basal e iniciam o processo de diferenciação, ocorre a fase de estabelecimento da infecção. Nessas células, que expressam os genes virais E1, E2, E5, E6 e E7, a diferenciação ocorre ao mesmo tempo em que as células se dividem. No entanto, há uma desconexão entre a diferenciação e o ciclo celular, resultando em uma perda de sincronia na duplicação do DNA viral em relação ao DNA celular. Esse desaceleramento da diferenciação permite que o número de cópias do vírus por célula e o número de células infectadas aumentem simultaneamente (Azevedo, Lopes e Carvalho, 2024).

Na camada granular (C), que corresponde às camadas superiores do epitélio, ocorre a amplificação vegetativa do genoma viral. Essa camada é composta por células nos estágios finais de diferenciação, que estão bloqueadas na fase G2 do ciclo celular e expressam os genes virais E1, E2, E5, E6 e E7. Nessas células, inicia-se a expressão do gene E4, cujo produto contribui para a amplificação bem-sucedida do DNA viral, que atinge milhares de cópias por célula. As células terminalmente diferenciadas, com alta expressão de E4, saem do ciclo celular e param de se dividir. Um subconjunto dessas células inicia a expressão dos genes L1 e L2, que codificam as principais proteínas do capsídeo viral, e começa a empacotar as cópias do genoma viral para formar vírus completos, através de um mecanismo regulado por E4, que facilita a montagem das partículas e a liberação dos vírus. A camada córnea (D), que forma a superfície do epitélio, é composta por células que acumulam muitas partículas virais. Essas partículas são liberadas juntamente com as células descamadas (Azevedo, Lopes e Carvalho, 2024).

Figura 2 - Representação do epitélio escamoso estratificado infectado pelo HPV e o ciclo de vida do vírus



Fonte: Azevedo, Lopes e Carvalho, 2024, p. 346.

4.3 HPV e fatores de risco no câncer de colo uterino

Diversos fatores de risco estão associados à maior vulnerabilidade à infecção persistente pelo HPV e à progressão para o câncer de colo do útero. Entre os principais, estão o início precoce da atividade sexual, a multiplicidade de parceiros sexuais, o tabagismo e o comprometimento do sistema imunológico, como em pacientes portadores de HIV. Além disso, o uso prolongado de contraceptivos orais e o histórico de doenças sexualmente transmissíveis também são fatores que podem potencializar o risco. A combinação desses fatores aumenta significativamente a probabilidade de a infecção pelo HPV evoluir para lesões malignas (Silva *et al.*, 2023; Silvério *et al.*, 2022; Lima *et al.*, 2024).

O estudo de Silva *et al.* (2023) teve como objetivo identificar os principais fatores de risco associados ao HPV no câncer de colo uterino no Brasil e analisar a relação entre a infecção pelo HPV e o desenvolvimento de neoplasia cervical. Utilizando uma revisão

integrativa, os autores analisaram estudos de 2009 a 2022 e destacaram fatores como tabagismo, doenças sexualmente transmissíveis (como HIV e clamídia), uso de anticoncepcional hormonal, múltiplos parceiros sexuais e o início precoce da atividade sexual como fatores de risco significativos. O estudo concluiu que existe uma associação direta entre a infecção pelo HPV e o desenvolvimento de câncer cervical, e que a persistência da infecção, a carga viral e outros fatores coadjuvantes desempenham papéis cruciais na progressão da neoplasia. Esses achados reforçam a importância de considerar não apenas a infecção pelo HPV, mas também os fatores comportamentais e biológicos na prevenção e controle do câncer de colo do útero.

Silvério *et al.* (2022) realizaram uma revisão narrativa da literatura sobre a infecção causada pelo HPV. O estudo ressaltou que, embora existam mais de 100 tipos de HPV, apenas 40 infectam o trato genital, sendo os tipos 16 e 18 os mais oncogênicos, com maior potencial para o desenvolvimento de câncer de colo uterino. Globalmente, o câncer de colo de útero é o terceiro mais prevalente entre as mulheres, com a região Norte do Brasil sendo a mais afetada. O diagnóstico dessa neoplasia pode ser realizado por exames histológicos, como colposcopia, curetagem endocervical e biópsia de cone, enquanto exames de imagem são utilizados para o estadiamento da metástase.

Lima *et al.* (2024) investigaram o HPV, destacando sua grande variabilidade genética. Entre esses, alguns são fortemente associados ao câncer de colo de útero, que é o terceiro tipo de câncer mais frequente entre as mulheres. A pesquisa teve como objetivo descrever a estrutura viral, as classificações, as doenças associadas, bem como as formas de detecção e prevenção. As mutações nos genes E6 e E7 são apontadas como fatores que desregulam o controle celular, contribuindo para o desenvolvimento da neoplasia cervical. A pesquisa também destacou a importância do exame Papanicolau, disponível no SUS, como um método eficaz para observar alterações celulares causadas pelo HPV. Além disso, testes moleculares para a detecção do DNA viral e vacinas profiláticas têm sido desenvolvidos para prevenir a infecção.

Lima, Gregorio e Gasparin (2024), concluíram que existe uma clara associação entre as infecções pelo HPV e o câncer de colo do útero, enfatizando a importância da detecção precoce e da assistência médica para melhorar o prognóstico dessa neoplasia. O estudo reforça a necessidade de pesquisas contínuas para ampliar o entendimento sobre o HPV e suas implicações para a saúde pública.

4.4 Transmissão do HPV

A transmissão do HPV ocorre principalmente por meio do contato direto com a pele ou mucosa infectada, sendo a via sexual a forma mais comum de contágio. Esse tipo de transmissão inclui o contato oral-genital, genital-genital ou manual-genital, podendo ocorrer mesmo sem a penetração vaginal ou anal. Devido à alta capacidade de contágio do vírus, qualquer interação íntima que envolva áreas mucosas ou pele contaminada pode resultar na transmissão, tornando o uso de métodos preventivos, como preservativos, uma medida importante, embora não completamente eficaz, uma vez que o contato com áreas não cobertas pode ocorrer (INCA, 2022).

Além da transmissão sexual, o HPV pode ser transmitido durante o parto, quando a mãe infectada transmite o vírus ao recém-nascido, uma condição conhecida como transmissão vertical. Embora muitas preocupações girem em torno da possível contaminação através de objetos de uso comum, como vasos sanitários, piscinas, toalhas ou roupas íntimas, não há comprovação científica que suporte a transmissão por essas vias. Isso reforça a ideia de que o contato direto com a pele ou mucosa infectada é a principal forma de disseminação do vírus (INCA, 2022).

4.5 Diagnóstico do HPV

O diagnóstico da infecção por HPV e suas manifestações clínicas é realizado por meio de diferentes abordagens, que incluem tanto avaliações clínicas quanto laboratoriais. As estratégias diagnósticas variam de acordo com o tipo de lesão e o estado clínico do paciente, sendo essenciais para a detecção precoce e tratamento adequado das lesões, principalmente as precursoras do câncer de colo do útero. Os métodos clínicos e laboratoriais se complementam, garantindo uma avaliação completa da extensão da infecção e das suas possíveis complicações (Morris, 2023).

4.5.1 Diagnóstico clínico

O diagnóstico das verrugas anogenitais é, em grande parte, baseado na avaliação clínica. A realização de biópsia é indicada em situações em que há dúvida diagnóstica, como suspeita de lesões neoplásicas ou atípicas, assim como em pacientes imunocomprometidos que apresentam lesões extensas ou resistentes aos tratamentos. Para as mulheres, é fundamental um exame ginecológico completo, que inclua a citologia cervical para o rastreamento de câncer de colo uterino. Caso sejam detectadas alterações citológicas, a colposcopia, seguida de biópsia, torna-se necessária. Em relação às lesões anais, é recomendado um exame proctológico detalhado, com anoscopia e toque retal, e, em alguns casos, pode ser necessária uma anoscopia de alta resolução. Embora a citologia anal não seja um exame de rotina, ela é indicada para grupos de maior risco, como homens que fazem sexo com homens, devido ao aumento do risco de câncer anorretal (Carvalho *et al.*, 2021).

Em muitos casos, a infecção pelo HPV pode ser assintomática, especialmente nas fases iniciais. No entanto, alguns pacientes podem apresentar sintomas que são fundamentais para o diagnóstico clínico. A presença de secreção vaginal ou anal, por exemplo, pode indicar lesões neoplásicas ou infecções concomitantes, sendo que, em situações mais avançadas, essa secreção pode ter odor fétido e ser persistente. O sangramento é outro sinal clínico relevante, ocorrendo de forma espontânea ou mais frequentemente durante e após a relação sexual, o que é conhecido como sangramento pós-coital. Sangramentos irregulares, fora do período menstrual, também merecem atenção, pois podem indicar a presença de lesões cervicais de alto grau ou até mesmo malignas (Quinlan, 2021).

A dor pélvica e o desconforto durante a relação sexual (dispareunia) também são sintomas possíveis no HPV, especialmente quando há lesões extensas ou infiltração profunda. A avaliação da história familiar é um aspecto importante a ser considerado, uma vez que antecedentes de câncer cervical em parentes próximos podem indicar uma predisposição genética para o desenvolvimento de neoplasias associadas ao HPV (Brasil, 2013).

Durante o exame ginecológico, o aspecto visual do colo do útero é essencial para o diagnóstico. O médico pode identificar alterações como lesões ulceradas, friabilidade (tecido que sangra facilmente ao toque) e áreas com coloração anormal. Em casos mais avançados, pode haver a presença de massas que ocupam o canal vaginal. Mesmo quando o paciente não apresenta sintomas aparentes, a infecção pelo HPV de alto risco pode ser detectada

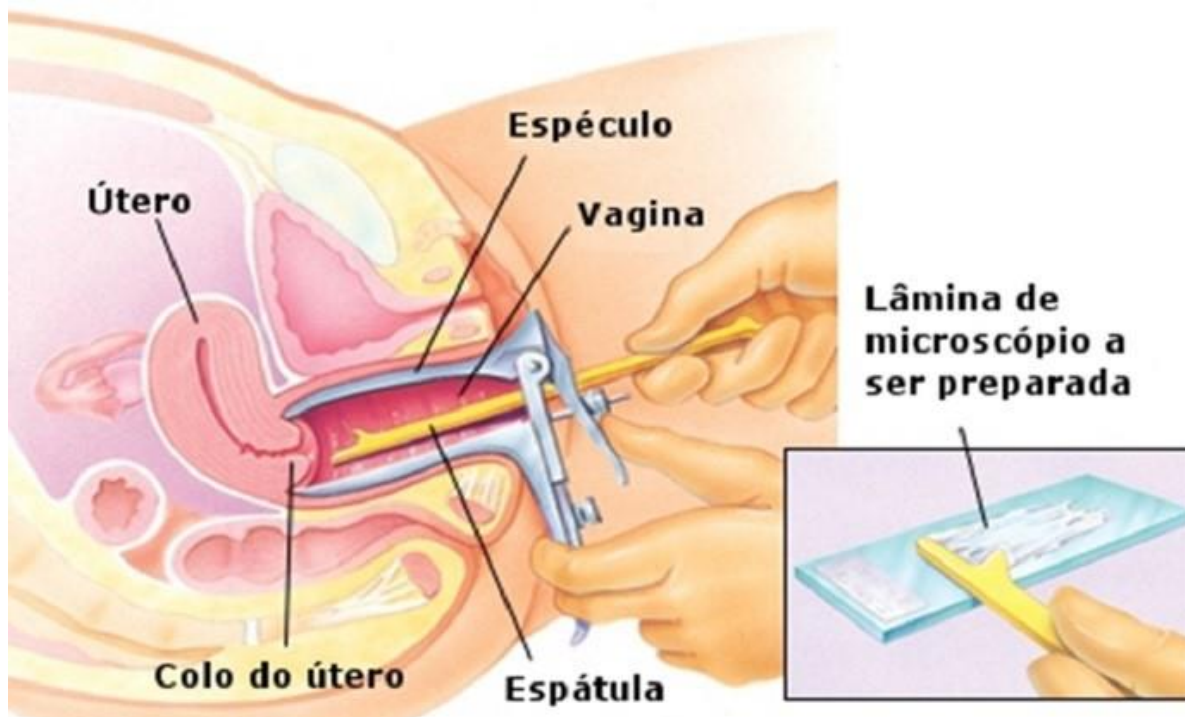
através do rastreamento citológico (Papanicolau) ou testes de DNA para HPV, que são essenciais para identificar lesões precursoras de câncer (Brasil, 2024b).

Em casos em que as lesões não são visíveis a olho nu ou há necessidade de confirmação, exames complementares, como a biópsia, são fundamentais. A combinação desses métodos permite uma avaliação mais detalhada e precisa, essencial para o tratamento correto das lesões anogenitais e cervicais (Carvalho *et al.*, 2021; Quinlan, 2021).

4.5.2 Diagnóstico Laboratorial

No Brasil, o exame de Papanicolau ainda é o principal método de rastreamento para o câncer de colo do útero, apesar de suas limitações em termos de sensibilidade e especificidade, já que detecta alterações celulares, como displasias leves e carcinoma "in situ", na ectocérvice. No entanto, é importante observar que o teste de Papanicolau está gradualmente sendo substituído pela citologia em meio líquido em algumas unidades de saúde, especialmente em clínicas particulares. Esse método oferece vantagens significativas, como uma melhor preservação celular e menor presença de artefatos, facilitando a detecção de alterações citológicas e melhorando a sensibilidade diagnóstica (Tavares *et al.*, 2020; Levi *et al.*, 2019). Na Figura 3 está ilustrada a representação esquemática da coleta na citologia, método convencional.

Figura 3 - Representação esquemática da coleta na citologia, método convencional



Fonte: Ribeiro, Lima, Balacol (2020).

Os testes de tipagem de HPV, por sua vez, não são recomendados para o rastreamento de adolescentes assintomáticos, pois muitas infecções são transitórias e tendem a se resolver espontaneamente, evitando diagnósticos e intervenções desnecessárias. No entanto, esses testes têm um papel importante no rastreamento do câncer genital. Quanto aos exames sorológicos para HPV, sua utilização é mais comum em estudos de pesquisa e não é amplamente aplicada na prática clínica (Quinlan, 2021).

Entre as alterações celulares características do HPV, destaca-se a coilocitose, que é um achado citológico importante. Os coilocitos são células escamosas que apresentam um halo perinuclear amplo, delimitado por uma orla citoplasmática densa, conforme descrito por Koss e Durfee (1956). Essas células frequentemente contêm partículas maduras do vírus, sendo um indicador claro de infecção pelo HPV. A identificação de coilocitose no exame citológico é um marcador essencial na triagem para lesões precursoras de neoplasias cervicais.

Testes de DNA do HPV demonstram maior sensibilidade na detecção de neoplasias cervicais intraepiteliais e lesões cancerosas, embora sua especificidade seja ligeiramente inferior. No Brasil, esses testes já são utilizados em algumas unidades de saúde particulares e em programas de pesquisa, mas ainda não fazem parte da rotina de rastreamento na rede pública. Estudos indicam que a inclusão do teste de DNA poderia complementar o

Papanicolau e aumentar a detecção precoce de infecções por HPV de alto risco (Levi *et al.*, 2019).

Embora alguns países já adotem o teste de HPV como complemento ou substituto à citologia, o Brasil ainda utiliza exclusivamente o Papanicolau, com sugestões de que o teste de DNA para HPV poderia ser uma alternativa mais eficaz no futuro, apesar dos desafios de implementação. A técnica de captura híbrida, amplamente utilizada na detecção do HPV, surge como uma alternativa com alta sensibilidade e especificidade em comparação aos métodos convencionais de rastreamento. O princípio da captura híbrida envolve a hibridização de sondas de RNA com o DNA viral, seguida pela captura dos híbridos formados e sua subsequente detecção por quimioluminescência (Bhatla *et al.*, 2019). Essa técnica tem demonstrado grande eficiência na identificação de infecções por tipos de HPV de alto risco, sendo capaz de detectar 13 variantes oncogênicas em um único procedimento (Wentzensen *et al.*, 2021).

A colposcopia também desempenha um papel fundamental no diagnóstico das lesões cervicais, permitindo uma visualização ampliada do colo do útero. Durante o exame, o colposcópico auxilia na identificação de áreas anormais, como mosaico e pontilhado, indicando a necessidade de biópsia para confirmação histopatológica. A captura híbrida, embora mais utilizada em unidades particulares, é um importante exame complementar que pode confirmar a presença do vírus, especialmente em casos em que a citologia não apresenta alterações significativas (Oliveira *et al.*, 2021).

A imuno-histoquímica desempenha um papel importante no diagnóstico das lesões relacionadas ao HPV, especialmente no contexto de neoplasias. Um dos principais marcadores avaliados é a proteína p53, cuja mutação está associada ao desenvolvimento de tumores. A imuno-histoquímica para p53 é essencial para diferenciar entre lesões benignas e malignas, uma vez que a expressão anormal dessa proteína indica a perda de sua função supressora de tumor, facilitando a proliferação celular descontrolada (Wang, Zhang e Bay, 2020).

A imuno-histoquímica é uma técnica laboratorial que utiliza anticorpos específicos para identificar antígenos em amostras de tecido, permitindo a detecção e a localização precisa de proteínas de interesse nas células. Esse método baseia-se na interação altamente específica entre anticorpos e antígenos, em que um anticorpo primário se liga à proteína alvo e, em seguida, um anticorpo secundário conjugado a uma enzima ou marcador fluorescente permite a visualização do complexo, seja através de microscopia óptica ou de fluorescência. A imuno-histoquímica é amplamente utilizada em diagnóstico patológico,

especialmente na oncologia, auxiliando na identificação de marcadores tumorais e na classificação de diferentes tipos de câncer, contribuindo para um diagnóstico mais preciso e para a determinação de prognósticos e tratamentos personalizados (Santos *et al.*, 2021).

O uso combinado de exames laboratoriais, como o Papanicolau, a citologia em meio líquido, o teste de DNA, a colposcopia, a captura híbrida e a imuno-histoquímica, permite um diagnóstico mais preciso e precoce, contribuindo para a identificação de lesões pré-cancerígenas e possibilitando intervenções eficazes. A integração dessas abordagens laboratoriais nos programas de rastreamento pode potencializar os esforços de controle e prevenção do câncer de colo do útero, promovendo um impacto significativo na saúde pública (Castle *et al.*, 2023).

4.6 Prevenção e controle – cobertura vacinal no Brasil

A prevenção do HPV, essencial para diminuir o risco de infecção e câncer de colo do útero, abrange a vacinação durante a adolescência, educação sexual completa com ênfase no uso de preservativos, além de exames de rastreamento como o Papanicolau e o teste primário de HPV para a identificação precoce de lesões pré-cancerosas, possibilitando tratamento imediato. A implementação dessas estratégias de forma conjunta tem o potencial de reduzir consideravelmente a prevalência do HPV e seus impactos na saúde (Araújo, 2021; Brasil, 2024).

A vacinação profilática é uma das principais estratégias de prevenção, recomendada principalmente para adolescentes antes do início da vida sexual, momento em que a eficácia da vacina é maior. As vacinas atualmente disponíveis protegem contra os tipos mais comuns de HPV, incluindo os de alto risco oncogênico, responsáveis pela maioria dos casos de câncer associados ao vírus. Além disso, a vacinação contribui não só para a proteção individual, mas também para a redução da circulação viral na população, promovendo benefícios coletivos (Carvalho *et al.*, 2020).

No Brasil, a vacinação contra o HPV é parte fundamental das estratégias de prevenção do câncer de colo uterino e outras doenças associadas ao vírus. Existem três tipos principais de vacinas: bivalente, quadrivalente e nonovalente. A vacina bivalente protege contra os tipos 16 e 18 do HPV, responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de câncer cervical. Já a vacina quadrivalente, além dos tipos 16 e 18, também oferece proteção contra os tipos 6 e 11, que são os principais causadores de verrugas genitais. A vacina nonovalente amplia ainda

mais a cobertura, protegendo contra nove tipos de HPV, incluindo os quatro já cobertos pela quadrivalente (HPV 6, 11, 16 e 18) e mais cinco adicionais (HPV 31, 33, 45, 52 e 58), abrangendo cerca de 90% das infecções relacionadas ao câncer cervical (Brasil, 2024c).

No Programa Nacional de Imunizações (PNI), a vacina quadrivalente é a opção disponível e recomendada, sendo aplicada gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A vacinação é indicada para meninas e meninos na faixa etária de 9 a 14 anos, seguindo o esquema de dose única para essa população. Além disso, grupos especiais, como mulheres e homens vivendo com HIV, pacientes oncológicos e transplantados de órgãos sólidos ou de medula óssea, podem receber o esquema vacinal de três doses, com intervalos de 0, 2 e 6 meses. A vacina bivalente, embora ainda disponível em algumas clínicas privadas, tem sido utilizada com menor frequência, pois oferece uma proteção mais limitada em comparação com a quadrivalente e a nonavalente. Assim, a preferência pela quadrivalente no SUS se justifica pela proteção adicional contra os tipos 6 e 11 do HPV, ampliando a cobertura e o impacto preventivo (Brasil, 2023).

A educação sobre o HPV e a conscientização sobre práticas de sexo seguro, como o uso de preservativos, também desempenham um papel crucial na prevenção da transmissão. Essas ações, aliadas à vacinação, formam uma abordagem integrada e eficaz para o controle do HPV, contribuindo significativamente para a diminuição das taxas de infecção e das doenças relacionadas ao vírus (Brasil, 2024a). No Brasil, a vacina quadrivalente foi incluída no Programa Nacional de Imunizações (PNI) em 2014, sendo oferecida de forma gratuita. Inicialmente, a vacinação foi direcionada a meninas de 11 a 13 anos e, com o tempo, foi ampliada para outras faixas etárias, incluindo meninos a partir de 2017 (Moura, Codeço e Luz, 2021).

A escolha entre a vacina bivalente e a quadrivalente depende principalmente do perfil de proteção desejado e da disponibilidade. A bivalente é focada na prevenção dos tipos oncogênicos mais comuns, 16 e 18, enquanto a quadrivalente oferece a proteção adicional contra verrugas genitais. A nonavalente, por sua vez, é uma opção disponível apenas na rede privada, oferecendo a cobertura mais ampla e proteção contra os nove tipos mais associados ao câncer e verrugas genitais. Dessa forma, a utilização da vacina quadrivalente no SUS visa oferecer uma proteção mais abrangente para a população, contribuindo para a redução da incidência de câncer cervical e outras doenças associadas ao HPV (Brasil, 2019).

Conforme apontado por Luvisaro (2022), os fatores que influenciam a adesão à vacinação podem ser classificados em três principais categorias: influências contextuais, influências individuais e de grupo, e características específicas das vacinas. Esse modelo

também introduz o conceito de "hesitação vacinal", caracterizado pelo atraso ou pela recusa em aceitar a vacinação, mesmo quando os serviços de saúde estão disponíveis. Adicionalmente, fatores como a vulnerabilidade social e econômica, além das dificuldades de acesso aos serviços de saúde, contribuem para a baixa adesão dos adolescentes à vacinação. Essas barreiras dificultam o aumento da cobertura vacinal, especialmente em grupos mais vulneráveis, destacando a importância de intervenções mais eficazes e direcionadas para ampliar a conscientização e melhorar o acesso à vacinação contra o HPV (Luvisaro, 2022).

Nos últimos anos, houve uma tendência em alguns países de substituir a citologia convencional pelo teste de DNA do HPV, devido à sua maior sensibilidade na detecção de infecções por tipos de alto risco. No Brasil, o teste de DNA para HPV ainda não foi incorporado amplamente na rede pública, mas já é utilizado em algumas unidades de saúde privadas e em programas de pesquisa. A citologia em meio líquido também tem sido introduzida em clínicas particulares como alternativa ao exame de Papanicolau tradicional, oferecendo vantagens como melhor preservação das amostras e maior precisão diagnóstica.

A combinação de estratégias de vacinação, rastreamento citológico e testes complementares, como a captura híbrida e a imuno-histoquímica, permite uma abordagem mais eficaz na prevenção e no diagnóstico precoce das doenças relacionadas ao HPV. Esses esforços têm mostrado um impacto significativo na saúde pública, melhorando as taxas de detecção precoce e permitindo intervenções mais eficazes

4.7 Desafios e perspectivas da vacinação contra o HPV

Embora a vacinação contra o HPV tenha comprovada eficiência na prevenção do câncer de colo de útero, os resultados da cobertura vacinal ainda não refletiram uma redução significativa na incidência e mortalidade desse tipo de câncer. Fatores como a baixa adesão à vacinação, a falta de conscientização e a desigualdade no acesso aos serviços de saúde contribuem para que os impactos esperados não sejam plenamente observados em larga escala. Além disso, o intervalo de tempo necessário para que a vacina mostre efeitos concretos na diminuição da incidência e mortalidade do câncer pode ser longo, visto que a doença se desenvolve ao longo de vários anos. Portanto, é necessário reforçar campanhas de vacinação e acompanhamento preventivo para que os benefícios dessa importante medida de saúde pública sejam mais perceptíveis no futuro (INCA, 2022; INCA, 2023).

O desenvolvimento do câncer de colo do útero é um processo lento e multifatorial, que pode levar anos ou até décadas para se manifestar após a infecção inicial pelo HPV. Isso ocorre porque, embora o HPV seja a principal causa, a progressão do vírus para lesões pré-cancerígenas e, eventualmente, para o câncer envolve diversos fatores biológicos, ambientais e comportamentais. Portanto, mesmo com o aumento da cobertura vacinal, é esperado que os efeitos na redução da incidência e mortalidade desse tipo de câncer só sejam plenamente observados após um longo período. Por essa razão, é fundamental que as campanhas de vacinação continuem e se ampliem, garantindo que mais pessoas sejam imunizadas, e que o monitoramento da efetividade da vacina seja realizado de forma contínua. Somente assim será possível avaliar com precisão os impactos a longo prazo e ajustar estratégias de saúde pública para maximizar os benefícios da vacinação (Moura, Codeço e Luz, 2021).

A eficácia protetora da vacina contra o HPV é mais significativa quando administrada antes do início da vida sexual, prevenindo a exposição ao vírus. No Brasil, a estratégia de introdução da vacina foi voltada, em grande parte, para adolescentes, o que indica que levará algum tempo até que essa população vacinada atinja a faixa etária de maior risco para o câncer cervical. Assim, a estabilização da incidência e a leve redução na mortalidade observadas em dados recentes podem ser atribuídas a diversos fatores, como a implementação relativamente recente da vacinação, o longo período de incubação entre a infecção pelo HPV e o desenvolvimento do câncer, e possivelmente a influência de outras ações preventivas, como o exame de Papanicolau (Carvalho *et al.*, 2020; Guedes *et al.*, 2020).

Outro desafio importante para o sucesso da vacinação contra o HPV está relacionado à desinformação e ao medo que muitas vezes cercam as campanhas de imunização. No Brasil, a circulação de notícias falsas, mitos sobre a vacina e a crença de que a imunização poderia incentivar a atividade sexual precoce entre adolescentes foram grandes empecilhos para a adesão às campanhas. Esse fenômeno, amplificado pela disseminação de fake news, criou barreiras significativas, especialmente entre os pais e responsáveis por meninas entre 9 e 13 anos. De acordo com Silva e Nogueira de Sá (2024), é fundamental combater essas ideias incorretas por meio de campanhas de conscientização eficazes, abordando diretamente as preocupações da população e fornecendo informações corretas e baseadas em evidências sobre a segurança e a importância da vacina.

Além disso, fatores socioeconômicos desempenham um papel crítico na adesão à vacinação. A desigualdade de acesso aos serviços de saúde, especialmente em regiões mais afastadas e de menor poder aquisitivo, resulta em baixas taxas de vacinação. Estudos,

como o de Velan e Yadgar (2017), indicam que pessoas em condições socioeconômicas mais vulneráveis tendem a receber menos informações sobre a vacinação, o que impacta diretamente na adesão à imunização. Para mitigar esses problemas, é crucial que as políticas públicas de saúde incluam estratégias para garantir que a vacina seja acessível a todos, independentemente de sua localização geográfica ou condição financeira, promovendo a equidade no acesso à saúde.

É importante destacar que, embora os adolescentes sejam o foco das campanhas de vacinação, as vacinas contra o HPV também são recomendadas para adultos que ainda não foram expostos ao vírus. O Comitê Consultivo em Práticas de Imunização (ACIP) recomenda que a vacinação seja oferecida a homens e mulheres até os 45 anos, dependendo de sua situação individual e do risco de exposição ao HPV (Viens *et al.*, 2016). No entanto, a eficácia da vacina é maior quando administrada antes do início da vida sexual, razão pela qual o foco permanece em adolescentes. Mesmo assim, a ampliação das campanhas de conscientização para adultos pode ajudar a aumentar as taxas de vacinação e, conseqüentemente, reduzir a incidência de cânceres relacionados ao HPV.

Os desafios para a vacinação contra o HPV envolvem questões de conscientização, equidade no acesso e a superação de barreiras culturais e sociais. No entanto, com políticas públicas adequadas, campanhas educativas eficazes e o envolvimento de profissionais de saúde capacitados é possível aumentar a cobertura vacinal e, a longo prazo, reduzir significativamente os casos de câncer de colo do útero no Brasil e em outros países.

5 CONCLUSÃO

O HPV representa uma preocupação significativa para a saúde pública, especialmente devido à sua ligação com o desenvolvimento de diversos tipos de cânceres, incluindo o câncer de colo do útero.

O HPV pode levar a manifestações benignas, como verruga, ou a condições mais graves, como lesões malignas. A principal via de transmissão é sexual, mas há indícios de outras formas de contágio, como a transmissão vertical durante o parto. Essas características reforçam a necessidade de uma abordagem preventiva abrangente, com destaque para a vacinação e práticas de educação sexual que enfatizem o uso de preservativos e a importância dos exames preventivos.

O diagnóstico do HPV é um desafio considerável, pois muitos indivíduos infectados não apresentam sintomas, o que dificulta a detecção precoce. Métodos clínicos, como colposcopia e peniscopia, juntamente com exames citológicos como o Papanicolau, são essenciais para identificar alterações celulares que possam evoluir para câncer. Embora o teste de DNA para HPV ofereça maior sensibilidade, sua implementação ainda enfrenta barreiras no Brasil, especialmente no que diz respeito ao acesso em regiões menos favorecidas.

A vacinação contra o HPV foi incluída no Programa Nacional de Imunizações em 2014, representando um avanço na prevenção. No entanto, o estudo revelou que, apesar da disponibilidade da vacina, a adesão à imunização é limitada por fatores como a hesitação vacinal, desinformação e desigualdade no acesso a serviços de saúde. Além disso, os efeitos mais profundos da vacinação na redução das taxas de câncer cervical só serão evidentes a longo prazo, dado o período de desenvolvimento da doença.

A pesquisa evidenciou a importância de uma abordagem integrada, que combine vacinação, educação em saúde e acesso a diagnósticos precoces. Para que os resultados esperados sejam alcançados, é necessário investir em campanhas de conscientização, aumentar a cobertura vacinal e garantir o acesso equitativo aos serviços de saúde, principalmente em áreas mais vulneráveis do país.

Para futuras pesquisas, é relevante aprofundar o estudo sobre os fatores que influenciam a hesitação vacinal no Brasil, com o intuito de desenvolver estratégias mais eficazes de conscientização e adesão à imunização. Explorar o impacto da vacinação em longo prazo sobre a incidência de outros tipos de câncer relacionados ao HPV, como o câncer de orofaringe, poderia trazer novas perspectivas sobre os benefícios da vacina. Também se torna valioso investigar o papel de novas tecnologias de diagnóstico, como o teste de DNA para HPV, em populações de difícil acesso, visando ampliar as estratégias de prevenção e detecção precoce da doença em todo o território nacional.

REFERÊNCIAS

ADORNO, Flora, A.; LOUSADA, Daniele Cristina F.; COELHO Karina M. P. A.; et al. A utilidade da captura híbrida para o HPV de alto risco em pacientes com atipia de células escamosas na colpocitologia. **J Bras Patol Med Lab.**, v. 56, p. 1-6, 2020.

ARAÚJO, Letícia Nogueira Carvalho Costa de; SOUSA, Alex dos Reis; TENÓRIO, Eduardo Nunes. et al. Impactos biopsicossociais do diagnóstico positivo de HPV nos portadores. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 5, p.1-7, 2021.

AZEVEDO, Jenner Chrystian Veríssimo; LOPES, Ximemya Glauce da Cunha Freire; CARVALHO, Amanda Estevam; et al. Ciclo replicativo do HPV e papel das proteínas virais na progressão da lesão. **Concilium**, v. 24, n. 6, 2024.

BENNETT K. Kirsty F.; WALLER, Jo; RYAN, Mairead; et al. Concerns about disclosing a high-risk cervical human papillomavirus (HPV) infection to a sexual partner: a systematic review and thematic synthesis. **BMJ sexual & reproductive health**, v. 47, n. 1, p. 17-26, 2020.

BIENKOWSKA-HABA, Malgorzata.; ZWOLINSKA, Katarzyna; KEIFFER, Timothy.; et al. Human Papillomavirus Genome Copy Number Is Maintained by S-Phase Amplification, Genome Loss to the Cytosol during Mitosis, and Degradation in G1 Phase. **J Virol**, v. 97, p. 1–21, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vacina HPV Nonavalente: o que é, quem pode tomar e quais são os benefícios.** 2023. Disponível em: <https://dasa.com.br/blog/vacinas/vacina-hpv-nonavalente/>. Acesso em: 11 nov. 2023

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia Prático sobre o HPV. Brasília:** 2014. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/guia-pratico-hpv-2013.pdf>. Acesso em: 19 mar. 2024

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. **Dose única da vacina contra HPV pode ser saída para aumentar a cobertura vacinal.** 2023. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/dose-unica-da-vacina-contra-hpv-pode-ser-saida-para-aumentar-a-cobertura-vacinal/>. Acesso em: 01 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vacina contra o HPV: a melhor e mais eficaz forma de proteção contra o câncer de colo de útero.** 2024a. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/vacina-contra-o-hpv-a-melhor-e-mais-eficaz-forma-de-protecao->

contra-o-cancer-de-colo-de-uterio/#:~:text=A%20melhor%20forma%20de%20prevenir,%C3%A1reas%20n%C3%A3o%20protegidas%20pela%20camisinha. Acesso em: 19 mar. 2024

BRASIL. Ministério da Saúde. **Queda da cobertura vacinal contra o HPV representa risco de aumento de casos de cânceres evitáveis no Brasil**. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/fevereiro/queda-da-cobertura-vacinal-contra-o-hpv-representa-risco-de-aumento-de-casos-de-canceres-evitaveis-no-brasil>. Acesso em: 20 mar. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Saúde sexual e saúde reprodutiva / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica**. 1. ed., 1. reimpr. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **HPV**. 2024b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hpv#:~:text=Esse%20exame%20ajuda%20a%20detectar,%C3%BAtero%20e%20suas%20les%C3%B5es%20precursoras>. Acesso em: 10 nov. 2024

BRASIL. Ministério da Saúde. **Ministério da Saúde adota esquema de vacinação em dose única contra o HPV**. 2024c. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/abril/ministerio-da-saude-adota-esquema-de-vacinacao-em-dose-unica-contra-o-hpv>. Acesso em: 11 nov. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Testagem Molecular para Detecção de HPV e rastreamento do câncer do colo do útero. 2024d. Disponível em: <https://colposcopia.org.br/wp-content/uploads/2024/03/testagem-molecular-para-deteccao-de-hpv-e-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-uterio.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2024

BRASIL. Ministério da Saúde. **Quais as diferenças entre os tipos de vacina existentes contra o HPV?**. 2019. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/pergunta/quais-diferencas-entre-os-tipos-de-vacina-existentis-contra-o-hpv>. Acesso em: 09 dez. 2024.

BURLEY, Megan; ROBERTS, Salen; PARISH, Joanna, L. Epigenetic regulation of human papillomavirus transcription in the productive virus life cycle. **Semin Immunopathol**, v. 42, p. 159–171, 2020.

CARVALHO, Newton Sergio de; SILVA, Roberto José de Carvalho da; VAL, Isabel Cristina do; BAZZO, Maria Luiza; et al. **Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020**: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, v. 30, esp. 1, e2020790, 2021.

COSPER, Pippa F.; BRADLEY, Samantha; LUO, Lexi; KIMPLE, Randall J. **Biology of HPV mediated carcinogenesis and tumor progression**. *Seminars in Radiation Oncology*, v. 31, n. 4, p. 265-273, out. 2021.

GUEDES, Daiany Helena Stein.; FIORIN, Bruno Henrique.; SANTOS, Marcos V. Ferreira. et al. Fatores associados ao papilomavírus humano entre mulheres com câncer de colo uterino. **Rev. Rene**, v. 21, p. 1-8, 2020.

DELLA FERA, Ashley, N.; WARBURTON, Alix; COURSEY, Tami. L.; et al. Persistent human papillomavirus infection. **Viruses**, v. 13, p. 1–16, 2021.

GRAHAM, Sheila, V. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: A comprehensive review. **Clin Sci**, v. 131, p. 2201–2221, 2017.

HARWOOD, M. C.; WOO, T. T.; TAKEO, Y.; DIMAIO, D.; TSAI, B. HPV is a cargo for the COPI sorting complex during virus entry. **Sci Adv**, v. 9, p. 1–18, 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. **Dados e números sobre câncer do colo do útero**. Relatório Anual 2022. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/dados_e_numeros_colo_22setembro2022.pdf. Acesso em: 19 mar. 2024

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. **HPV**. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/aceso-a-informacao/perguntas-frequentes/hpv#:~:text=Como%20os%20HPV%20s%C3%A3o%20transmitidos,de%20penetracao%20vaginal%20ou%20anal>. Acesso em: 04 out. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER -INCA. **Dados e números sobre câncer do colo do útero**. Relatório Anual 2023. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/dados_e_numeros_colo_22marco2023.pdf. Acesso em: 04 out. 2024.

KIRK, Anna; GRAHAM, Sheila V. The human papillomavirus late life cycle and links to keratinocyte differentiation. **Journal of Medical Virology**, v. 96, n. 02, 2024.

KAJITANI, Naoko; SCHWARTZ, Stefan. The role of RNA-binding proteins in the processing of mRNAs produced by carcinogenic papillomaviruses. **Seminars in Cancer Biology**, v. 86, n.3, p. 482-496, 2022.

LEVI, J. E.; MARTINS, T. R.; LONGATTO-FILHO, A. et al. High-risk HPV testing in primary screening for cervical cancer in the public health system, São Paulo, Brazil. **Cancer Prevention Research**, v. 12, n. 8, p. 539-546, 2019.

LIMA, Suelen Rodrigues; GREGÓRIO, Paulo César; GASPARIN, Caroline Cardozo. Papilomavírus humano (HPV) - mecanismos moleculares associados ao câncer de colo de útero, profilaxia e técnicas para o diagnóstico. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6 n. 1, 2024.

LURIA, Lynette; CARDOZA-FAVARATO, Gabriella. **Human Papillomavirus**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

LUVISARO, Bianca Maria Oliveira. **Determinantes e impacto da vacina contra o HPV na mortalidade por câncer do colo uterino no Brasil**. 2018. 83 f. [Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher] Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte: 2018.

MAGALHÃES, Geraldo Magela; VIEIRA, Erica Cristina; GARCIA, Lucas Campos; et al. **Atualização em papiloma vírus humano – Parte I: epidemiologia, patogênese e espectro clínico**. Anais de Dermatologia, v. 96, n. 1, 2020.

MEDRADO Kelly Silva; SANTOS, Mônica de Oliveira.; MORAES FILHO, Aroldo Vieira de. **Papiloma vírus humano (HPV): revisão bibliográfica**. Saúde & ciência em ação, v. 3, n. 2, p. 52- 63, 2017.

MILANO, Giovanna; GUARDUCCI, Giovanni; NANTE, Nicola; et al. **Human Papillomavirus Epidemiology and Prevention: Is There Still a Gender Gap?**. Vaccines (Basel). v. 11, n. 6, p. 1060, 2023.

MORRIS, S. R. **Infecção por papilomavírus humano (HPV)**. Manual MSD – Versão Saúde da Família. 2023. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/infec%C3%A7%C3%B5es-sexualmente-transmiss%C3%ADveis-ists/infec%C3%A7%C3%A3o-por-papilomav%C3%ADrus-humano-hpv>. Acesso em: 20 out 2024.

MOODY, Cary. Mechanisms by which HPV induces a replication competent environment in differentiating keratinocytes. **Viruses**, v. 9, n. 9. p. 1–21, 2017.

MOURA, Livia de Lima; CODEÇO, Cláudia Torres.; LUZ, Paula Mendes. Cobertura da vacina papilomavírus humano (HPV) no Brasil: heterogeneidade espacial e entre coortes etárias. **Rev Bras Epidemiol**, v. 24, p. E21000, 2021.

OKUNADE, Kehinde Sharafadeen. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. **Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 40, n. 5, p. 602–608, 2020.

OLIVEIRA, A. K; JACYNTHO, C. M.; TSO, F. K. et al. Infecção pelo HPV – Rastreamento, diagnóstico e conduta nas lesões HPV-induzidas. **FEMINA** v. 49, n. 3, p. 166-72, 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. **Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem**. Geneva: World Health Organization. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>. Acesso em: 02 abr. 2024

_____ **Human Papillomavirus (HPV)**. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>. Acesso em: 15 ago. 2024.

QUINLAN, J. D. Human Papillomavirus: Screening, Testing, and Prevention. **American Family Physician**, v. 104, n. 2, p. 152-159, 2021.

RIBEIRO, Aline Lopes; CAODAGLIO, Amanda Schiersne; SICHERO, Laura. Regulation of HPV transcription. **Clinics** (Sao Paulo), v. 73, n. 1, p. e486s. 2018.

SANTOS, Maria José Oliveira; SOUSA, Carmo; FIGUEIREDO, Anabela. Importância da Citologia Vaginal “Papanicolau” na prevenção do cancro do colo do útero: contributos para o ensino de enfermagem. **Revista PUC SP**, v. 27, especial, 2023, pp. 79-87, 2023.

SANTOS, Katharine Raquel Pereira dos; AGUIAR JÚNIOR, Francisco Carlos Amanajás de; ANTONIO, Erivaldo Alves; SILVA, Fabricya Roberta da; SILVA, Keila Tamires da; MARINHO, Ketsia Sabrina do Nascimento; LIMA JUNIOR, Nivaldo Bernardo de. **Manual de Técnica Histológica de Rotina e de Colorações**. Universidade Federal de Pernambuco, 2021

SILVA, Tércia Moreira Ribeiro da; NOGUEIRA DE SÁ, Ana Carolina Micheletti Gomide. **Desafios da cobertura vacinal no brasil: fake news e desigualdades**. Connass, 2024.

SILVA, Maria Luiza Laureano Galvão da; MORAIS, Alanna Michely Batista de; SOUSA, Milena Nunes Alves de. Papilomavírus humano e fatores de risco no câncer de colo uterino. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n.1, p. 1-11, 2023.

SILVÉRIO, Gabriel Matias Borges; ROSINI, Gabriela Martins; SPEROTTO, Giovanni Di Lascio; et al. Papiloma vírus humano e a relação com o câncer de colo uterino. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.8, n.3, p. 17265-17265, 2022.

SOHEILI, Maryam; KEYVANI, Hossein.; SOHEILI, Marzieh. NASSERI, Sherko. Human papilloma virus: A review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers. **Med J Islam Repub Iran**, v. 35, n. 65. 2021.

STUDSTILL, Caleb, J.; MOODY, Cary, A. For Better or Worse: Modulation of the Host DNA Damage Response by Human Papillomavirus. **Annu Rev Virol**, v. 10, p. 325–345, 2023.

TAVARES, M. C.; MELO, M. M. L.; MARTINELLI, K. G. et al. Avaliação dos resultados do rastreamento citopatológico e dos fatores de risco de mulheres submetidas ao exame de Papanicolaou em uma maternidade-escola de Fortaleza, Ceará, Brasil. *Citopatologia: Jornal Oficial da Sociedade Britânica de Citologia Clínica*, 2020.

TOMITA, Tabuya; HUIBREGTSE, Jon, M.; MATOUSCHEK, Andreas. A masked initiation region in retinoblastoma protein regulates its proteasomal degradation. **Nat Commun**, v. 11, p. 1– 8, 2020.

VELAN, B.; YADGAR, Y. On the implications of desexualizing vaccines against sexually transmitted diseases: Health policy challenges in a multicultural society. **Israel Journal of Health Policy Research**, v. 6, p. 1, 2017.

VIENS, L. et al. Human Papillomavirus-associated cancers – United States, 2008-2012. *Morbidity and Mortality Report*, v. 65, p. 661-666, 2016.

YU, Lulu; MAJERCIK, Vladimir; ZHENG, Zhi-Ming. HPV16 and HPV18 Genome Structure, Expression, and Post-Transcriptional Regulation. **Int. J. Mol. Sci**, v. 23, p. 4943. 2022.

WANG, H.; ZHANG, Y.; BAI, W. Feasibility of Immunohistochemical p16 Staining in the Diagnosis of Human Papillomavirus Infection in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Front. Oncol.**, v. 20, p.1-13, 2020.

ANEXOS



TERMO DE ISENÇÃO DE RESPONSABILIDADE

Eu, Aniane Cardoso Alver Braz, RA 305947, aluno(a) do curso de Biomedicina da Unifev – Centro Universitário de Votuporanga, declaro, para todos os fins que se fizerem necessários, que assumo total responsabilidade pelo aporte ideológico e referencial conferido ao Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), isentando a Instituição, o coordenador, o responsável pela disciplina, o orientador e a banca examinadora de todo e qualquer reflexo acerca da pesquisa apresentada.

Estou ciente de que poderei responder administrativa, civil e criminalmente em caso de plágio comprovado.

Votuporanga-SP., 04 de dezembro de 2024.

Aniane Cardoso Alver Braz
Nome completo do(a) aluno(a)



TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE PUBLICAÇÃO

Eu, Aniane Cardoso Alves Braz
 _____, nacionalidade Brasileira, estado civil Casada, portador da
 Cédula de identidade RG nº 48.790.882-x, inscrito no CPF/MF sob nº
404.342.258-00, residente à Av./Rua
Prof. Maria Huleia Magalhães Silva Amaral nº. 734, município de
Dotuporanga, Estado de S.P., AUTORIZO a Unifev -
 Centro Universitário de Votuporanga, a disponibilizar publicamente o Trabalho de
 Conclusão de Curso (TCC) de minha autoria pela Internet, bem como de preservar a obra
 integralmente em seu Repositório Institucional.

Por esta ser a expressão da minha vontade, DECLARO o uso acima descrito sem que
 nada haja a ser reclamado a título de direitos conexos à minha imagem ou a qualquer
 outro e assino a presente autorização.

Dotuporanga, dia 04 de dezembro de 2024.

Aniane Cardoso Alves Braz

(Assinatura)

Nome: Aniane Cardoso Alves Braz

Telefone p/ contato: 17.99668-2713



TERMO DE CONSENTIMENTO PARA TRATAMENTO DE DADOS

Este documento visa a registrar a manifestação livre, informada e inequívoca pela qual o Titular concorda com o tratamento de seus dados pessoais para finalidade específica, em conformidade com a Lei nº 13.709/2018 – Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD).

Ao manifestar sua aceitação com o presente termo, o TITULAR consente e concorda que a Unifev – Centro Universitário de Votuporanga, doravante denominada CONTROLADORA, tome decisões referentes ao tratamento dos dados pessoais do TITULAR ou dados necessários ao usufruto de serviços ofertados por esta instituição de ensino, bem como realize o tratamento de tais dados, envolvendo operações como as que se referem a coleta, produção, recepção, classificação, utilização, acesso, reprodução, transmissão, distribuição, processamento, arquivamento, armazenamento, eliminação, avaliação ou controle da informação, modificação, comunicação, transferência, difusão ou extração.

Dados Pessoais: A Controladora fica autorizada a realizar e a tomar decisões referentes ao tratamento dos seguintes dados pessoais do TITULAR: Nome completo; Nome empresarial; Data de nascimento; Número e imagem da Carteira de Identidade (RG); Número e imagem do Cadastro de Pessoas Físicas (CPF); Número e imagem da Carteira Nacional de Habilitação (CNH); Número do Cadastro Nacional de Pessoas Jurídicas (CNPJ); Estado civil; Nível de instrução ou escolaridade; Endereço completo; Números de telefone, WhatsApp e endereços de e-mail; Banco, agência e número de contas bancárias; Comunicação, verbal e escrita, mantida entre o Titular e o Controlador; Certidão de Nascimento e/ou de Casamento; Dados referentes ao local de trabalho; Comprovantes de renda; Comprovante de endereço completo; Dados de saúde.

Finalidades do Tratamento dos Dados: O tratamento dos dados pessoais listados neste termo tem as seguintes finalidades: - Possibilitar que a Controladora identifique e entre em contato com os Titulares para fins de esclarecimentos relativos aos editais. - Possibilitar que a Controladora utilize tais dados na elaboração de relatórios; - Possibilitar que a Controladora utilize tais dados em documentos financeiros; - Possibilitar que a Controladora utilize tais dados para a execução de editais e auditorias; - Possibilitar que a Controladora utilize o nome completo dos Titulares nas publicações de resultados de editais, chamadas de lista de espera de editais, relações de alunos aptos a recebimento do auxílio, dentre outras publicações relacionadas à transparência da execução dos editais.

Compartilhamento de Dados: A Controladora fica autorizada a compartilhar os dados pessoais dos Titulares com outros agentes de tratamento de dados, caso seja necessário para as finalidades listadas neste termo, observados os princípios e as garantias estabelecidas pela Lei nº 13.709/2018.

Segurança dos Dados: A Controladora responsabiliza-se pela manutenção de medidas de segurança, técnicas e administrativas aptas a proteger os dados pessoais de acessos não autorizados e de situações acidentais ou ilícitas de destruição, perda, alteração, comunicação ou qualquer forma de tratamento inadequado ou ilícito.

Em conformidade ao art. 48 da Lei nº 13.709/2018, a Controladora comunicará aos Titulares e à Autoridade Nacional de Proteção de Dados (ANPD) a ocorrência de incidente de segurança que possa acarretar risco ou dano relevante ao Titular.



Término do Tratamento dos Dados: A Controladora poderá manter e tratar os dados pessoais do Titular durante todo o período em que forem pertinentes ao alcance das finalidades listadas neste termo. Dados pessoais anonimizados, sem possibilidade de associação ao indivíduo, poderão ser mantidos por período indefinido.

O Titular poderá solicitar via e-mail ou correspondência à Controladora, a qualquer momento, que sejam eliminados os dados pessoais não anonimizados do Titular. O Titular fica ciente de que poderá ser inviável à Controladora continuar o fornecimento de serviços e programas ao Titular a partir da eliminação dos dados pessoais.

Direitos do Titular: O Titular tem direito a obter da Controladora, em relação aos dados por ela tratados, a qualquer momento e mediante requisição: I - confirmação da existência de tratamento; II - acesso aos dados; III - correção de dados incompletos, inexatos ou desatualizados; IV - anonimização, bloqueio ou eliminação de dados desnecessários, excessivos ou tratados em desconformidade com o disposto na Lei nº 13.709/2018; V - eliminação dos dados pessoais tratados com o consentimento do titular, exceto nas hipóteses previstas no art. 16 da Lei nº 13.709/2018; VI - informação das entidades públicas e privadas com as quais a controladora realizou uso compartilhado de dados; VII - informação sobre a possibilidade de não fornecer consentimento e sobre as consequências da negativa; VIII - revogação do consentimento, nos termos do § 5º do art. 8º da Lei nº 13.709/2018.

Direito de Revogação do Consentimento: Este consentimento poderá ser revogado pelo Titular, a qualquer momento, mediante solicitação via e-mail ou correspondência à Controladora.

Votuporanga, 04 de dezembro de 2024.

Aniani Cardoso Alves Braz

Assinatura do aluno

CPF: 404.342.258-00

RG: 48.790.882 - x

**TERMO DE ISENÇÃO DE RESPONSABILIDADE**

Eu, Renata Praz de Lima, RA 106283 aluno(a) do curso de Biomedicina da Unifev – Centro Universitário de Votuporanga, declaro, para todos os fins que se fizerem necessários, que assumo total responsabilidade pelo aporte ideológico e referencial conferido ao Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), isentando a Instituição, o coordenador, o responsável pela disciplina, o orientador e a banca examinadora de todo e qualquer reflexo acerca da pesquisa apresentada.

Estou ciente de que poderei responder administrativa, civil e criminalmente em caso de plágio comprovado.

Votuporanga-SP., 04 de dezembro de 2024.

Renata Praz de Lima
Nome completo do(a) aluno(a)



TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE PUBLICAÇÃO

Eu, Renata Braz de Lima
 _____, nacionalidade brasileira, estado civil solteira, portador da
 Cédula de identidade RG nº 59.885.338-2, inscrito no CPF/MF sob nº
526.487.048-92, residente à Av./Rua
7 de setembro, nº. 666, município de
Gastão - Vidigal, Estado de SP, AUTORIZO a Unifev –
 Centro Universitário de Votuporanga, a disponibilizar publicamente o Trabalho de
 Conclusão de Curso (TCC) de minha autoria pela Internet, bem como de preservar a obra
 integralmente em seu Repositório Institucional.

Por esta ser a expressão da minha vontade, DECLARO o uso acima descrito sem que
 nada haja a ser reclamado a título de direitos conexos à minha imagem ou a qualquer
 outro e assino a presente autorização.

Votuporanga - SP, dia 04 de dezembro de 2024.

Renata Braz de Lima

(Assinatura)

Nome: Renata Braz de Lima

Telefone p/ contato: (17) 99643-3865



TERMO DE CONSENTIMENTO PARA TRATAMENTO DE DADOS

Este documento visa a registrar a manifestação livre, informada e inequívoca pela qual o Titular concorda com o tratamento de seus dados pessoais para finalidade específica, em conformidade com a Lei nº 13.709/2018 – Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD).

Ao manifestar sua aceitação com o presente termo, o TITULAR consente e concorda que a Unifev – Centro Universitário de Votuporanga, doravante denominada CONTROLADORA, tome decisões referentes ao tratamento dos dados pessoais do TITULAR ou dados necessários ao usufruto de serviços ofertados por esta instituição de ensino, bem como realize o tratamento de tais dados, envolvendo operações como as que se referem a coleta, produção, recepção, classificação, utilização, acesso, reprodução, transmissão, distribuição, processamento, arquivamento, armazenamento, eliminação, avaliação ou controle da informação, modificação, comunicação, transferência, difusão ou extração.

Dados Pessoais: A Controladora fica autorizada a realizar e a tomar decisões referentes ao tratamento dos seguintes dados pessoais do TITULAR: Nome completo; Nome empresarial; Data de nascimento; Número e imagem da Carteira de Identidade (RG); Número e imagem do Cadastro de Pessoas Físicas (CPF); Número e imagem da Carteira Nacional de Habilitação (CNH); Número do Cadastro Nacional de Pessoas Jurídicas (CNPJ); Estado civil; Nível de instrução ou escolaridade; Endereço completo; Números de telefone, WhatsApp e endereços de e-mail; Banco, agência e número de contas bancárias; Comunicação, verbal e escrita, mantida entre o Titular e o Controlador; Certidão de Nascimento e/ou de Casamento; Dados referentes ao local de trabalho; Comprovantes de renda; Comprovante de endereço completo; Dados de saúde.

Finalidades do Tratamento dos Dados: O tratamento dos dados pessoais listados neste termo tem as seguintes finalidades: - Possibilitar que a Controladora identifique e entre em contato com os Titulares para fins de esclarecimentos relativos aos editais. - Possibilitar que a Controladora utilize tais dados na elaboração de relatórios; - Possibilitar que a Controladora utilize tais dados em documentos financeiros; - Possibilitar que a Controladora utilize tais dados para a execução de editais e auditorias; - Possibilitar que a Controladora utilize o nome completo dos Titulares nas publicações de resultados de editais, chamadas de lista de espera de editais, relações de alunos aptos a recebimento do auxílio, dentre outras publicações relacionadas à transparência da execução dos editais.

Compartilhamento de Dados: A Controladora fica autorizada a compartilhar os dados pessoais dos Titulares com outros agentes de tratamento de dados, caso seja necessário para as finalidades listadas neste termo, observados os princípios e as garantias estabelecidas pela Lei nº 13.709/2018.

Segurança dos Dados: A Controladora responsabiliza-se pela manutenção de medidas de segurança, técnicas e administrativas aptas a proteger os dados pessoais de acessos não autorizados e de situações acidentais ou ilícitas de destruição, perda, alteração, comunicação ou qualquer forma de tratamento inadequado ou ilícito.

Em conformidade ao art. 48 da Lei nº 13.709/2018, a Controladora comunicará aos Titulares e à Autoridade Nacional de Proteção de Dados (ANPD) a ocorrência de incidente de segurança que possa acarretar risco ou dano relevante ao Titular.



Término do Tratamento dos Dados: A Controladora poderá manter e tratar os dados pessoais do Titular durante todo o período em que forem pertinentes ao alcance das finalidades listadas neste termo. Dados pessoais anonimizados, sem possibilidade de associação ao indivíduo, poderão ser mantidos por período indefinido.

O Titular poderá solicitar via e-mail ou correspondência à Controladora, a qualquer momento, que sejam eliminados os dados pessoais não anonimizados do Titular. O Titular fica ciente de que poderá ser inviável à Controladora continuar o fornecimento de serviços e programas ao Titular a partir da eliminação dos dados pessoais.

Direitos do Titular: O Titular tem direito a obter da Controladora, em relação aos dados por ela tratados, a qualquer momento e mediante requisição: I - confirmação da existência de tratamento; II - acesso aos dados; III - correção de dados incompletos, inexatos ou desatualizados; IV - anonimização, bloqueio ou eliminação de dados desnecessários, excessivos ou tratados em desconformidade com o disposto na Lei nº 13.709/2018; V - eliminação dos dados pessoais tratados com o consentimento do titular, exceto nas hipóteses previstas no art. 16 da Lei nº 13.709/2018; VI - informação das entidades públicas e privadas com as quais a controladora realizou uso compartilhado de dados; VII - informação sobre a possibilidade de não fornecer consentimento e sobre as consequências da negativa; VIII - revogação do consentimento, nos termos do § 5º do art. 8º da Lei nº 13.709/2018.

Direito de Revogação do Consentimento: Este consentimento poderá ser revogado pelo Titular, a qualquer momento, mediante solicitação via e-mail ou correspondência à Controladora.

Votuporanga, 04 de dezembro de 2024.

Renata Braz de Lima

Assinatura do aluno

CPF: 526.987.048-92

RG: 59.885.358-2