

**UNIVERSIDADE BRASIL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM BIOENGENHARIA  
CAMPUS ITAQUERA - SP**

**GIULIA PINHEIRO DE FREITAS**

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DA GENOTIPAGEM NA TRIAGEM DA  
INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) - ANÁLISE DE  
RESULTADOS**

**EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF GENOTYPING IN  
SCREENING HUMAN PAPILOMAVIRUS (HPV) INFECTION -  
ANALYSIS OF RESULTS**

São Paulo – SP  
2023

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM BIOENGENHARIA  
CAMPUS ITAQUERA - SP**

**GIULIA PINHEIRO DE FREITAS**

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DA GENOTIPAGEM NA TRIAGEM DA  
INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) – ANÁLISE DE  
RESULTADOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Bioengenharia da Universidade Brasil, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Bioengenharia.

Prof. Dr. Marco Antonio Zonta  
**Orientador**

Prof(a). Dr(a). Silvia Cristina Nunez  
**Coorientadora**

São Paulo - SP  
2023

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da Universidade Brasil,  
com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).**

F936a      FREITAS, Giulia Pinheiro de.

Avaliação da efetividade da genotipagem na triagem da infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) – Análise de resultados / Giulia Pinheiro de Freitas -- São Paulo: Universidade Brasil, 2023.

66 f.: il. color.

Dissertação de Mestrado defendida no Programa de Pós-graduação do Curso de Bioengenharia da Universidade Brasil.

Orientação: Prof. Dr. Marco Antonio Zonta.

Coorientação: Profa. Dra. Silvia Cristina Nunez.

1. Papilomavírus Humano (HPV). 2. Técnica de Microarray para detecção do HPV. 3. Rastreamento primário do Câncer de Colo Uterino. I. Zonta, Marco Antonio. II. Nunez, Silvia Cristina. III. Título.

CDD 610.28



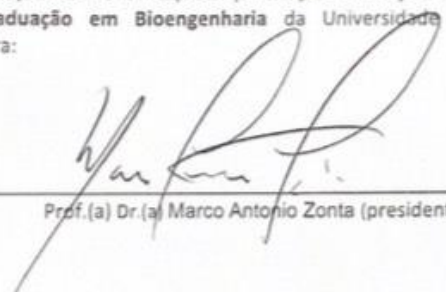
UNIVERSIDADE  
BRASIL

TERMO DE APROVAÇÃO

GIULIA PINHEIRO DE FREITAS


"AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DA GENOTIPAGEM NA TRIAGEM DA INFECÇÃO  
PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)-ANÁLISE DE RESULTADOS"

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia da Universidade Brasil, pela seguinte banca examinadora:



---

Prof.(a) Dr.(a) Marco Antonio Zonta (presidente-orientador)



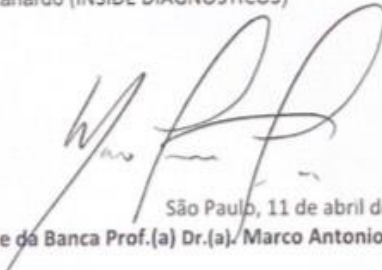
---

Prof.(a) Dr.(a) Daniel Souza Ferreira Magalhães (UNIVERSIDADE BRASIL)



---

Prof.(a) Dr.(a) Evelin Aline Zanardo (INSIDE DIAGNÓSTICOS)



São Paulo, 11 de abril de 2023  
Presidente da Banca Prof.(a) Dr.(a) Marco Antonio Zonta



**UNIVERSIDADE  
BRASIL**

Houve alteração do Título: sim ( ) não

---

---

---

## RESUMO

O câncer do colo uterino é um grave problema de saúde pública e está diretamente associado a infecção pelo papilomavírus humano (HPV). O HPV é a infecção sexualmente transmissível mais comum em todo o mundo e apresenta alto potencial de evoluir para malignidade, quando advindo de infecções persistentes e recorrentes por tipos de alto potencial oncogênico. Este estudo tem como principal objetivo avaliar um modelo de triagem primária da infecção pelo HPV baseado na detecção do DNA viral através da técnica molecular de microarray e avaliar os principais genótipos expressos, a fim de estabelecer uma relação bem definida entre a incidência de HPVs de alto potencial oncótico com a presença de alterações citológicas. Trata-se de um estudo observacional retrospectivo de análise do banco de dados do laboratório Inside Diagnósticos, Pesquisa e Desenvolvimento S.A, em São Paulo, em que foram analisados resultados de 1951 pacientes que realizaram o exame de genotipagem do HPV e citologia oncótica concomitantemente, no período de janeiro a dezembro de 2022. A prevalência da infecção por HPV na população de estudo foi de 19,99%, sendo a infecção por HPVs de alto risco a mais frequentemente encontrada, presente em 61,53% dos casos. O genótipo 16 (21,51%) foi o mais comum entre as infecções de alto risco e o tipo 54 (21,02%) o mais comum nas infecções por HPV de baixo risco. As infecções por HPV, foram mais comumente observadas em pacientes que apresentaram lesão na citologia e a ausência da infecção por este vírus foi mais comum em pacientes com citologia normal e inflamatória. No entanto, foi identificada a presença do HPV em 13,55% dos casos com citologia normal. A genotipagem do HPV é de suma importância para o combate da neoplasia cervical, uma vez que esta metodologia possibilita a avaliação do risco de desenvolver lesões precursoras e o câncer cervical, antecipando o aparecimento de lesões cervicais em até dez anos, sendo assim, essencial integralizar esta técnica aos exames de base citológica. Além disso, a identificação de genótipos predominantes nas lesões precursoras que antecedem o estado oncogênico permitem traçar um perfil epidemiológico de forma a aumentar a eficácia das ações de prevenção e promoção da saúde relacionados ao câncer cervical.

**Palavras-chave:** Papilomavírus Humano (HPV). Técnica de Microarray para detecção do HPV. Rastreamento primário do Câncer de Colo Uterino.

## ABSTRACT

Cervical cancer is a serious public health problem and is directly associated with human papillomavirus (HPV) infection. HPV is the most common sexually transmitted infection worldwide and has a high potential to evolve into malignancy, when arising from persistent and recurrent infections by types of high oncogenic potential. The main objective of this study is to evaluate a primary screening model for HPV infection based on the detection of viral DNA through the molecular microarray technique and to evaluate the main genotypes expressed, in order to establish a well-defined relationship between the incidence of high- oncotic potential with the presence of cytological alterations. This is a retrospective observational study analyzing the database of the Inside Diagnostics, Research and Development S.A laboratory, in São Paulo, in which the results of 1951 patients who underwent the HPV genotyping exam and oncotic cytology concomitantly, in the period from January to December 2022. The prevalence of HPV infection in the study population was 19.99%, with high-risk HPV infection being the most frequently found, present in 61.53% of cases. Genotype 16 (21.51%) was the most common among high-risk infections and type 54 (21.02%) the most common in low-risk HPV infections. HPV infections were more commonly observed in patients who presented lesions on cytology and the absence of infection by this virus was more common in patients with normal and inflammatory cytology. However, the presence of HPV was identified in 13.55% of cases with normal cytology. HPV genotyping is of paramount importance for the fight against cervical neoplasia, since this methodology makes it possible to assess the risk of developing precursor lesions and cervical cancer, anticipating the appearance of cervical lesions in up to ten years, therefore, it is essential to integrate this technique to cytological examinations. In addition, the identification of predominant genotypes in the precursor lesions that precede the oncogenic state allows drawing an epidemiological profile in order to increase the effectiveness of prevention and health promotion actions related to cervical cancer.

**Keywords:** Human Papillomavirus (HPV). Microarray technique for detection of HPV. Primary screening for cervical cancer.

## **DIVULGAÇÃO E TRANSFERÊNCIA DE CONHECIMENTO**

Neste estudo, foram analisadas 1.951 mulheres, das quais apenas 390 apresentaram a infecção pelo HPV. A maior parte das infecções foram causadas por HPVs de alto risco, ou seja, que estão mais associados ao desenvolvimento do câncer cervical, sendo o tipo 16 de HPV o mais comum entre as infecções por HPV de alto risco. As infecções de baixo risco foram identificadas em 76 casos o que corresponde a 19,49% das infecções por HPV, sendo o tipo 54 o mais comum entre as infecções por HPVs de baixo risco. A análise citológica revelou que a maioria das mulheres apresentaram citologia inflamatória (84,67%), seguida de citologia normal (9,07%) e poucas pacientes apresentaram algum tipo de lesão (6,25%). As infecções por HPV foram mais comumente observadas em pacientes que apresentaram lesão e a ausência da infecção por este vírus foi mais comum em pacientes com citologia normal e inflamatória. No entanto, também foi identificado a presença do HPV em pacientes com citologia normal, o que demonstra a capacidade das técnicas moleculares em detectar a infecção por HPV mesmo na ausência de alterações citológicas.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura genômica do HPV.....	6
Figura 2 - Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade de Federação, para câncer do colo do útero.....	10
Figura 3 - Coleta do esfregaço cervicovaginal .....	14
Figura 4 - Processo evolutivo do câncer cervical correlacionado a faixa etária .....	18
Figura 5 - Princípio da técnica de microarray .....	21
Figura 6 - Chips de DNA-HPV, microarray.....	22
Figura 7 - Faixa etária .....	27

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados citopatológicos e recomendações de condutas clínicas para o rastreamento do câncer do colo do útero .....	17
Tabela 2 - Detecção do HPV .....	28
Tabela 3 - Positividade do HPV por faixa etária .....	29
Tabela 4 - Frequência de infecção pelo HPV de acordo com o potencial oncogênico .....	30
Tabela 5 - Análise Citológica.....	31
Tabela 6 - Presença das alterações citológicas classificadas como lesão.....	32
Tabela 7 - Frequência de HPV em mulheres com citologia normal.....	33
Tabela 8 - Frequência de HPV em mulheres com citologia inflamatória .....	34
Tabela 9 - Frequência de HPV em mulheres com lesão .....	35
Tabela 10 - Relação do resultado citológico e molecular (potencial oncogênico) .....	36
Tabela 11 - Frequência de HPV de alto risco.....	36
Tabela 12 - Frequência de HPV de baixo risco .....	37

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ASC-H	Células escamosas atípicas de significado indeterminado não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau
ASC-US	Atipia celular escamosa de significância indeterminada
CCU	Câncer de Colo Uterino
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DNA	Ácido desoxirribonucleico
HPV	Papilomavírus Humano
HR_HP	Tipos de Papilomavírus Humano de alto risco
HSIL	Lesão Intraepitelial de Alto Grau
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LSIL	Lesão Intraepitelial de Baixo Grau
MS	Ministério da Saúde do Brasil
NCC	National Cancer Center
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
VLP	Partículas semelhantes a vírus

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>4</b>
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	4
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>5</b>
3.1 ASPECTOS GERAIS DA INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV).....	5
3.2 SAÚDE PÚBLICA: CÂNCER DO COLO UTERINO (CCU).....	8
3.3 PREVENÇÃO PRIMÁRIA: VACINAÇÃO .....	11
3.4 EXAME CITOPATOLÓGICO PARA DETECÇÃO DE ALTERAÇÕES PRÉ NEOPLÁSICAS .....	13
3.5 RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO NO BRASIL.....	16
3.6 TÉCNICAS DE BIOLOGIA MOLECULAR APLICADAS A DETECÇÃO E GENOTIPAGEM DO HPV .....	20
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>24</b>
4.1 DESENHO DO ESTUDO .....	24
4.2 COLETA DE DADOS .....	24
4.3 RESULTADO DA ANÁLISE MOLECULAR (GENOTIPAGEM) .....	25
4.4 RESULTADO DA ANÁLISE CITOLOGICA.....	25
4.5 ORGANIZAÇÃO DOS DADOS.....	26
4.6 METODOLOGIA DE ANÁLISE .....	26
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>27</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>39</b>
<b>7 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>40</b>
<b>ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b> .....	<b>51</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) são o conjunto de infecções causadas por um grupo de agentes infecciosos (vírus, bactéria e outros microrganismos) com a capacidade de infectar seres humanos, principalmente em sítios genitais. A disseminação ocorre sobretudo por vias sexuais decorrente do contato direto entre mucosas (oral, vaginal, anal), sem o uso de preservativo.

A transmissão também pode ocorrer de forma minoritária por meio não sexual, pelo contato de mucosas ou pele não íntegra com secreções corporais contaminadas ou ainda pode decorrer da transmissão vertical de mãe para filho durante a gestação, parto ou amamentação (CARVALHO et al., 2021).

O Papilomavirus Humano (HPV) é um vírus que apresenta tropismo por células epiteliais, provocando infecções de pele e mucosa de natureza benigna ou maligna e sua principal via de transmissão ocorre pelo contato sexual, desta forma, caracterizando-se como uma infecção sexualmente transmissível (BRUM et al., 2020).

Em razão do comportamento sexual e da forma de infecção e transmissão viral, tornou-se a IST mais comum em todo mundo, acometendo principalmente mulheres com múltiplos parceiros e início precoce da vida sexual. Estudos epidemiológicos apontam que em mulheres sexualmente ativas a taxa de infecção viral pode chegar a 80% (HU et al., 2018; MINISTERIO DA SAÚDE, 2022).

A notoriedade do HPV se configura principalmente pela sua associação ao câncer de colo de útero (CCU), sendo o principal agente causal da neoplasia cervical. Em linhas gerais a infecção pelo HPV é comumente transitória e pode ser eliminada espontaneamente pelo sistema imunológico do hospedeiro, no entanto infecções recorrentes e persistentes por tipos de alto potencial oncogênico estão relacionadas ao desenvolvimento da carcinogênese. Os genótipos de HPV oncogênicos mais frequentemente identificados no CCU incluem o HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73 e 82 (CARVALHO et al., 2021).

O câncer cervical é o quarto tumor maligno mais incidente em mulheres em todo o mundo, com aproximadamente 570 mil novos casos anualmente, sendo responsável por 311 mil óbitos/ano, configurando assim a quarta causa de morte mais frequente por câncer em mulheres (IARC, 2020).

A incidência do CCU é atribuída desproporcionalmente entre países desenvolvidos e em desenvolvimento. As taxas de incidência e mortalidade pela neoplasia cervical em países desenvolvidos tem diminuído progressivamente, devido

a efetivos programas de rastreamento e vacinação contra o HPV. Porém, em países em desenvolvimento o câncer cervical ainda apresenta altas taxas de prevalência e mortalidade. Cerca de 85% dos casos de morte por esta neoplasia ocorrem em países em desenvolvimento, devido principalmente ao acesso limitado as instalações de triagem e tratamento (HU et al 2018; SZYMONOWICZ et al., 2020).

O Instituto Nacional do Câncer (2022) reputa o câncer cervical como um importante problema de saúde pública configurando-se como a quarta causa de morte por câncer na população feminina no Brasil, com índice de mortalidade aumentando entre mulheres de 40 a 65 anos, sendo precedida de lesões precursoras graves em mulheres com faixa etária superior a 30 anos. No Brasil, em 2023, são esperados 17.010 casos novos, o que representa uma taxa ajustada de incidência de 13,25 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2022).

Assim a prevenção da neoplasia cervical está relacionada a medidas profiláticas e ao rastreamento efetivo da infecção pelo HPV. As estratégias de controle a partir da imunização mostram resultados promissores em países bem desenvolvidos, no entanto, a implementação de estratégias universais de vacinação no combate dessa infecção ainda é muito cara para países em desenvolvimento, especialmente para países muito populoso. Além disso, o conhecimento acerca da vacina e sua eficácia na prevenção da neoplasia, ainda é pouco difundido, sobretudo em populações de baixa renda. Outro fator crucial é que as vacinas multivalentes apesar de apresentarem ampla cobertura ainda não abrangem todos os genótipos de HPV relacionados com a oncogênese (KEPKA et al., 2021; INCA, 2021, p. 48).

Assim, apesar da grande importância da vacina no combate a neoplasia cervical é necessário integralizar esta medida ao rastreio e controle da infecção e desenvolver intervenções educacionais voltadas a conscientização e o conhecimento sobre a vacina contra o HPV (HARDEN et al., 2017).

O termo rastreamento designa-se ao processo de identificação precoce de doenças latentes ou em estágio inicial em indivíduos aparentemente saudáveis, que se confere através da realização de exames e testes (INCA, 2021, p. 14).

O principal método de triagem desta infecção em países em desenvolvimento se confere ao exame colpocitológico, popularmente conhecido como “exame de Papanicolaou”, fundamental para o rastreio e identificação de lesões precursoras do câncer de colo uterino. No entanto, este método não detecta a forma latente da infecção, que é identificado apenas pelas técnicas de biologia molecular, capazes de detectar a presença do DNA viral (ZEFERINO et al., 2018).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a realização dos testes de biologia molecular voltados a detecção direta do HPV como triagem primária, pois apresentam maior sensibilidade em relação à citologia, de modo a reduzir a taxa de resultados falso-negativos. Este teste é custo-efetivo devido ao seu maior valor preditivo negativo combinado com intervalos de teste estendidos em mulheres DNA-HPV negativas (ZEFERINO et al., 2018; ALMONTE et al., 2020).

As técnicas moleculares consistem na detecção do DNA-HPV e classificação do potencial de malignidade, ou seja, se o vírus detectado apresenta alto ou baixo potencial oncogênico. Algumas técnicas permitem ainda a identificação do tipo isoladamente. Dentre os principais métodos estão a hibridização *in situ*, captura híbrida, southern blot, microarray e reação em cadeia da polimerase (PCR) (RODRIGUES et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2021).

A crescente magnitude do CCU no Brasil institui a necessidade de expandir e aperfeiçoar estratégias de controle da doença, dentre as quais, destaca-se o rastreamento e detecção precoce da neoplasia.

A identificação precoce das alterações celulares por meio dos exames citológicos proporciona um melhor acompanhamento da evolução da doença. Somando a este cenário os métodos moleculares para detecção do DNA-HPV que proporcionam a identificação de infecções latentes e detecção de genótipos predominantes, resultaria no controle da infecção e redução da incidência da neoplasia cervical, visto que, é o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer do colo de útero.

## 2 OBJETIVOS

Este estudo tem como principal objetivo avaliar a genotipagem do HPV em relação ao teste de Papanicolaou como modelo de rastreamento primário do câncer de colo do útero.

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a eficácia da técnica de microarray para detecção do DNA-HPV.
- Verificar a prevalência de infecção de HPV em exames realizados em um serviço privado.
- Avaliar a prevalência de infecções por HPV de alto e baixo potencial oncogênico nestes testes.
- Correlacionar a frequência de HPV de alto e baixo risco e a ocorrência de lesões por meio da análise citológica.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 ASPECTOS GERAIS DA INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

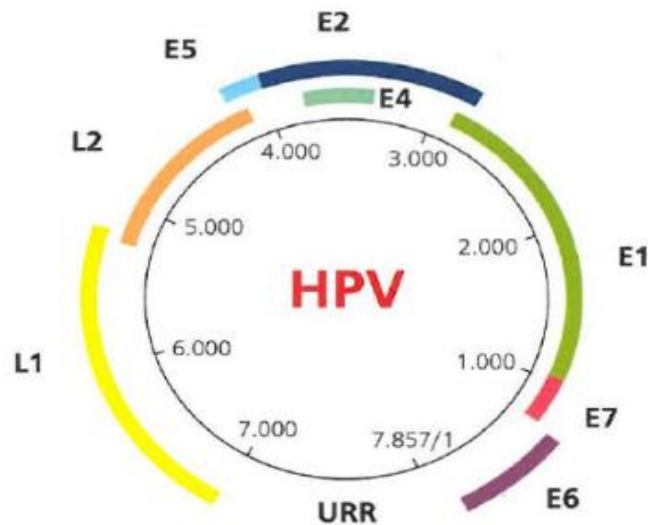
O Papilomavirus humano (HPV) é categorizado como a infecção sexualmente transmissível (IST) mais comum em todo o mundo. Isto se dá em virtude do comportamento sexual e da forma de infecção e transmissão viral (CARVALHO et al., 2021).

Existem mais de 200 tipos de HPV categorizados, dentre os quais 40 estão associados a infecção do trato ano genital. Os HPVs são ainda classificados em dois grupos conforme seu potencial oncogênico, em HPVs de alto potencial oncogênico (HPVs 16, 18, 31, 33, 45, e 52) e HPVs de baixo potencial oncogênico (HPV 6 e 11). Os HPVs de baixo risco estão associados ao desenvolvimento de lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL) e aparecimento de verrugas genitais e condilomas acuminados. Já os HPVs de alto risco são frequentemente encontrados em lesões intraepiteliais escamosa de alto grau (HSIL) e carcinomas invasivos. O tipo 16 é o mais prevalente nas infecções do trato genital (SALAZAR et al., 2019).

O HPV é um vírus não envelopado da família *Papillomaviridae* com simetria icosaédrica, que exibe tropismo por células epiteliais, provocando infecções de pele e mucosa de natureza benigna ou maligna e acomete diferentes sítios anatômicos, como a região ano genital e a cavidade oral (ARALDI et al., 2018).

Trata-se de um vírus relativamente pequeno com um diâmetro de 50 a 60nm. Seu genoma é composto por uma dupla fita de DNA que apresenta cerca de 8000 pares de bases (8Kb) (Figura 1). As regiões codificadoras do genoma viral são denominadas ORF (*open reading frames*) e são divididas em uma região precoce E (*early*) e uma região L (*late*), pois é expressa em estágios posteriores da infecção (HARDEN et al., 2017).

Figura 1 - Estrutura genômica do HPV



Fonte: Citologia Clínica do Trato Genital Feminino. Silva Neto, Jacinto da Costa. 2012.

Na região E expressa logo após a infecção, estão os genes E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7 e E8. Os genes E1 e E2 estão associados aos processos de replicação viral e controle de transcrição, o gene E4 codifica a proteína responsável pela maturação e liberação das partículas virais e alteração da matriz intracelular e os genes E5, E6 e E7 estão relacionados a transformação celular e controle do número de cópias. Os genes E3 e E8, no entanto, não apresentam uma função bem definida (BRUM et al., 2020, p.71).

A manutenção da oncogênese está atrelada a duas proteínas sintetizadas pelos genes E6 e E7. A oncoproteína E6 que tem a capacidade de se ligar a proteína supressora de tumor p53 e levar a sua degradação, comprometendo assim, a integridade do DNA replicado e a estabilidade cromossomal. A oncoproteína E7 é capaz de se integrar à proteína retinoblastoma supressora de tumor (pRb) e inativar a sua função ao impedir a ligação da pRb ao fator de transcrição E2F, que transcrevem ciclina E, ciclina A e p16INK4A, um inibidor de CDK4/6, levando as células a entrarem prematuramente na fase S. Deste modo, o aumento da expressão das proteínas E6 e E7 leva a transformação da célula hospedeira, replicação do DNA defeituoso e proliferação celular descontrolada além de contribuir para o acúmulo de mutações e a inibição da resposta imune (HARDEN et al., 2017; OTTER et al., 2018).

Estes mecanismos estão associados a HPVs que apresentam alto potencial oncogênico, pois os tipos de HPV de baixo risco exibem uma menor afinidade às proteínas supressoras de tumor, sendo assim, não levam a sua degradação. Outro

fator determinante é a transcrição das proteínas E1 e E2 que apresentam a função de repressão da atividade das oncoproteínas, permitindo deste modo que as proteínas de supressão tumoral desempenhem sua função e mantenham a homeostase epitelial (FERRARO et al., 2011; WANG et al., 2020).

A região tardia (L) corresponde a 40% do genoma viral e codifica as principais proteínas do capsídeo viral, L1 e L2, respectivamente. O capsídeo do HPV contém 360 cópias de L1 construídas por 72 pentâmeros com uma única proteína L2 localizada no centro de cada. A proteína L1 é a principal proteína do capsídeo e medeia a montagem dos vírions (partículas virais completas) enquanto a proteína L2 interage com a E2 e auxilia no transporte da L1 para o núcleo da célula e tem papel no encapsulamento do DNA viral (LETO et al., 2011; COSPER et al. 2021;).

A proteína L1 se organiza em partículas de estrutura icosaédrica, análogas ao capsídeo viral, ou virus-like particles (VLPs), no entanto, sem a presença do DNA viral. Esta descoberta possibilitou o avanço do conhecimento sobre a imunogênese do HPV e o posteriormente a fabricação de vacinas profiláticas (BRUM et al., 2020).

Entre as regiões E e L, encontra-se uma região de controle (LCR), situada entre o final da L1 e o começo da E6, essa região não codifica proteínas, mas é importante para o controle da replicação viral e transcrição de genes virais e celulares (LETO et al., 2011).

A infecção pelo HPV se inicia quando o agente etiológico entra em contato com as células epiteliais basais e da zona de transformação por meio de abrasões ou microlacerações na mucosa, que pode ocorrer ao longo da relação sexual, por autoinoculação ou contato com objetos contaminados, permitindo o acesso do vírus às células da camada basal.

Durante o processo infeccioso o vírus libera o capsídeo e transporta seu genoma para o núcleo da célula hospedeira. O DNA-HPV pode então assumir duas formas de acordo com o tipo de infecção, a forma epissomal presente em infecções latentes ou a forma integrada que ocorre quando há integração do DNA viral ao genoma humano, este processo decorre do rompimento da região E1 e E2 que é responsável por manter o DNA na forma epissomal. O HPV na forma transformante é capaz de manifestar lesões subclínicas e clínicas (OTTER, S. et al., 2018).

O rompimento desta região leva a desregulação do controle transicional dos genes virais. O HPV é um agente intracelular obrigatório, pois precisa estar integrado ao núcleo da célula do hospedeiro para replicar seu material genético e induzir a transcrição dos genes virais (FERRARO et al., 2011).

Sob a perspectiva clínica, a infecção pelo HPV apresenta três estágios de desenvolvimento: a fase de latência, a fase de lesão subclínica e a fase ativa da doença, fase clínica. A condição de latência é quando é possível detectar o DNA-HPV por meio de técnicas de diagnóstico molecular, mas não há lesão identificável. O estado subclínico é conferido quando há detecção do DNA viral e de lesões, que podem ser identificadas por colposcopia e microscopia óptica. E o estado de doença clínica, designa-se a diferentes graus de expressão e comprometimento do organismo, exibindo lesões verrucosas ou úlceras associadas ao desenvolvimento de alterações mais graves (FERRARO et al., 2011).

O fator causal do CCU é a infecção pelo HPV de alto risco oncogênico, no entanto para o desenvolvimento do câncer é necessário que esta infecção seja recorrente e persistente por tipos virais de alto potencial oncótico. Na maioria das mulheres, a resposta imunológica ajuda a eliminar carga viral de 12 a 24 meses. Sendo assim, a infecção pelo HPV é geralmente transitória ou intermitente e a prevalência de infecções latentes varia de 5% a 44% entre mulheres de idade reprodutiva e sexualmente ativas (PINTO et al., 2011).

Estudos de coorte demonstraram que o risco de câncer é maior para mulheres que apresentam infecções persistentes. Estas infecções podem estar dispostas na sua forma latente ou subclínica (LIU et al., 2013).

As alterações celulares reativas podem progredir para o câncer, mas essa evolução é geralmente lenta, podendo durar de 10 a 20 anos aproximadamente. As lesões intraepiteliais cervicais que antecedem a neoplasia tendem a persistir por um longo período até despontar no estado de malignidade. E a maioria destas lesões quando devidamente tratadas são curáveis na quase totalidade dos casos. Desta forma, o risco de desenvolver a neoplasia cervical é cerca de 30% se as lesões precursoras não forem devidamente tratadas (INCA, 2021, p. 44).

### 3.2 SAÚDE PÚBLICA: CÂNCER DO COLO UTERINO (CCU)

Na década de 70, Harald zur Hausen afirmou que o câncer do colo do útero estava associado a presença de partículas virais em células malignas, ao identificar o DNA viral integrado ao genoma humano em biópsias do CCU. Constatando assim, que o HPV estava envolvido na gênese do tumor. Mais tarde em 1983, descobriu-se o HPV tipo 16 identificado em biópsias do câncer cervical. (BRUM, et al., 2020; ROSA et al., 2009).

A infecção por HPV de alto risco é necessária para o desenvolvimento da carcinogênese, visto que praticamente todos os casos de CCU são oriundos da infecção por este vírus. No entanto, a infecção isoladamente não é capaz de levar ao desenvolvimento do câncer, sendo necessário, infecções recorrentes e persistentes por tipos de alto potencial oncótico, associados a fatores de risco que contribuam para a progressão da doença (COZINHA et al., 2022).

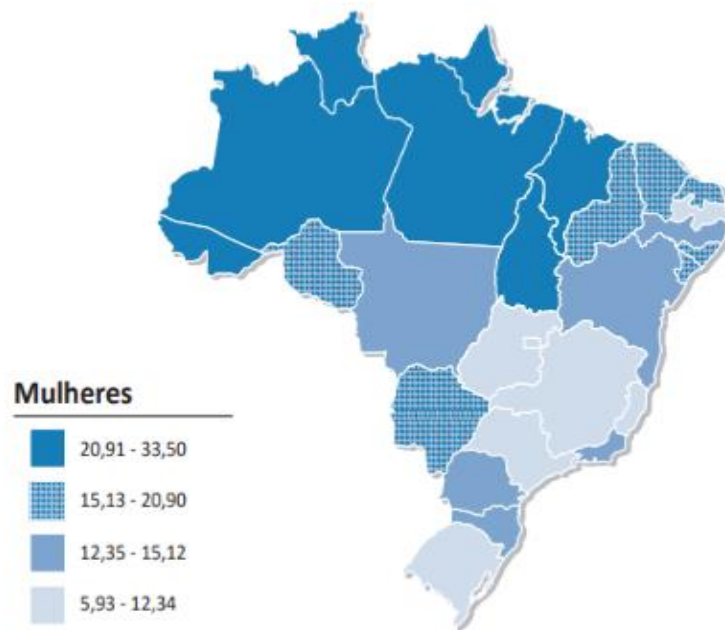
O CCU acomete a região inferior do útero, denominada colo, mais especificamente na chamada zona de transformação, região onde ocorre a transição entre o epitélio colunar por um processo adaptativo do novo epitélio (metaplasia) (BRUM, et al., 2020).

O câncer cervical pode ser classificado de acordo com a sua característica histológica, sendo o carcinoma escamoso o tipo mais comum e que acomete o epitélio escamoso presente em 80% a 85% dos casos, e o adenocarcinoma o segundo tipo mais comum, correspondendo a 10% a 25% dos casos, esse tipo de câncer acomete o epitélio glandular (INCA, 2021, p. 43).

Apesar do CCU ser a neoplasia com maior potencial de prevenção, ela ainda constitui um importante problema de saúde pública no Brasil, sendo assim, considerada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) e pelo Ministério da Saúde do Brasil (MS). No Brasil, em 2020, foram registrados 16.710 novos casos de CCU, levando este tipo de câncer a ocupar a terceira posição entre as neoplasias mais incidentes em mulheres no país (SOUZA, 2022).

A incidência da neoplasia cervical varia substancialmente entre as regiões do Brasil devido às diferenças socioeconômicas e o acesso à saúde. Assim, sem considerar os tumores de pele não melanoma, o CCU é o segundo mais frequente nas regiões norte, nordeste e centro-oeste. Na região sul encontra-se em quarta posição, seguido da região sudeste que apresenta o menor índice desta doença (Figura 2) (BRUM et al., 2020).

Figura 2 - Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade de Federação, para câncer do colo do útero



Fonte: BRASIL, 2019.

A neoplasia cervical configura a quarta causa de morte por tumores malignos em mulheres em todo o mundo (FISCHER et al., 2022). Cerca de 85% dos casos de morte por esta neoplasia ocorrem em países em desenvolvimento, devido principalmente ao acesso limitado a instalações de triagem e tratamento (CARVALHO et al., 2022).

Além de aspectos ligados à própria infecção pelo HPV, outros fatores relacionados à imunidade, genética e ao comportamento sexual podem influenciar os mecanismos que determinam a regressão ou a persistência da infecção e a progressão para lesões precursoras e desenvolvimento do câncer cervical. Assim, fatores como início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros, tabagismo e uso prolongado de pílulas anticoncepcionais são considerados fatores de risco para o desenvolvimento desta neoplasia. A idade também é um fator determinante, visto que o índice de mortalidade aumenta entre mulheres de 40 a 65 anos (INCA, 2020, p.38).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) a erradicação do CCU depende de inúmeros esforços respaldados na prevenção por meio da vacinação, programas de rastreamento e tratamento de lesões precursoras (ARBYN et al., 2020).

A prevenção primária da neoplasia cervical, se confere ao uso de preservativos e a vacinação contra o HPV associada a ações de promoção da saúde. E a prevenção secundária, se concebe no diagnóstico precoce, por meio do exame de Papanicolaou. A promoção de saúde refere-se a ações transversais de promoção de saúde à população, como o controle de doenças e agravos à saúde, através de ações que visam aumentar a disseminação de informações necessárias e reduzam as dificuldades de acesso aos serviços de saúde (LOPES et al., 2019).

### 3.3 PREVENÇÃO PRIMÁRIA: VACINAÇÃO

O impacto da infecção pelo HPV na saúde mundial foi determinante para o desenvolvimento de vacinas contra os tipos mais prevalentes do vírus. Assim, a principal via de prevenção do câncer cervical se confere na vacinação contra o HPV (prevenção primária). Além da prevenção do câncer do colo do útero a imunização contra alguns tipos de HPV é capaz de prevenir lesões pré-malignas e malignas da vagina, vulva, ânus, pênis e orofaringe, além de verrugas genitais. Outra forma de prevenção é atribuída à realização de exames preventivos e periódicos (prevenção secundária) (SANTOS et al., 2018).

Atualmente estão disponíveis três vacinas contra o HPV, sendo, a vacina bivalente produzida por GlaxoSmithKline e a quadrivalente e nonavalente produzidas pela Merck Sharp and Dohme (BRUM et al., 2020).

As vacinas foram confeccionadas a partir de estudos com a proteína L1 do capsídeo viral, por tecnologia de DNA recombinante, que levou a obtenção de partículas semelhantes aos vírus, porém sem a presença do DNA viral, denominadas vírus-like particles (VLP). Assim, devido à ausência do DNA viral as VLPs não provocam infecção, mas são capazes de induzir a produção de anticorpos contra os tipos específicos de HPV inclusos nas vacinas. Deste modo, a resposta imunológica específica de memória é estabelecida através de anticorpos neutralizantes contra a proteína L1. No entanto, a imunização depende da quantidade de anticorpos sintetizados, da presença dos anticorpos no sítio da infecção e da sua persistência (BRUM et al., 2020).

Embora a vacina contra o HPV possa ser administrada em diferentes idades, recomenda-se a imunização do público infantil e adolescente em virtude dos melhores resultados da vacinação em idades precoces. Segundo o Ministério da Saúde a imunização deve acontecer preferencialmente, entre 9 e 14 anos para ambos os

sexos, idade em que a vacina é ofertada gratuitamente no Sistema Único de Saúde (SUS), no entanto, é recomendado que todos os homens e mulheres entre 9 e 26 anos recebam a vacina contra o HPV. O esquema vacinal é de duas ou três doses, podendo variar de acordo com a idade do paciente, sendo que, se for administrada duas doses o intervalo indicado é de seis meses e na administração de três doses, o intervalo entre a primeira e a segunda dose deve ser de dois meses, e a terceira, seis meses depois da primeira dose (SZYMONOWICZ et al., 2020; Ministério da Saúde, 2022).

A vacina bivalente (Cervarix®) licenciada em 2009, é uma vacina recombinante não infecciosa preparada a partir de VLPs da proteína L1 do capsídeo dos subtipos oncogênicos de HPV-16 e 18. Estudos em animais mostraram que a eficácia das vacinas VLP L1 é amplamente mediada pelo desenvolvimento de resposta imune humoral e memória celular imunomediada (SPINNER, et al., 2019; BRUM, et al., 2020).

A vacina quadrivalente Gardasil® (qHPV) recombinante, contém antígenos dos HPVs 6, 11, 16 e 18 juntamente a um adjuvante que visa aumentar a imunogenicidade do indivíduo e apresenta o mesmo mecanismo imunobiológico da vacina bivalente, sendo assim, contém VLPs L1. Foi licenciada em 2006 nos Estados Unidos se tornando a primeira vacina contra o HPV (SPINNER et al., 2019) e é atualmente a vacina disponibilizada no SUS, após sua incorporação no Calendário de Vacinação do Adolescente em 2014 pelo Ministério da Saúde (SILVA et al., 2019).

A vacina nonavalente Gardasil® (9vHPV) foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) no dia 10 de dezembro de 2014 nos Estados Unidos (EUA). Trata-se de uma vacina recombinante que confere proteção mais ampla na prevenção das infecções cervicais, vulvar, vaginal e câncer anal causadas por HPV dos tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58, e para a prevenção de verrugas genitais provocadas pelos tipos de HPV 6 ou 11, resultando em um potencial de 90% de prevenção (SANTOS et al., 2018).

Em um estudo realizado em 2015, que avaliou a eficácia da vacina nonavalente, demonstrou que a vacina produz respostas de anticorpos aos HPV-6, 11, 16, 18 semelhantes aos da vacina quadrivalente, aferindo que a eficácia da vacina 9vHPV contra doenças relacionadas aos HPV supracitados é semelhante à da vacina qHPV. Além disso a vacina 9vHPV preveniu doenças cervicais, vulvares e vaginais e infecções persistentes associadas aos HPV-31, 33, 45, 52 e 58 (JOURA et al., 2015).

O desenvolvimento das vacinas contribuiu de maneira significativa para redução das taxas de incidência e mortalidade pela neoplasia cervical ao

apresentarem uma eficácia de 95% na prevenção da displasia cervical e verrugas genitais oriundas da infecção pelos tipos de HPV presentes nas vacinas (SANTOS et al., 2018).

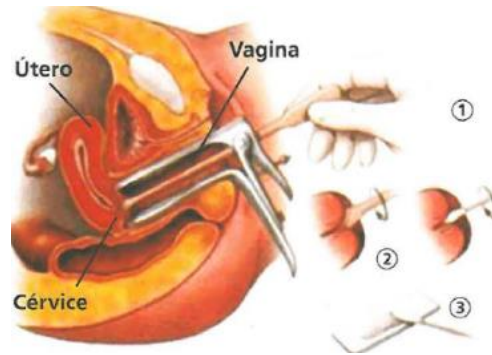
Assim, a implementação de um programa vacinal como método de prevenção contra o HPV é de grande importância para saúde pública desempenhando um importante papel na redução da incidência da neoplasia cervical. No entanto, ainda apresenta muitas limitações, como a baixa adesão da população aos programas de vacinação contra o HPV, muitas vezes ocasionada pela falta de informação e conhecimento acerca da vacina e da associação do câncer do colo do útero com a infecção pelo HPV. Além disso, as vacinas multivalentes não apresentam cobertura total contra todos os genótipos de HPV relacionados com a oncogênese. Assim, se faz necessário a integralização de medidas de prevenção primária e secundária para reduzir os índices de incidência e mortalidade pela neoplasia cervical (KEPKA et al., 2021; ARBYN et al., 2020).

#### 3.4 EXAME CITOPATOLOGICO PARA DETECÇÃO DE ALTERAÇÕES PRÉ NEOPLASICAS

A colpocitopatologia ou citologia oncótica cervical é um exame utilizado para detectar alterações nas células do colo do útero e é comumente denominado de “Papanicolaou” em homenagem ao médico fisiologista George Nicholas Papanicolaou (1883–1962), que introduziu essa técnica na década de 50 nos Estados Unidos (EUA) possibilitando grandes avanços no combate da neoplasia cervical. Assim este exame é a principal estratégia para detecção de lesões precursoras do câncer cervical (SMITH et al., 2018).

Para coleta do material cervicovaginal é introduzido na vagina um instrumento chamado espéculo, para abertura do canal vaginal. Na sequência é realizado um raspado na região externa e interna do colo do útero com uma espátula de Ayres (ectocervice) e escova de cerdas (endocervice), realizando um movimento rotativo de 360° em torno de todo o orifício. Após a coleta do material, o mesmo deve ser disposto na lâmina para análise ou armazenado em meio líquido para conservação do conteúdo celular (Figura 3) (SILVA et al., 2012).

Figura 3 - Coleta do esfregaço cervicovaginal



Fonte: Citologia Clínica do Trato Genital Feminino. 1ª ed. Jacinto da Costa Silva Neto et al., 2012.

Atualmente existem duas metodologias aceitas para coleta do exame de citologia oncótica/colpocitologia: a citologia em base líquida e a convencional. A citologia em base líquida é realizado a partir da coleta de células da zona de transformação do colo uterino usando uma escova ginecológica e transferindo o material coletado para um frasco com conservante líquido. Já na técnica convencional o material coletado é depositado em uma lâmina e ocorre a fixação do material na lâmina com conservante. O método de citologia de base líquida, apresenta vantagens frente a citologia convencional, como uma menor taxa de resultados insatisfatórios e filtragem de sangue e detritos. Além da possibilidade de realizar os testes de DNA-HPV, gonorreia e clamídia a partir de uma única coleta. Após a coleta do material, é realizada a coloração de Papanicolaou, para posterior análise microscópica. Para categorização das alterações citológica encontradas é estabelecido nomenclaturas designadas a cada atipia identificada (COZINHA et al., 2022).

Uma das bases do exame de Papanicolaou é a identificação de alterações nucleares, visto que, infecções persistentes pelo HPV costumam levar a ruptura da lâmina nuclear o que contribui para deformações na morfologia do núcleo das células infectadas. Assim, células epiteliais cervicais normais, geralmente têm um núcleo liso e oval, enquanto células malignas do câncer cervical, apresenta-se maiores e com deformações morfológicas como núcleos irregulares, multilobulares e com micronúcleos. Estas alterações configuram a base da investigação do Papanicolaou, sendo fundamental para o rastreio das lesões intraepiteliais cervicais e da neoplasia cervical, uma vez que a infecção pelo HPV é admitida como a principal etiologia do desenvolvimento do CCU (SMITH et al., 2018).

Em relação à uniformização da linguagem é definido que os exames citológicos devam apresentar uma padronização de laudos à nível nacional que permita a completa compressão á nível clínico e citológico.

Assim, a nomenclatura utilizada para classificar laudos citopatológicos sofreu modificações graduais ao longo dos anos. Em 1943 foi introduzido a classificação de Papanicolaou que identificava e categorizava as lesões no aspecto citológico em classe I, II, III, IV e V, dependendo do grau da lesão. Sendo a classe I células dentro dos padrões de normalidade e a classe V indicativa de malignidade. A classificação Reagan et al, surgiu anos depois na década de 60 e associava as lesões histológicas às lesões celulares, avaliando o epitélio como um todo e classificando as lesões como displasias, subdividas em displasias leve, moderada, severa e carcinoma in situ. Posteriormente, Richart e colaboradores designaram o conceito de neoplasia intraepitelial (NI) e neoplasia intraepitelial cervical (NIC) divididas em três níveis, que permanecem para diagnósticos histológicos (INCA, 2012, p. 10).

E atualmente a nomenclatura brasileira utilizada para laudos citopatológicos é baseada no sistema de Bethesda, que incorporou vários conceitos e conhecimentos adquiridos anteriormente, como a diferenciação do diagnostico citológico para células escamosas e glandulares; inclusão do diagnóstico citomorfológico sugestivo da infecção por HPV, em razão do envolvimento desse vírus na carcinogênese dessas lesões; e a introdução da análise da qualidade do esfregaço (INCA, 2012, p. 11).

Além disso, no atual sistema de classificação citológica, as lesões relacionadas ao papilomavírus humano (HPV) e neoplasia intraepitelial cervical grau I (NIC I) são classificadas na mesma categoria, denominadas de lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSILs). E as NIC II/III são categorizadas como lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSILs) (ALMEIDA et al., 2022).

O sistema Bethesda classifica portanto, as lesões celulares dependendo do grau de alteração morfológica das células em: citopatológico normal ou dentro dos limites de normalidade, alterações celulares benignas ou inflamação, lesão escamosa intraepitelial de baixo grau (LSIL), células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas (ASC-US), células escamosas atípicas de significado indeterminado não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H), lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) e carcinoma epidermoide invasor (células escamosas). Para lesões originadas em células glandulares é designado as terminologias como: células glandulares atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas (AGS-US), células glandulares atípicas

de significado indeterminado não podendo afastar lesão intraepitelial de alto grau (AGS-H) e adenocarcinoma in situ e invasor (INCA, 2012, p. 11-18).

As terminologias ASC-US e AGS-US atualmente adotadas no sistema Bethesda, eram anteriormente consideradas lesões com alterações reativas microscópicas incomuns para processos benignos, mas não notáveis o suficiente para o diagnóstico preciso de adenocarcinoma (ALMEIDA et al., 2022).

Além das classificações de anormalidade das células epiteliais, este sistema de análise categoriza o tipo de amostra em convencional ou base líquida; adequabilidade da amostra, em satisfatória ou insatisfatória para avaliação; variações celulares não neoplásicas (inflamação, alterações celulares reativas, células glandulares pós-histerectomia); e a identificação de organismos como *Trichomonas vaginalis*, vaginose bacteriana, espécies de *Candida*, espécies de *Actinomyces*, alterações celulares compatíveis com vírus do herpes e alterações celulares compatíveis com citomegalovírus. (COZINHA et al., 2022).

### 3.5 RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO NO BRASIL

A detecção precoce do câncer é um componente crítico da prevenção e redução da mortalidade relacionada ao câncer. A principal finalidade da triagem é identificar cânceres, ou precursores do estágio maligno precocemente, visando reduzir a mortalidade. O principal método para o diagnóstico precoce do CCU é o rastreamento, visto que possibilita a identificação de lesões precursoras que podem ser detectadas e tratadas adequadamente, impedindo sua progressão (SCHWARTZBERG et al., 2022).

No Brasil, as primeiras iniciativas de controle do câncer do colo do útero tiveram início em 1950 com a introdução da citologia e anos depois foi inserido a colposcopia através da descoberta do ginecologista Hans Hinselmann (LANA, 2020). Mais tarde em 1984, foi implantado o Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher (PAISM), que destinou esforços para que os serviços básicos de saúde oferecessem às mulheres atividades de prevenção do câncer do cervical, tendo como principal contribuição introduzir e estimular a coleta de material para o exame citopatológico como procedimento de rotina no atendimento ginecológico (INCA, 2016, p.22).

A persistência epidemiológica do CCU no Brasil e sua magnitude social levou o ministério da saúde a elaborar um plano piloto denominado “Viva Mulher” dirigido a

mulheres entre 35 e 49 anos, que em 1998 foi implementado em todo país. A partir deste plano foram desenvolvidos então regulamentações para a padronização da coleta de material e para a conduta e seguimento diante de cada alteração citológica (INCA, 2016, p.22).

Diante de resultados alterados nos exames citopatológicos é recomendado pela Diretrizes Brasileiras para Triagem do Câncer Cervical publicado em 2016, as seguintes condutas para o controle e rastreamento da doença, expressas na tabela 1 (INCA, 2016, p.31).

Tabela 1 - Resultados citopatológicos e recomendações de condutas clínicas para o rastreamento do câncer do colo do útero

Diagnóstico citopatológico		Faixa etária	Conduta inicial
Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS)	Possivelmente não neoplásicas (ASC-US)	< 25 anos	Repetir em 3 anos
		Entre 25 e 29 anos	Repetir a citologia em 12 meses
		≥ 30 anos	Repetir a citologia em 6 meses
	Não se podendo afastar lesão de alto grau (ASC-H)		Encaminhar para colposcopia
Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC)	Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau		Encaminhar para colposcopia
Células atípicas de origem indefinida (AOI)	Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau		Encaminhar para colposcopia
Lesão de Baixo Grau (LSIL)		< 25 anos	Repetir em 3 anos
		≥ 25 anos	Repetir a citologia em 6 meses
Lesão de Alto Grau (HSIL)			Encaminhar para colposcopia
Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão			Encaminhar para colposcopia
Carcinoma escamoso invasor			Encaminhar para colposcopia
Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS) ou invasor			Encaminhar para colposcopia

Fonte: Tabela extraída do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2016, p. 31.

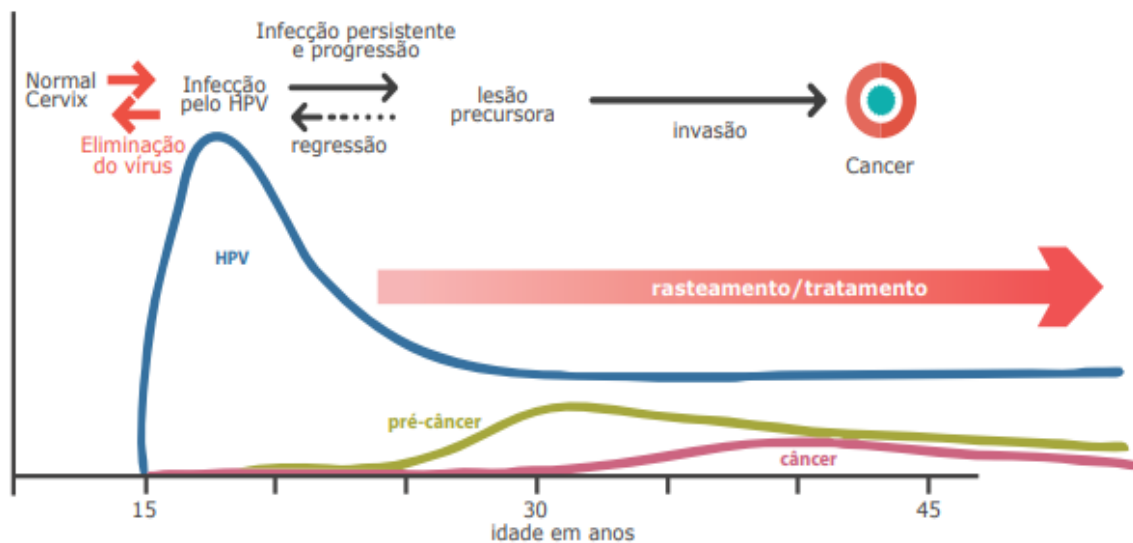
A infecção pelo HPV e as lesões que antecedem o estado tumoral são assintomáticas, mas em casos em que as lesões evoluem para o estado oncótico, podem ser detectados sintomas, tais como, sangramento vaginal (espontâneo, após o coito ou esforço físico), corrimento vaginal, dor na região pélvica e perda de peso.

A detecção precoce previne a evolução para o estado sintomático, sendo imprescindível para um melhor prognóstico da doença (INCA, 2021, p. 48).

Um dos itens mais almejados no âmbito da atenção primária é alcançar alta cobertura da população alvo, para que se obtenha significativa redução dos índices de incidência e mortalidade. Países que apresentam uma cobertura superior a 50% nos exames de citopatologia realizado a cada três a cinco anos exibem taxas inferiores a três mortes por 100 mil mulheres/ano e países com cobertura superior a 70%, essa taxa é igual ou menor a duas mortes por 100 mil mulheres/ano (INCA, 2016, p.33).

Atualmente o método de rastreamento do câncer do colo do útero implementado no Brasil é o exame citopatológico, que é ofertado às mulheres entre 25 e 64 anos de idade, que já iniciaram ou apresentam atividade sexual. A priorização dessa faixa etária como a população-alvo do rastreamento justifica-se na predileção da ocorrência das lesões de alto grau com potencial à malignidade nesta faixa etária (Figura 4) (OLIVEIRA et al., 2018).

Figura 4 - Processo evolutivo do câncer cervical correlacionado a faixa etária



A linha azul representa o pico da infecção pelo HPV que ocorre entre os 15 à 20 anos. A linha verde corresponde as lesões precursoras de câncer que têm o pico em torno dos 30 anos e a incidência desse câncer aumenta nas mulheres a partir dos 35 anos e atinge seu pico na quinta ou sexta décadas de vida. Fonte: Lowy; Schiller, 2006.

Deste modo, antes dos 25 anos, prevalecem as infecções pelo HPV que podem culminar em lesões de baixo ou alto grau que na maioria dos casos regredem espontaneamente neste grupo etário, por isso, não se estabelece como população alvo. Após os 65 anos, se a mulher for submetida ao rastreio regularmente, e

apresentarem resultados negativos, o risco de desenvolvimento do câncer cervical é reduzido, dada a sua lenta evolução (INCA, 2021, p. 46).

A periodicidade da citologia oncótica recomendada pela OMS no Brasil é de três anos, após dois exames negativos consecutivos realizados com um intervalo de um ano, para a população alvo. Essa recomendação se justifica devido à ausência de evidências de que o rastreamento anual seja significativamente mais efetivo do que se realizado em intervalo de três anos, visto que, essa infecção apresenta uma evolução lenta. Estudos demonstraram que a proteção conferida em até dez anos por um exame prévio negativo é de 58% e aumenta para 80% após dois exames negativos, desta forma, assegurando a periodicidade estabelecida. A repetição anual após o primeiro resultado negativo, busca reduzir a possibilidade de um resultado falso negativo (INCA, 2016, p.33; FISCHER et al., 2022).

Alguns grupos específicos devem ser rastreados com uma maior frequência para câncer cervical em relação a população geral. Dentre eles, estão mulheres infectadas com HIV, imunocomprometidas (como pacientes com transplante de órgãos), mulheres expostas ao dietilestilbestrol enquanto no útero e aquelas previamente acometidas e tratadas para NIC 2, NIC 3 ou câncer cervical (COZINHA et al., 2022).

Um estudo realizado pela US Preventive Services Task Force (USPSTF) demonstrou que a maioria dos casos de câncer cervical ocorrem em mulheres que não foram adequadamente rastreadas e confirma que medidas de rastreamento baseado no exame de base citológica levam a uma redução de 20% a 60% na mortalidade por câncer cervical (JAMA, 2018).

Programas de rastreamento do CCU de alta qualidade, contínuos e difundidos diminuem substancialmente a incidência do câncer cervical, visto que, dados como estes são observados em países desenvolvidos como os Estados Unidos em que se observa uma redução de 80% da incidência do CCU desde que o rastreamento foi implementado pela primeira vez (CARVALHO et al., 2022).

A desvantagem do rastreamento realizado por meio dos exames de base citológica apresenta-se na sua taxa relativamente alta de falsos negativos e na sua incapacidade de detectar a forma latente da infecção, que é identificado apenas pelas técnicas de biologia molecular, que detectam a presença do DNA viral (PEDER et al., 2018). Além disso, a cobertura e a periodicidade adequada dos exames de Papanicolaou são limitadas pelas disparidades socioeconômicas e demográficas.

Assim, barreiras organizacionais e desigualdades sociais, econômicas, culturais e raciais dificultam a efetividade dos programas de rastreamento (LOPES et al., 2019).

### 3.6 TÉCNICAS DE BIOLOGIA MOLECULAR APLICADAS A DETECÇÃO E GENOTIPAGEM DO HPV

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a realização dos testes de HPV como triagem primária, pois apresentam maior sensibilidade em relação à citologia, de modo a reduzir a taxa de resultados falso-negativos. O teste voltado a detecção do DNA-HPV é custo-efetivo devido ao seu maior valor preditivo negativo combinado com intervalos de teste estendidos (CARVALHO et al., 2022).

O princípio básico das técnicas moleculares consiste na detecção do DNA-HPV e categorização do potencial de malignidade, ou seja, se o vírus detectado apresenta alto ou baixo potencial oncogênico. Algumas técnicas apresentam a capacidade de genotipar os tipos virais presentes na amostra.

Dentre as diferentes técnicas de diagnóstico molecular, estão a hibridização *in situ*, captura híbrida, PCR, microarray entre outras técnicas que são amplamente utilizadas para a detecção do HPV.

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) é uma metodologia que apresenta alta sensibilidade na detecção do DNA viral sendo, portanto, um excelente método para identificação do HPV em tecidos biológicos. Essa técnica caracteriza-se pela amplificação de milhões de cópias de fragmentos do DNA alvo e tem sido amplamente utilizada para diagnósticos de infecções e estudos genéticos (GAMA et al., 2021).

A PCR quantitativa (qPCR) é uma das variáveis da PCR empregada no diagnóstico do HPV que se diferencia pela capacidade de monitoramento do alvo durante seu processo de amplificação, fornecendo um resultado semiquantitativo pois leva a identificação do alvo e confere um sugestivo da carga viral presente na amostra. Essa técnica permite o emprego de ensaios multiplexados capazes de identificar mais de um alvo por reação o que permite a identificação dos tipos presente e seu potencial oncogênico, aumentando assim, a abrangência analítica deste método (TAYLOR et al., 2018).

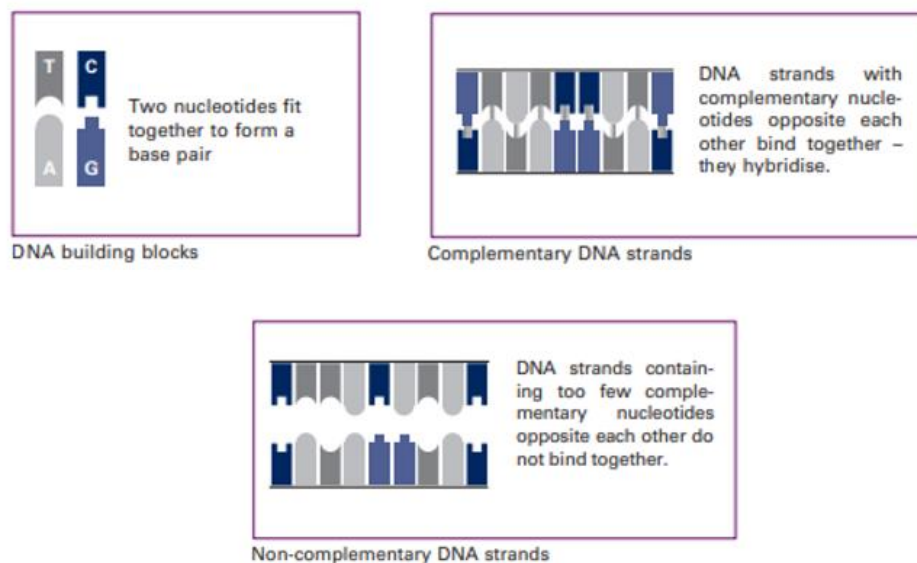
A Captura híbrida é fundamentada na técnica de hibridização molecular que decorre do emprego de sondas para amplificação dos alvos por quimioluminescência, essa abordagem diagnóstica é muito semelhante a técnica utilizada nos imunoenaios do tipo ELISA. Essa metodologia foi aprovada pelo FDA e a ANVISA para o

diagnóstico da infecção pelo HPV e permite a detecção de tipos de alto e baixo potencial oncogênico (ADORNO et al., 2020).

Dentre as técnicas desenvolvidas destaca-se a o método molecular e genômico de microarray que é uma técnica de análise em larga escala, que possibilita a investigação simultânea da expressão de milhares de genes, permitindo assim, uma visão geral no estudo de padrões de expressão gênica em amostras biológicas, o que contribui para um aumento da capacidade analítica das técnicas moleculares (SALZAR et al., 2019).

O princípio da técnica consiste na propriedade de hibridação por complementariedade dos ácidos nucleicos, nas quais sondas de DNA sintético (segmentos de fita única) exibem sequencias semelhantes e complementares às do gene alvo, marcadas com fluorescência. Essas sondas são fixadas em chips de DNA e imobilizadas em áreas específicas. Desta forma, quando uma amostra apresenta segmentos de DNA correspondentes as regiões de DNA complementar se ligam e são hibridadas (Figura 5).

Figura 5 - Princípio da técnica de microarray



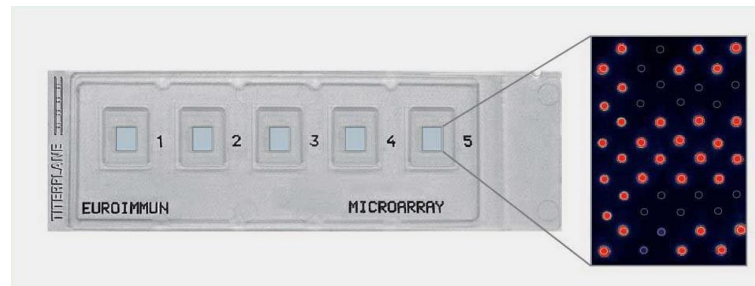
Fonte: EUROArray DNA microarray test systems for molecular diagnostics (IVD). Euroimmun, 2016.

Após a hibridação, os *chips* de DNA são lidos através de um *scanner*, geralmente conectado a um *software* de análise, que capta os pontos de luz (fluorescência) e converte em informação digital.

A técnica de microarray aplicada a detecção do HPV se baseia na amplificação de seções dos oncogenes virais E6 e E7 do HPV que são amplificados e marcados

com fluorescência e posteriormente detectados via hibridização com sondas de DNA imobilizados. A ligação específica (hibridização) dos produtos de PCR com as sondas correspondentes é visualizada através de um scanner de microarray (Figura 6). Essa técnica é um dos métodos mais abrangentes no diagnóstico da infecção pela HPV, pois é capaz de genotipar até 30 tipos de HPV de alto e baixo potencial oncótico prevalentes na mucosa ano-genital (GUINDALINI et al., 2007).

Figura 6 - Chips de DNA-HPV, microarray



Fonte: EUROArray DNA microarray test systems for molecular diagnostics (IVD). Euroimmun, 2016.

Embora as técnicas apresentadas sejam altamente eficientes, o sucesso destes procedimentos depende do local da coleta, da presença ou ausência de queratinização e do método usado para coletar a amostra. Um dos métodos comumente utilizados nas técnicas moleculares empregadas no diagnóstico deste vírus é o raspado da região (cervico-vaginal, oral, mucosa peniana ou anal) através do uso de escovas ou *swabs*, o que leva a obtenção de uma boa concentração de DNA sem a necessidade de procedimentos invasivos (GAMA et al., 2021).

Os testes moleculares se destacam quando comparados aos exames de base citológica por apresentarem vantagens como alta sensibilidade na previsão de futuras lesões pré-neoplásicas, detecção de infecções latentes, categorização dos tipos detectados, aumento dos intervalos de triagem em mulheres DNA-HPV negativas e a capacidade de ser realizado a auto coleta (GAMA et al., 2021).

A detecção do HPV aumenta a efetividade dos tratamentos em pacientes com manifestações clínicas e limita as consequências futuras para portadores de infecções assintomáticas, aumentando a sobrevida e a qualidade de vida desses pacientes (GAMA et al., 2021).

Desta forma, os testes moleculares vêm se tornando imprescindível para a triagem primária da infecção pelo HPV. Essas técnicas devem atuar concomitantemente ao exame colposcópico para identificação e rastreamento das lesões

intraepiteliais cervicais, contribuindo assim, para o diagnóstico prévio da doença. Esse método de triagem quando aplicado corretamente tende a diminuir a incidência e detecção tardia do câncer cervical o que por sua vez contribui para um melhor prognóstico (SALZAR et al., 2019).

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo de análise do banco de dados do laboratório Inside Diagnósticos, Pesquisa e Desenvolvimento S.A (CNPJ: 29.886.415/0001-96) em São Paulo, em que foram analisados os prontuários de 1951 pacientes que realizaram o exame de genotipagem do HPV e citologia oncológica concomitantemente, no período de janeiro a dezembro de 2022.

O presente estudo foi realizado após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Brasil, registrado sob o número de parecer 5.921.894 em 02 de março de 2023 (ANEXO A).

Este trabalho tem como proposta, avaliar o resultado molecular e citológico de 1951 amostras de raspado cérvico-vaginal de mulheres acima dos 18 anos que tenham realizado os exames de microarray para genotipagem do HPV e citologia oncológica dentro do período designado.

Como critério de inclusão, foram coletados dados de mulheres que realizaram o exame de base molecular (microarray) concomitantemente ao exame citológico entre o período de janeiro a dezembro de 2022. Como critério de exclusão, não foram incluídos resultados de amostras que foram processadas fora do período estabelecido, que tenham sido processadas por outra técnica diagnóstica ou que apresentaram resultado inválido. Dados de mulheres fora da faixa etária estudada também foram excluídas da análise.

O estudo irá contribuir de maneira significativa para o desenho de um perfil epidemiológico de mulheres residentes na cidade de São Paulo (SP) de forma aumentar a eficácia das ações de prevenção e promoção da saúde relacionados ao Câncer do Colo do Útero ao avaliar a prevalência de infecção de HPV em exames realizados em um serviço privado. Além disso, este estudo apresenta potencial para auxiliar a incorporação de um futuro modelo de triagem baseado na genotipagem do HPV.

### 4.2 COLETA DE DADOS

Para coleta de dados, levantamos os prontuários de 1951 pacientes que realizaram os exames dentro do período designado para análise. Foram extraídos do

prontuário de cada paciente: data de nascimento, sexo, local de coleta, adequabilidade da amostra, data de processamento da amostra e resultado citológico e molecular da genotipagem do HPV. Devido a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD), para proteção da identidade das pacientes, o nome civil das mesmas foi resguardado, sendo assim, recluso da coleta de dados.

#### 4.3 RESULTADO DA ANÁLISE MOLECULAR (GENOTIPAGEM)

As amostras analisadas foram processadas no setor de biologia molecular do laboratório Inside Diagnósticos pela técnica de microarray, com o *kit* da Euroimmun HPV-30. Trata-se de um teste qualitativo *in vitro* para detecção de 30 genótipos de HPV de alto e baixo potencial oncogênico, sendo 19 tipos de alto potencial oncogênico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 26, 53, 66, 70, 73 e 82) e 11 tipos de baixo potencial oncogênico (6, 11, 40, 42, 43,44, 54, 61, 72, 81 e 89).

Os resultados da genotipagem do HPV foram classificados em: positivo para HPVs de alto potencial oncótico (HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82), positivos para HPVs de baixo potencial oncótico (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e 89), positivos para HPVs de alto e baixo potencial oncótico (HPV 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 66, 68, 70, 72, 73, 81, 82 e 89) e negativo para os HPVs pesquisados.

Após a classificação do potencial oncótico, foi realizado uma estratificação dos tipos mais incidentes.

#### 4.4 RESULTADO DA ANÁLISE CITOLOGICA

Os resultados da análise das lâminas foram baseados na classificação de Bethesda 2014, que é o sistema universalmente aceito e utilizado para classificar laudos citopatológicos.

Assim, os resultados citológicos foram divididos em: citologia normal ou dentro dos limites de normalidade (DLN), que se configura na ausência de alterações reativas e atipia celulares; alterações celulares reativas - inflamação (INF), onde não há presença de atipia celular, sendo assim, negativo para malignidade; atipia celular escamosa de significância indeterminada (ASC-US); células escamosas atípicas de significado indeterminado não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H); e lesão escamosa intraepitelial de baixo grau (LSIL), incluindo infecção por HPV ou

displasia leve (NIC); e a lesão escamosa intraepitelial de alto grau (HSIL), incluindo displasia moderada (NIC 2) ou grave (NIC 3/CIS).

As amostras analisadas são oriundas da coleta de citologia em base líquida, e o meio de preservação utilizado foi o CellPreserv.

#### 4.5 ORGANIZAÇÃO DOS DADOS

Todos os dados coletados foram armazenados em uma planilha de Excel. Assim, cada paciente analisado foi estratificado e identificado com um código interno (numeração) que contempla o número de amostras analisadas. Esta numeração foi conferida de acordo com a data de liberação do resultado, sendo assim, a primeira paciente que realizou os exames dentro do período designado foi identificada como “paciente-01”. Na sequência, foram adicionadas as informações demográficas (sexo e data de nascimento), seguida das informações clínicas (adequabilidade da amostra, local de coleta, data de processamento da amostra, resultado citológico e genotipagem do HPV).

Após a coleta e organização dos dados em uma planilha de Excel, foi realizado a análise estatística.

#### 4.6 METODOLOGIA DE ANÁLISE

Para as análises estatísticas, utilizou-se o programa BioStat (versão 5.0). Foram realizados dois testes estatísticos para avaliar a associação entre as variáveis: o teste do Qui quadrado ( $\chi^2$ ) e o teste de Fisher. Estas duas metodologias de análise foram utilizadas para avaliar a significância estatística da associação entre as variáveis analisadas, com o principal objetivo de avaliar a relação de correspondência entre a análise molecular (genotipagem) com a análise citológica.

Para avaliar as frequências observadas, foi aplicado o teste G de Cochran. Esse teste é usado para verificar se há uma distribuição uniforme ou desigual de frequência em um conjunto de dados. Assim, no estudo em questão, o teste G de Cochran foi utilizado para avaliar a distribuição das frequências dos diferentes genótipos de HPV de alto e baixo risco.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao final da coleta de dados, obtivemos um número de 1969 pacientes que realizaram os exames de citologia oncótica e a genotipagem do HPV pela técnica de microarray no laboratório Inside Diagnósticos, Pesquisa e Desenvolvimento S.A, no período de janeiro a dezembro de 2022. No entanto, 18 pacientes foram excluídos da análise pois apresentaram resultado insatisfatório na citologia em virtude da adequabilidade da amostra. Assim, o número final contemplou a análise de 1951 prontuários.

Foi avaliado a idade média destas mulheres a fim de verificar a eficácia das ações de promoção de saúde da mulher relacionadas ao câncer do colo do útero.

Figura 7 - Faixa etária

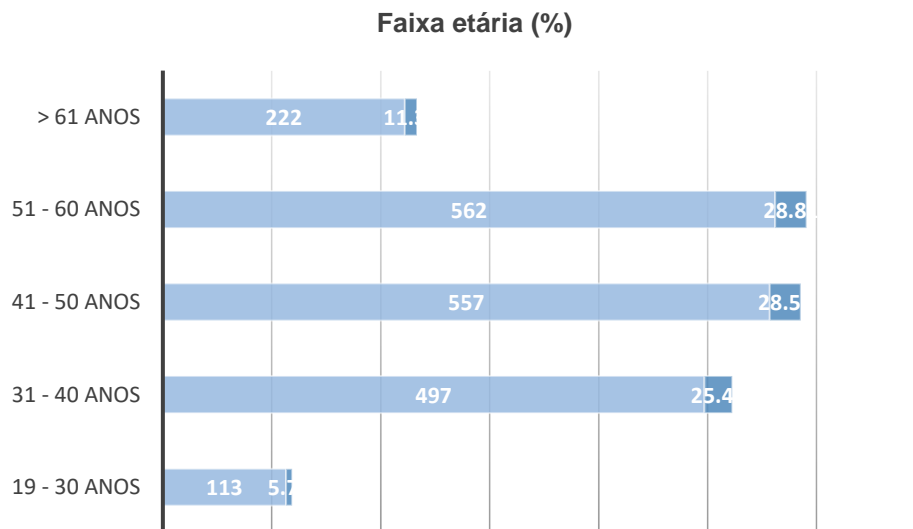


Figura 7 – Gráfico de distribuição de frequência da faixa etária das pacientes analisadas. Na linha vertical encontra-se as faixas etárias estratificadas e na horizontal o número de mulheres que realizaram o exame de citologia oncótica e genotipagem do HPV. Fonte: Dados coletados do laboratório Inside Diagnósticos, Pesquisa e Desenvolvimento S.A.

Conforme o gráfico apresentado, identificamos uma maior adesão ao exame periódico em mulheres na faixa etária entre 51 e 60 anos, seguido de mulheres entre 41 e 50 e 31 e 40 anos, e uma menor adesão entre mulheres antes dos 30 e após os 61 anos, o que corrobora com a recomendação da OMS, que visa o rastreio de mulheres entre 25 a 64 anos, que já iniciaram a atividade sexual. Essa faixa etária é

considerada uma idade em que as mulheres têm maior risco de desenvolver lesões pré-cancerosas e câncer do colo do útero (INCA, 2021, p. 46).

A prevalência da infecção pelo HPV é um tema de grande importância para a saúde pública, devido a sua associação ao câncer cervical. Nesse contexto, o presente estudo buscou avaliar a presença do DNA-HPV em mulheres residentes na cidade de São Paulo.

O resultado da análise molecular constatou a presença do agente viral em apenas 390 (19,99%) mulheres do total analisado, enquanto as outras 1.561 (80,01%) foram classificadas como negativas para a infecção pelo HPV (Tabela 2). Esse valor é considerado baixo quando comparado às estatísticas nacionais e regionais, que aponta uma prevalência geral da infecção pelo HPV no país de cerca de 53,6%, com variações regionais registradas (POP-Brasil, 2020).

Tabela 2 - Detecção do HPV

<b>Detecção do HPV</b>		
HPV	Nº	%
Positivo	390	19,99
Negativo	1561	80,01
<b>Total</b>	<b>1951</b>	<b>100,00</b>

Fonte: Dados coletados do laboratório Inside Diagnósticos, Pesquisa e Desenvolvimento S.A.

Segundo dados do estudo “POP Brasil - Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV” realizado pelo Ministério da Saúde do Brasil em conjunto com o Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre (RS), São Paulo é a cidade que apresenta menor prevalência (46,6%) da infecção por este vírus. No entanto, a taxa de prevalência na cidade de São Paulo ainda se mostrou superior aos resultados obtidos no presente trabalho (POP-Brasil, 2020).

Os resultados apresentados neste estudo são referentes a mulheres que realizaram exames preventivos em uma clínica particular da cidade de São Paulo e, portanto, não podem ser generalizados para a população como um todo.

A discrepância nos resultados também pode ser atribuída à diferença metodológica entre os estudos, como a população selecionada para análise, as técnicas de coleta e análise de seleção. Ambos os estudos realizaram a genotipagem do HPV por meio do método molecular de array. No entanto, o presente estudo avaliou apenas mulheres com idade acima de 18 anos, enquanto o estudo POP Brasil incluiu

homens e mulheres entre 16 e 25 anos, faixa etária em que a prevalência da infecção pelo HPV é maior. Portanto, essa diferença na população de estudo pode ter contribuído para a divergência dos resultados (POP-Brasil, 2020).

Além disso, é importante lembrar que a infecção pelo HPV é altamente prevalente na população em geral, e fatores como idade, gênero, status socioeconômico e comportamento sexual podem influenciar sua distribuição geográfica e demográfica (OLIVEIRA et al., 2013).

A partir destes resultados, foi possível relacionar a positividade da infecção pelo HPV a faixa etária. A idade das mulheres com infecções por HPV variou de 19 a 70 (idade média: 44,9 anos  $\pm$  11,8) anos. Verificou-se uma maior taxa de infecções por HPV em mulheres entre 19 e 30 anos (42,48%) e a faixa etária que apresentou menor prevalência da infecção por HPV foi composta por mulheres entre 51 e 60 anos (15,66%) (Tabela 3).

Tabela 3 - Positividade do HPV por faixa etária

<b>Positividade do HPV por faixa etária</b>			
Faixa etária	Nº	HPV +	%
19 - 30 anos	113	48	42,48*
31 - 40 anos	497	103	20,72
41 - 50 anos	557	104	18,67*
51 - 60 anos	562	88	15,66*
> 61 anos	222	47	21,17
<b>Total</b>	<b>1951</b>	<b>390</b>	<b>19,99</b>

Fonte: Dados coletados do laboratório Inside Diagnósticos, Pesquisa e Desenvolvimento S.A.

A fim de verificar a relação entre a idade das pacientes e a ocorrência de infecção pelo HPV, foi realizado o teste do Qui-quadrado, que é método estatístico utilizada para testar a hipótese de independência entre duas variáveis qualitativas. Ele avalia a distribuição de frequências observadas em uma tabela de contingência e se difere significativamente da distribuição de frequências esperadas, sob a hipótese nula de independência das variáveis.

Assim, ao analisar a relação entre a positividade da infecção e a idade dos pacientes, observou-se uma diferença significativa na frequência de detecção do agente viral de acordo com a faixa etária. No grupo etário de 19-30 anos, houve uma maior frequência de detecção do agente viral ( $p < 0,0001^*$ ), o que sugere uma maior

suscetibilidade à infecção pelo HPV nessa faixa etária. Por outro lado, no grupo etário de 41-50 anos, houve uma maior frequência de casos negativos ( $p=0,009^*$ ) em comparação com outros grupos. Além disso, o grupo composto por mulheres entre 51-60 anos também apresentou uma maior frequência de casos em que o agente viral não foi detectado ( $p=0,0026^*$ ), indicando uma possível diminuição da infecção nesta faixa etária. Nos grupos etários de 31-40 anos e acima de 61 anos, não houve diferença significativa na frequência de detecção do agente viral.

Observamos, portanto, que a ocorrência de infecções por HPV é mais frequentes em mulheres mais novas em relação à faixa etária composta por mulheres com idade mais avançada. Os resultados apresentados corroboram com os dados da literatura que identificam maior prevalência da infecção por HPV em mulheres mais jovens (INCA, 2021, p.46).

A maioria das infecções por HPV em mulheres antes dos 25 tende a regredir espontaneamente. Sendo assim, apesar do grupo composto por mulheres abaixo dos 30 anos ter apresentado uma maior taxa de infecção por HPV, essas mulheres apresentam um menor risco de desenvolver a neoplasia cervical (INCA, 2021, p.46).

Após a segregação dos resultados positivos, foi realizado uma estratificação para avaliar o potencial oncogênico dos HPVs detectados. Deste modo, foi possível identificar uma maior prevalência de infecções por HPVs de alto risco, presente em 240 (61,54%) mulheres com resultados de genotipagem positivo. As infecções por HPVs de baixo risco oncogênico foram identificadas em 76 (19,49%) casos analisados. Além disso, foi identificado a presença de HPVs de alto e baixo risco concomitantemente em 74 (18,97%) casos (Tabela 4).

Tabela 4 - Frequência de infecção pelo HPV de acordo com o potencial oncogênico

<b>Potencial oncogênico</b>		
HPV	Nº	%
Alto risco	240	61,54
Baixo risco	76	19,49
Alto/baixo risco	74	18,97
<b>Total</b>	<b>390</b>	<b>100,00</b>

Fonte: Dados coletados do laboratório Inside Diagnósticos, Pesquisa e Desenvolvimento S.A.

Esses resultados corroboram com outro estudo realizado no Brasil, que relata uma maior frequência de infecções por HPV de alto risco (NASCIMENTO et al., 2018).

A genotipagem é importante para orientação na triagem e monitoramento das mulheres, uma vez que essa técnica apresenta alta sensibilidade frente a citologia, diminuindo assim, a ocorrência de testes citológicos falso negativos (ZEFERINO et al., 2018).

No entanto, apesar da alta taxa de resultados falso negativos, a análise citológica é uma importante ferramenta para o rastreamento de lesões precursoras e diagnóstico do câncer do colo do útero, e é o atual modelo de triagem e rastreamento do câncer cervical (ZEFERINO et al., 2018).

Foi então avaliado os resultados citológicos presentes no prontuário das 1.951 mulheres analisadas, e verificou-se que 1.652 (84,67%) mulheres apresentaram citologia inflamatória, 177 (9,07%) estavam dentro dos limites da normalidade e 122 (6,25%) apresentaram algum tipo de lesão (Tabela 5).

Tabela 5 - Análise Citológica

<b>Análise Citológica</b>		
Lâmina	Nº	%
Normal	177	9,07
Inflamatória	1652	84,67
Lesão	122	6,25
<b>Total</b>	<b>1951</b>	<b>100,00</b>

Fonte: Dados coletados do laboratório Inside Diagnósticos, Pesquisa e Desenvolvimento S.A.

Nota-se, portanto, que foi identificado uma maior prevalência de citologia inflamatória (84,67%) em comparação aos demais achados citológicos. Esse dado corrobora com outros estudos que também avaliaram aspectos citológicos do colo do útero e identificaram uma maior prevalência de citologia inflamatória (SILVESTRE et al., 2016; LEAL et al., 2021). Além disso, Silva e colaboradores (2014) também encontraram uma alta prevalência de inflamação cervical, registrando 86,3% em uma análise dos resultados citopatológicos do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO) do Maranhão, resultado semelhante ao encontrado no presente trabalho.

É importante ressaltar que a inflamação cervical não é uma lesão pré-cancerosa, mas pode aumentar o risco de infecção por HPV ou outros agentes infecciosos como bactérias e vírus (INCA, 2016).

Dentro da classificação de lesão, estão: atipia celular escamosa de significância indeterminada (ASC-US), células escamosas atípicas de significado indeterminado não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H), lesão escamosa intraepitelial de baixo grau (LSIL) e a lesão escamosa intraepitelial de alto grau (HSIL).

Das pacientes classificadas com lesão, 86 (70,49%) foram categorizadas com LSIL, 26 (21,31%) com ASC-US, 7 (5,74%) com ASC-H e apenas 3 (2,46%) com HSIL, conforme a Tabela 6. Desta forma, observamos uma maior prevalência da lesão escamosa intraepitelial de baixo grau (LSIL) e atipia celular escamosa de significância indeterminada (ASC-US). A LSIL inclui a infecção por HPV e a displasia leve (NIC).

Tabela 6 - Presença das alterações citológicas classificadas como lesão

<b>Presença das alterações citológicas classificadas como lesão</b>		
Lâmina	Nº	%
ASC-H	7	5,74
ASC-US	26	21,31
LSIL	86	70,49
HSIL	3	2,46
<b>Total</b>	<b>122</b>	<b>100,00</b>

Fonte: Dados coletados do laboratório Inside Diagnósticos, Pesquisa e Desenvolvimento S.A.

Um dos objetivos do presente estudo também foi avaliar a relação de correspondência entre a presença ou ausência do HPV e seu potencial oncogênico com a análise citologia. Para tanto, foram utilizados dois testes estatísticos: o teste de Fisher e o teste do Qui-quadrado. Ambos os testes avaliam a independência entre variáveis categóricas e são usados para testar a significância estatística da associação entre essas variáveis.

A maior parte das pacientes com citologia normal não apresentou a detecção do HPV pela técnica molecular, sendo sua ausência observada em 153 (86,44%) casos. No entanto, a presença do vírus foi identificada em 24 (13,55%) pacientes com citologia normal (Tabela 7). Assim, foi identificada uma associação estatisticamente significativa entre a citologia normal e a ausência do HPV ( $p < 0,0001^*$ ). Além disso, a presença de HPV de baixo risco foi significativamente menor em pacientes com citologia normal ( $p = 0,0057^*$ ). No entanto, não foi encontrada associação entre a presença de HPV de alto risco e a presença simultânea de HPV de alto e baixo risco com a citologia normal ( $p = 0,403$ ). Esses resultados sugerem que o risco de infecção

por HPV de baixo risco é menor em indivíduos com citologia normal, enquanto a presença de HPV de alto risco não parece ser influenciada pelo resultado da citologia.

Tabela 7 - Frequência de HPV em mulheres com citologia normal

<b>Frequência de HPV em mulheres com citologia normal</b>		
Risco HPV	Nº	%
Alto	21	11,86
Baixo	0	0,00*
Alto e baixo	3	1,69
Ausente	153	86,44*
<b>Total</b>	<b>177</b>	<b>100,00</b>

Fonte: Dados coletados do laboratório Inside Diagnósticos, Pesquisa e Desenvolvimento S.A.

Um estudo que avaliou a prevalência global de infecção pelo HPV em mulheres com citologia normal, relatou que a prevalência mundial da infecção pelo HPV na ausência anormalidades cervicais é de 11 a 12%, sendo mais elevada em algumas regiões como a África subsaariana (24%), Europa Oriental (21%) e América Latina (16%), o que corrobora com os resultados do presente estudo em que foi identificada a presença do agente em 13,55% destes casos (FORMAN, et al., 2012).

No atual estudo, não foram avaliados os genótipos presentes em pacientes com citológica normal. No entanto, em um estudo de metanálise realizado com amostras de mulheres sem alterações citológicas, foi identificado a presença do HPV 16 em 22,5% destas mulheres (BRUNI et al., 2010). O que demonstra a importância das técnicas moleculares para a detecção de infecções latentes, visto que o HPV 16 é o genótipo mais associado ao desenvolvimento da neoplasia cervical (HARDEN et al., 2017).

A frequência de detecção do DNA-HPV na cérvix, na ausência de sinais de atipia celular ou lesão, tende a indicar uma infecção latente, na qual os genomas virais são mantidos na camada basal sem infecção produtiva detectável. Infecções latentes são aquelas em que o vírus está presente no organismo, mas não há alterações morfológicas ou lesões visíveis. (AFONSO, 2016).

Verifica-se a presença de casos como estes na literatura e sua maior frequência em mulheres com menos de 30 anos, visto que é uma faixa etária que apresenta menor incidência de lesões. O período de latência pode ser influenciado por vários fatores, incluindo o tipo de HPV, carga viral, o sistema imunológico do indivíduo, uso

de determinados medicamentos, entre outros (ZEFERINO et al., 2018; ALMONTE et al., 2020).

Em relação a tabela 8, observa-se que das 1.652 mulheres com citologia inflamatória, 172 (10,41%) apresentavam HPV de alto risco, 60 (3,63%) apresentavam HPV de baixo risco e 46 (2,78%) apresentavam ambos os tipos de HPV. Por outro lado, em 1.374 (83,17%) mulheres com citologia inflamatória não foi identificada a presença do vírus.

Tabela 8 - Frequência de HPV em mulheres com citologia inflamatória

<b>Frequência de HPV em mulheres com citologia inflamatória</b>		
<b>Risco HPV</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
Alto	172	10,41
Baixo	60	3,63
Alto e baixo	46	2,78
Ausente	1374	83,17*
<b>Total</b>	<b>1652</b>	<b>100,00</b>

Fonte: Dados coletados do laboratório Inside Diagnósticos, Pesquisa e Desenvolvimento S.A.

Os resultados sugerem que a citologia inflamatória não está diretamente associada à presença do HPV, visto que não foi encontrada associação significativa entre os dois fatores. No entanto, foi observada uma associação significativa entre a ausência do HPV e a citologia inflamatória ( $p < 0,0001^*$ ), indicando que a presença de inflamação na citologia pode decorrer de outros fatores que não a presença deste vírus.

Esses achados estão em linha com outros estudos que sugerem que a inflamação cervical pode ser causada por diversos fatores, além da infecção pelo HPV, como outras infecções sexualmente transmissíveis (como a *Gardnerella vaginalis*, *Candida sp*, *Trichomonas vaginalis*, entre outras), uso de dispositivos intra-uterino, contraceptivo oral ou outras condições que podem irritar o colo do útero. Portanto, a presença da citologia inflamatória não deve ser necessariamente indicativa de infecção pelo HPV, mas sim um alerta para a necessidade de avaliação clínica (INCA 2016; LEAL et al., 2021).

Por outro lado, a lesão do colo do útero está frequentemente associada à presença do HPV. Isso se confirma através dos resultados do atual estudo, em que foi identificado a presença do vírus em 88 (72,13%) casos de lesão, sendo que 47

(38,52%) apresentaram infecção por HPV de alto risco, 16 (13,11%) por HPV de baixo risco e 25 (20,49%) por HPV de alto e baixo risco concomitantemente (Tabela 9).

Tabela 9 - Frequência de HPV em mulheres com lesão

Frequência de HPV em mulheres com lesão		
Risco HPV	Nº	%
Alto	47	38,52*
Baixo	16	13,11
Alto e baixo	25	20,49
Ausente	34	27,87*
<b>Total</b>	<b>122</b>	<b>100,00</b>

Fonte: Dados coletados do laboratório Inside Diagnósticos, Pesquisa e Desenvolvimento S.A.

A análise estatística constatou uma associação significativa entre a infecção por HPV e a ocorrência de lesões, uma vez que a frequência de lesão na citologia foi significativamente maior nos casos positivos para o HPV ( $p=0,017^*$ ). Além disso, a frequência de lesão foi significativamente menor nos casos negativos para a presença do vírus ( $p<0,0001^*$ ). Esses resultados sugerem que a infecção pelo HPV tem uma relação direta com a ocorrência de lesões no colo do útero.

No entanto, não foi detectada a presença do HPV em 34 (27,87%) mulheres que apresentaram lesão. A ausência do HPV na presença de lesão pode estar relacionado a limitações da técnica ou da coleta do material ginecológico.

Vários fatores podem afetar a precisão dos métodos de detecção e genotipagem de HPV baseados em array, incluindo variabilidade na carga viral, homologia de primer de consenso, compartilhamento desbalanceado de primer e eficiências de amplificação diferencial (INKMAN, et al., 2020).

Além disso, existem mais de 200 tipos de HPV já identificados e a técnica permite apenas a detecção de 30 genótipos de HPV. Apesar de ser um dos métodos mais abrangentes no diagnóstico desta infecção, esta metodologia ainda não é capaz de identificar todos os tipos de HPV relacionados a oncogênese e ao desenvolvimento de lesões (GUINDALINI et al., 2007).

Com base na análise estatística realizada pelo método Fisher, podemos concluir que a infecção por HPVs de alto risco, baixo risco e de alto e baixo risco concomitantemente foi mais frequente em pacientes com algum tipo de lesão

citológica ( $p=0,0083^*$ ). Por outro lado, a ausência de infecção por HPV foi mais comum em pacientes com citologia normal e inflamatória ( $p<0,0001^*$ ). Já nos casos de lesão, a ausência do vírus foi estatisticamente menor ( $p<0,0001^*$ ) (Tabela 10).

Tabela 10 - Relação do resultado citológico e molecular (potencial oncogênico)

Genotipagem HPV	Análise citológica							
	Normal		Inflamado		Lesão		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Alto	21	11,86	172	10,4	47	38,5*	240	12,30
Baixo	0	0,00	60	2,78	16	20,49*	76	3,79
Alto/Baixo	3	1,69	46	3,63	25	13,11*	74	3,90
Ausente	153	86,44*	1374	83,17*	34	27,87	1561	80,01
<b>Total</b>	<b>177</b>	<b>100</b>	<b>1652</b>	<b>100</b>	<b>122</b>	<b>100</b>	<b>1951</b>	<b>100</b>

Fonte: Dados coletados do laboratório Inside Diagnósticos, Pesquisa e Desenvolvimento S.A.

Através da genotipagem, foi possível identificar dezoito tipos de HPV de alto risco e doze de baixo risco. O teste G de Cochran é usado para verificar se há uma distribuição uniforme ou desigual de frequência em um conjunto de dados. Assim o teste G de Cochran, avaliou a distribuição das frequências dos diferentes genótipos de HPV de alto e baixo risco, constatando uma diferença estatisticamente significativa na frequência dos genótipos entre as amostras, com valor de  $p=0,00000$ . Tal resultado indica que há uma distribuição desigual de frequência dos genótipos de HPV nessa amostra, ou seja, alguns genótipos são mais prevalentes do que outros.

Os três genótipos de HPV de alto risco mais prevalentes foram o tipo 16 (21,51%), 68 (9,38%), 35 (8,24), respectivamente (Tabela 11).

Tabela 11 - Frequência de HPV de alto risco

Frequência de HPV de alto risco		
HPV alto risco	Nº	%
16	94	21,51
68	41	9,38
35	36	8,24
53	35	8,01
31	28	6,41
58	26	5,95
18	24	5,49
51	24	5,49
56	19	4,35

52	18	4,12
39	17	3,89
66	13	2,97
73	13	2,97
33	12	2,75
45	12	2,75
59	11	2,52
82	9	2,06
26	5	1,14
<b>Total</b>	<b>437</b>	<b>100</b>

Teste G de Cochran  $p = 0,00000^*$

Fonte: Dados coletados do laboratório Inside Diagnósticos, Pesquisa e Desenvolvimento S.A.

O genótipo 16 foi o mais frequente nas infecções por HPVs de alto risco, o que corrobora com os dados da literatura e demais estudos que evidenciam a prevalência deste genótipo (BZHALAVA et al., 2013; HARDENA et al., 2017; MA et al., 2018; FARIAS et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2021). Além disso, Nascimento et al. (2018) também identificou alta prevalência do genótipo 68 de HPV.

A genotipagem do HPV é uma ferramenta preventiva importante para identificar o risco de desenvolvimento do câncer cervical, uma vez que a maioria dos casos é causada por tipos de HPV de alto risco oncogênico. No entanto, nem todos os tipos de HPV de alto risco têm o mesmo potencial de causar o câncer cervical, o que enfatiza a importância da genotipagem para o diagnóstico precoce e prevenção da doença (ROHNER, et al., 2020). A genotipagem também é crucial para estudos epidemiológicos, testes de vacinas e pesquisas sobre o câncer relacionado ao HPV (INKMAN, et al., 2020).

A genotipagem dos HPVs de baixo risco, demonstrou maior prevalência dos tipos 54 (21,02%), 61 (19,32%) e 42 (14,20%) de HPV (Tabela 12). Este dado já difere das estatísticas globais, que identifica o tipo 6 e 11 de HPV de baixo risco como os mais prevalentes (SABET, 2021).

Tabela 12 - Frequência de HPV de baixo risco

<b>Frequência de HPV de baixo risco</b>		
HPV baixo risco	Nº	%
54	37	21,02
61	34	19,32

42	25	14,20
70	15	8,52
43	14	7,95
44	12	6,82
81	10	5,68
40	9	5,11
6	8	4,55
72	6	3,41
11	5	2,84
89	1	0,57
<b>Total</b>	<b>176</b>	<b>100</b>
Teste G de Cochran $p = 0,00000^*$		

Fonte: Dados coletados do laboratório Inside Diagnósticos, Pesquisa e Desenvolvimento S.A.

Um dos fatores que pode contribuir para esta mudança de cenário é a introdução da vacina quadrivalente, que confere proteção contra os tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV, diminuindo a frequência dos genótipos na população.

A vacina está disponível desde 2006 e em 2014, o Ministério da Saúde incluiu a vacina no Calendário Nacional de Vacinação. Um estudo realizado em 2021 que avaliou a cobertura vacinal contra o HPV demonstrou que em 2014, 87% dos municípios brasileiros atingiram a meta recomendada para a primeira dose, apesar desta taxa ter sido menor para segunda dose em alguns municípios do Brasil, os resultados da vacinação têm sido promissores e podem estar associados a resultados como o do presente estudo, em que se começa a observar uma mudança de cenário (MOURA et al., 2020).

Neste contexto, a genotipagem do HPV pode ser uma ferramenta essencial para avaliar a eficácia do programa de imunização através da identificação do perfil genotípico pré e pós vacinação contra o HPV, o que é importante para aprimorar as estratégias de prevenção e promoção de saúde.

Assim, diversos estudos apoiam a incorporação de um programa de triagem baseado na detecção do HPV-DNA, por apresentar vantagens como: alta sensibilidade capaz de antecipar o diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) II e III, custo efetividade devido ao seu maior valor preditivo negativo combinado com intervalo de testes estendidos em mulheres DNA-HPV negativas e sua contribuição para estudos epidemiológico (HU et al., 2018; BRISSON et al., 2020; SUNG et al., 2021).

## 6 CONCLUSÃO

A genotipagem do HPV é uma ferramenta crucial no combate à neoplasia cervical, uma vez que, esta metodologia possibilita a avaliação do risco de desenvolvimento do câncer cervical, contribuindo significativamente para a triagem e o monitoramento da doença, antecipando o aparecimento de lesões cervicais em até 10 anos. Além de ser um importante método para avaliar a eficácia da vacinação, ao monitorar a prevalência de tipos de HPV específicos na população e assim, verificar se a vacinação está reduzindo a incidência de infecções por esses genótipos.

O presente estudo demonstrou uma maior adesão do público-alvo aos exames periódicos, visto que, foi a faixa-etária que mais realizou os exames de citologia oncológica e a genotipagem do HPV. Além disso, observou-se uma baixa prevalência da infecção pelo HPV na população estudada (19,99%), o que pode indicar uma maior adesão das mulheres às ações de prevenção e promoção de saúde relacionadas ao câncer cervical.

Pode-se observar também que os vírus de baixo risco mais predominante na população de estudo foram os genótipos 54 (21,02%), 61 (19,32%), 42 (14,20%) e os de alto risco os tipos 16 (21,51%), 68 (9,38%), 35 (8,24) de HPV. Com exceção do genótipo 16, os demais tipos de HPV identificados ainda não estão inclusos na vacina quadrivalente, o que pode sugerir o início de uma mudança de cenário.

Foi possível identificar uma maior prevalência da infecção por HPV de alto risco e baixo risco em pacientes com lesão na citologia ( $p=0,0083^*$ ). E a ausência do vírus foi mais comum em pacientes com citologia normal e inflamatória ( $p<0,0001^*$ ). No entanto, foi identificada a presença do vírus em 13,55% dos pacientes com citologia normal, o que enfatiza a importância das técnicas moleculares para a detecção de infecções latentes.

Apesar das muitas vantagens da técnica molecular, ela ainda apresenta limitações que podem estar relacionadas a coleta do material ginecológico ou erros operacionais e técnicos. Visto que a presença do HPV é necessária para o desenvolvimento das lesões precursoras do câncer cervical o que não foi observado em 27,87% das lâminas classificadas com lesão.

## 7 REFERÊNCIAS

ADORNO, Flora et al. The usefulness of high-risk HPV hybrid capture in patients with squamous cell atypia in cervical cytological examination. **J Bras Patol Med Lab**, 2020 56: 1-6. DOI: 10.5935/1676-2444.20200006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/7qrnx97XcvFKfQFHZWjBMPj/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 26 dez. 2022.

AFONSO, Larissa Alves. Avaliação de fatores virológicos e epigenéticos de lesões do trato genital masculino: detecção de Papilomavírus humanos, Vírus Epstein-Barr e do metiloma do gene p16INK4a. 2016. 122 f. Dissertação (Doutorado em Ciências Médicas) - Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: [https://app.uff.br/riuff/bitstream/handle/1/7962/tese\\_Larissa%20Afonso%20\(2\).pdf;jsessionid=B16AEE01163B294D52175478CAC956A1?sequence=1](https://app.uff.br/riuff/bitstream/handle/1/7962/tese_Larissa%20Afonso%20(2).pdf;jsessionid=B16AEE01163B294D52175478CAC956A1?sequence=1). Acesso em: 18 fev. 2023.

ALMONTE, Maribel et al. Estudo multicêntrico de rastreamento do câncer do colo do útero com teste de papilomavírus humano e avaliação de métodos de triagem na América Latina: o protocolo de estudo de rastreamento ESTAMPABMJ. **BMJ Open**, 2020. DOI:10.1136/bmjopen-2019-035796. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/10/5/e035796>. Acesso em: 09 nov. 2022.

ARALDI, Rodrigo Pinheiro et al. The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: An overview. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 2018; v.106, p.1537-1556. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.149>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332218328178?via%3Dihub>. Acesso em: 18 nov 2022.

ARBYN, Marc et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. **Lancet Glob Health**, 2020 Feb;8(2):e191-e203. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31812369/>. Acesso em: 09 nov. 2022.

BRISSEON, Marc et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. **The Lancet Journal**, 2020. v. 395; p. 575-590. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30068-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30068-4). Disponível em:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30068-4/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30068-4/fulltext#%20). Acesso em: 28 mar. 2023.

BRUM, Juliane Oliveira; ANDRADE, Vera Regina Medeiros. O envolvimento do papilomavírus humano no câncer do colo do útero: artigo de revisão. **Interdisciplinar em Ciências da Saúde e Biológicas**, 2020. 4(1)67-75, DOI: <http://dx.doi.org/10.31512/ricsb.v4i1.121>. Disponível em: <https://san.uri.br/revistas/index.php/ricsb/article/view/121/70>. Acesso em: 12 dez. 2022.

BZHALAVA, Davit et al. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. **Virology**, 2013. v.445; Issues 1–2; p. 224-231. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.07.015>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682213004352?via%3Dihub>. Acesso em: 18 mar. 2023.

CARVALHO, Carla Fabrine et al. Cervical Cancer Screening with HPV Testing. **Rev Bras Ginecol Obstet**, 2022;44(3):264–271. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0041-1739314>. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/P7jMz6vtMXgrxtkz3TzR7yG/abstract/?lang=en>. Acesso em: 12 dez. 2022.

CARVALHO, Newton Sergio et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). **Epidemiol. Serv. Saude**, Brasília, 2021. 30(Esp.1):e2020790. DOI:10.1590/S1679-4974202100014.esp1. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/xLM3FTG5mnTM8kHT7b8HLpn/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 24 out. 2022.

CASTRO, Therezita Peixoto Patury Galvão et al. Detecção de HPV na mucosa oral e genital pela técnica PCR em mulheres com diagnóstico histopatológico positivo para HPV genital. **Braz J Otorhinolaryngol**, 2009;75(2):167-71. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-72992009000200002>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rboto/a/S9z7MKr7Rz5mn6TQnC7nFNM/?lang=pt>. Acesso em: 04 dez. 2022.

COSPER, P. F. et al. Biology of HPV Mediated Carcinogenesis and Tumor Progression. **Semin Radiat Oncol**, 2021 Oct;31(4):265-273. DOI:

10.1016/j.semradonc.2021.02.006. PMID: 34455982; PMCID: PMC8409095. Disponível em: Acesso em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34455982/>. Acesso em: 16 nov. 2022.

COSTA, Larissa Aparecida; GOLDENBERG, Paulete. Papilomavírus humano (HPV) entre jovens: um sinal de alerta. **Saúde e Sociedade**, mar. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-12902013000100022>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sausoc/a/JDV4DqKt5vjxxYDHSyYmRcJ/?lang=pt>. Acesso em: 15 nov. 2022.

COZINHA, F.L; COX, C. M. Papanicolaou Smear. In: StatPearls. Ilha do Tesouro (FL): **StatPearls Publishing**, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470165/>. Acesso em: 05 jan. 2023.

Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (**POP-BRASIL**) - 2015-2017 / Associação Hospitalar Moinhos de Vento. – Porto Alegre, 2020. 1ª Edição. p. 89. ISBN 978-65-992625-0-0. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2020/estudo-epidemiologico-sobre-a-prevalencia-nacional-de-infeccao-pelo-papilomavirus-humano-pop-brasil-2015-2017/view>. Acesso em: 12 fev. 2023.

FARIAS et al. Prevalência de Genótipos do Papilomavírus Humano (HPV) e Fatores de Risco para o Câncer Cervical. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, 2021; 24(2): 295-304; ISSN 1415-2177. DOI: <https://doi.org/10.22478/ufpb.2317-6032.2020v24n2.50141>. Disponível em: <https://periodicos.ufpb.br/ojs2/index.php/rbcs/article/view/50141>. Acesso em: 09 set. 2022.

FERRARO, c. t. L. et al. Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas. **J Bras Patol Med Lab**, 2011; v. 47, n. 4, p. 451-459. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442011000400010>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/hzN4FnSQNn58Tmzs5KX3DWs/?lang=pt>. Acesso em: 16 nov. 2022.

FISCHER, Ana Carolina Pereira et al. Analysis of the Excess of Papanicolaou Tests in Brazil from 2006 to 2015. **Rev Bras Ginecol Obstet**, 2022; 44(01): 040-046. DOI: 10.1055/s-0041-1741407. Disponível em: <https://www.thieme->

connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0041-1741407. Acesso em: 20 jan. 2023.

Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA. Rastreamento de Câncer Cervical : Declaração de Recomendação da Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA . **JAMA**. 2018;320(7):674–686. DOI:10.1001/jama.2018.10897. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2697704>. Acesso em 02 jan. 2023.

FORMAN, David et al. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. **Vaccine**, 2012; v. 30; Supplement 5; p. F12-F23. ISSN 0264-410X. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.055>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X12010808?via%3Dihub>. Acesso em 18 mar. 2023.

GAMA, Aline R. et al. Detecção de HPV em amostras de mucosa oral em pacientes pediátricos. **J Bras Patol Med Lab**, 2021; 57: 1-5. DOI: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20210005>. Disponível em: <https://jbpm.org.br/article/1391/>. Acesso em: 26 nov. 2022.

Gomes da Silva (INCA). Papanicolau (exame preventivo de colo de útero), 2011. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/papanicolau-exame-preventivo-de-colo-de-uter/#:~:text=O%20que%20%C3%A9%3F,m%C3%A9todo%20no%20in%C3%ADcio%20do%20s%C3%A9culo>. Acesso em: 30 out. 2022.

GUINDALINI C, Tufik S. Uso de microarrays na busca de perfis de expressão gênica: aplicação no estudo de fenótipos complexos. **Braz. J. Psychiatry**, dez. 2007; 29(4). DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462007000400014>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/WRpWj6GGRk4fzkCd69PXfFG/?lang=pt>. Acesso em: 27 out. 2022.

HARDEN, Mallory; MUNGER, Karl. Human papillomavirus molecular biology. Mutation Research, **Elsevier BV**, 2017; 772; 3–12. DOI: 10.1016/j.mrrev.2016.07.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28528688/>. Acesso em: 22 nov. 2022.

Hu Z, Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. **Cancer Med**, 2018 Oct;7(10):5217-5236. DOI: 10.1002/cam4.1501. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30589505; PMCID: PMC6198240.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198240/>. Acesso em: 03 dez. 2022.

INKMAN, Matthew J. et al. HPV-EM: an accurate HPV detection and genotyping EM algorithm. **Sci Rep**. 2020 Aug 31;10(1):14340. doi: 10.1038/s41598-020-71300-7. PMID: 32868873; PMCID: PMC7459114. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7459114/>. Acesso em: 12 fev. 2023.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). Cancer today. Lyon: WHO, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home> Acesso em: 03 dez. 2022.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde (Brasil). INCA. **Estimativa 2020 Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, RJ INCA 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 19 jan. 2023.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Brasil). INCA. **Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero**. Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: [https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/diretrizesparaora-streamentodocancerdocolodoutero\\_2016\\_corrigido.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/diretrizesparaora-streamentodocancerdocolodoutero_2016_corrigido.pdf). Acesso em: 05 dez. 2022.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde (Brasil). INCA. **Câncer do colo do útero, 2022**. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/colo-do-uterio>. Acesso em: 22 nov. 2022.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde (Brasil). INCA. **Detecção Precoce do Câncer**. Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/deteccao-precoce-do-cancer.pdf>. Acesso em: 05 dez. 2022.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Brasil). INCA. **Incidência do Câncer do Colo do Útero, 2022**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-uterio>. Acesso em: 05 dez. 2022.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde (Brasil). INCA. **HPV**, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/colo-do-utero>. Acesso em: 22 nov. 2022.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde (Brasil). INCA. **Papanicolau (exame preventivo de colo de útero)**, 2011. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/papanicolau-exame-preventivo-de-colo-de-utero/#:~:text=O%20que%20%C3%A9%3F,m%C3%A9todo%20no%20in%C3%ADcio%20do%20s%C3%A9culo>. Acesso em: 30 out. 2022.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde (Brasil). INCA. **Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais**. 3ª edição; Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/nomenclatura-brasileira-para-laudos-citopatologicos-cervicais-2012.pdf>. Acesso em: 30 out. 2022.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Brasil). INCA. **Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde**. 2. ed. INCA. Rio de Janeiro, 2016.

JOURA, E. A. et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. **The new england journal of medicine**. 2015; 372:711-723. DOI: 10.1056/NEJMoa1405044. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1405044>. Acesso em: 23 dez. 2022.

LEAL, Mateus Moura Portela et al. Prevalência de HPV e atipias relacionadas em mulheres do estado do Piauí. **Revista de Casos e Consultoria**, v.12, n.1, 2021. ISSN: 2237-7417. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/24141>. Acesso em: 16 de mar. 2023.

LETO, M. G. P. et al. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. **An Bras Dermatol**, 2011;86(2):306-17, abr. 2011. DOI:10.1590/S0365-05962011000200014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/W8xQS6MSSk7tT8CLRCnbs8f/?lang=pt>. Acesso em: 16 nov. 2022.

Liu SH, Brotman RM, Zenilman JM, Gravitt PE, Cummings DA. Menstrual cycle and detectable human papillomavirus in reproductive-age women: a time series study. **J**

**Infect Dis**, nov. 2013. 1;208(9):1404-15. DOI: 10.1093/infdis/jit337.PMID: 23885113; PMCID: PMC3789568. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23885113/>. Acesso em: 18 nov. 2022.

LOPES Viviane Aparecida Siqueira; RIBEIRO, José Mendes. Cervical cancer control limiting factors and facilitators: a literature review. **REVIEW, Ciênc. saúde coletiva**, 2019; 24 (9):3431-3442. DOI: 10.1590/1413-81232018249.32592017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/wKH88LkHg3qq87tCLQtqvTp/?lang=en>. Acesso em: 02 jan. 2023.

Ministério da Saúde (Brasil). **Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)**, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/i/infecoes-sexualmente-transmissiveis-ist-1>. Acesso em: 03 dez. 2022.

Ministério da Saúde (Brasil). Saúde amplia vacinação contra meningite e HPV; entenda o que muda. **Saúde e Vigilância Sanitária**, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/saude-amplia-vacinacao-contra-meningite-e-hpv-entenda-o-que-muda>. Acesso em: 23 dez. 2022.

MOURA, Lívia de Lima et al. Cobertura vacinal contra o papilomavírus humano (HPV) no Brasil: heterogeneidade espacial e de coorte etária. **Rev. bras. Epidemiol**, 2020; 24:e210001. DOI: 10.1590/1980-549720210001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33331411/>. Acesso em: 19 fev. 2023.

NASCIMENTO, Maria do Desterro Soares Brandão et al. Prevalence of human papillomavirus infection among women from quilombo communities in northeastern Brazil, *BMC Women's Health*, 2018; 18:1. DOI: 10.1186/s12905-017-0499-3. Disponível em: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-017-0499-3>. Acesso em 17 de mar. 2023.

Navarro C et al. Cervical cancer screening coverage in a high-incidence region. **Rev Saúde Pública**, 2015. 49:17. DOI:10.1590/S0034-8910.2015049005554. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/zkJDrYygTXfsf7CCsMTvBKn/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 22 out. 2022.

NTANASIS-STATHOPOULOS, Ioannis et al. Current trends in the management and prevention of human papillomavirus (HPV) infection. **J BUON**, 2020 May-

Jun;25(3):1281-1285.PMID: 32862567. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32862567/>. Acesso em 20 dez. 2022.

OLIVEIRA, Ana Katherine et al. Infecção pelo HPV Rastreamento, diagnóstico e conduta nas lesões HPV-induzidas. **FEMINA**, 2021;49(3):166-72. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1224082>. Acesso em: 03 dez. 2022.

OLIVEIRA, Gisele Rodrigues et al. Fatores de risco e prevalência da infecção pelo HPV em pacientes de Unidades Básicas de Saúde e de um Hospital Universitário do Sul do Brasil, **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** 35 (5); 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032013000500007>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/v3FYTbHQzzQL6YGWHV9m6VM/?lang=pt>. Acesso em: 16 de mar. 2023.

OLIVEIRA, Max Moura et al. Pap-test coverage in women aged 25 to 64 years old, according to the National Health Survey and the Surveillance System for Risk and Protective Factors for Chronic Diseases by Telephone Survey, 2013. **Rev Bras Epidemiol**, 2018; 27;21:e180014. DOI: 10.1590/1980-549720180014. PMID: 30156661. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30156661/>. Acesso em: 20 jan. 2023.

OTTER, S. et al. The Human Papillomavirus as a Common Pathogen in Oropharyngeal, Anal and Cervical Cancers. **Clinical Oncology**, 2018; v. 31, p. 81-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2018.10.004>. Disponível em: [https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555\(18\)30465-5/fulltext](https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555(18)30465-5/fulltext). Acesso em: 13 de nov. 2022.

PEDER, Leyde Daiane et al. Association between Human Papillomavirus and Non-cervical Genital Cancers in Brazil: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Asian Pac J Cancer Prev**, 2018; Sep. 26;19(9):2359-2371. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.9.2359. PMID: 30255688; PMCID: PMC6249444. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30255688/>. Acesso em: 14 nov. 2022.

PINTO, Denise da Silva et al. Prevalência de infecção genital pelo HPV em populações urbana e rural da Amazônia Oriental Brasileira. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, abr. 2011; 27(4):769-778. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2011000400016>.

Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/cN6Bsffkn3HmKyTGvwTWb6j/?lang=pt>. Acesso em: 18 nov. 2022.

RODRIGUES, Adriana Dalpicolli et al. Comparison of hybrid capture and PCR for HPV detection in clinical samples. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, dez. 2009. DOI:<https://doi.org/10.1590/S1676-24442009000600004>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/bYb4qQQNZBgZVjyQQBqwzGC/?lang=pt>. Acesso em: 08 nov. 2022.

ROHNER, Eliane et al. Extended HPV genotyping to compare HPV type-distribution in self and provider-collected samples for cervical cancer screening. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 2020 Dec;29(12):2651-2661. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0674. PMID: 32943435; PMCID: PMC7710587. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7710587/>. Acesso em: 12 fev. 2023.

ROSA, Maria Inês et al. Human papillomavirus and cervical neoplasia. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 25(5):953-964, mai. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/XVHZYXNwmNPtY9CVhPrqvXn/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 22 nov. 2022.

SABET, Faezeh et al. Prevalence, genotypes and phylogenetic analysis of human papillomaviruses (HPV) in northeast Iran. **Int J Infect Dis**, 2021; 103:480-488. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.12.015. Epub 2020 Dec 10. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33310023/>. Acesso em 19 fev. 2023.

SALZAR, K.L; DUHON, D.J; OLSEN, R; THRALL, M. A review of FDA- approved molecular testing platforms for human papillomavirus. **Journal of the American Society of Cytopathology**. Texas, 2019; xx, 1-9. DOI: 10.1016/j.jasc.2019.06.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31320315/>. Acesso em: 26 out. 2022.

SANTOS, José Gilmar Costa; DIAS, Julia Maria Gonçalves. Vacinação pública contra o papilomavirus humano no Brasil. **Rev Med Minas Gerais**, 2018; 28: e-1982. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20180004>. Disponível em: <https://rmmg.org/artigo/detalhes/2322>. Acesso em: 23 dez. 2022.

SCHWARTZBERG, Lee et al. Impact of early detection on cancer curability: A modified Delphi panel study. **PLoS One**, 2022;17(12):e0279227. DOI: 10.1371/journal.pone.0279227. PMID: 36542647; PMCID: PMC9770338. Disponível

em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0279227>. Acesso em 02 jan. 2023.

SILVA, Bruna Lopes. et al. Prevenção do câncer de colo uterino e a ampliação da faixa etária de risco. **Revista de enfermagem UFPE**. v.8, n.6, p.1482-1490, jun., 2014. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/9836>. Acesso em: 16 de mar. 2023.

SILVA NETO JDC. **Citologia Clínica do Trato Genital Feminino**. 1st ed. Thieme Revinter, editor. 2012. p.(1–168).

SILVA, Lídia Ester Lopes, et al. Receptividade à vacina contra o papilomavírus humano: uma revisão sistemática. **Rev Panam Salud Publica**, 2019; 43: e 22. DOI: 10.26633/RPSP.2019.22. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6459371/>. Acesso em: 23 dez. 2022.

SILVA, L.J., and ANGERAMI, RN. **Glossário. In: Víroses emergentes no Brasil**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2008, pp. 129-132. Temas em Saúde collection. ISBN 978-85-7541-381-4. DOI: <https://doi.org/10.7476/9788575413814>. Acesso em: 15 nov. 2022.

SILVESTRE, Fernanda Altino. A. Microbiota cervical anormal: diagnóstico e associação com fatores de risco, aspectos clínicos e citológicos. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade de Brasília, Faculdade da Saúde, Brasília, 2016. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/22261> . Acesso em: 16 de mar. 2023.

SOUZA, Geize Rocha Macedo et al. Perfil do rastreamento do câncer do colo do útero em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil: um estudo avaliativo, 2006-2018. **Epidemiol Serv Saude**, 2022; 31(2): e20211179. DOI: 10.1590/S2237-96222022000200018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9887949/>. Acesso em: 20 jan. 2023.

SMITH, Elizabeth R. et al. New Biological Research and Understanding of Papanicolaou's Test. **Diagn Cytopathol**, 2018; 46(6): 507–515. DOI: 10.1002/dc.23941. PMCID: PMC5949091; PMID: 29663734. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5949091/>. Acesso em: 03 jan. 2023.

SPINNER, Chelse et al. Eficácia da vacina contra o papilomavírus humano e proteção do rebanho em mulheres jovens. **Pediatria**, 2019; 143(2): e20181902. DOI:10.1542/peds.2018-1902. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6361347/>. Acesso em: 23 dez. 2022.

SUNG, Hyuna et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **A Cancer Journal for Clinicians**, 2021; v. 71, Issue 3 p. 209-249. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>. Acesso em: 2021.

SZYMONOWICZ, Klaudia Anna; CHEN, Junjie. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. **Cancer Biol Med**, nov. 2020; 15; 17(4): 864–878. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7721094/>. Acesso em: 18 nov. 2022.

TAYLOR, S. C. et al. The Ultimate qPCR Experiment: Producing Publication Quality, Reproducible Data the First Time. **Trends in Biotechnology**, 2019; v. 37; ISSUE 7; P761-774. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.12.002>. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/biotechnology/fulltext/S0167-7799\(18\)30342-1?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0167779918303421%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/biotechnology/fulltext/S0167-7799(18)30342-1?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0167779918303421%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 26 out. 2022.

KEPKA, Deanna et al. Diverse caregivers' HPV vaccine-related awareness and Knowledge. **Ethn Health**, 2021 August; 26(6): 811–826. DOI:10.1080/13557858.2018.1562052. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30589389/>. Acesso em: 03 dez. 2022.

ZEFERINO, Luiz Carlos et al. Guidelines for HPV-DNA Testing for Cervical Cancer Screening in Brazil. **Rev Bras Ginecol Obstet**, Rio de Janeiro, 2018; 40(06): 360-368. DOI: 10.1055/s-0038-1657754. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0038-1657754>. Acesso em: 07 nov. 2022.

## ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



UNIVERSIDADE BRASIL



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DA GENOTIPAGEM NA TRIAGEM DA INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)- ANÁLISE DE RESULTADOS

**Pesquisador:** Marco Zonta

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 66318822.9.0000.5494

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE BRASIL

**Patrocinador Principal:** INSIDE DIAGNOSTICOS, PESQUISA E DESENVOLVIMENTO S.A.

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.921.894

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de análise de resposta ao parecer pendente nº 5.861.364 emitido pelo CEP em 26/01/2023. Ver campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações" para o parecer desta versão.

#### Objetivo da Pesquisa:

Trata-se de análise de resposta ao parecer pendente nº 5.861.364 emitido pelo CEP em 26/01/2023. Ver campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações" para o parecer desta versão.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trata-se de análise de resposta ao parecer pendente nº 5.861.364 emitido pelo CEP em 26/01/2023. Ver campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações" para o parecer desta versão.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de análise de resposta ao parecer pendente nº 5.861.364 emitido pelo CEP em 26/01/2023. Ver campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações" para o parecer desta versão.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Trata-se de análise de resposta ao parecer pendente nº 5.861.364 emitido pelo CEP em

**Endereço:** Rua Carolina Fonseca, 584, Sala CEP  
**Bairro:** ITAQUERA **CEP:** 08.230-030  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)4858-0224 **Fax:** (11)2070-0000 **E-mail:** comite.etica.sp@universidadebrasil.edu.br



UNIVERSIDADE BRASIL



Continuação do Parecer: 5.861.364

26/01/2023. Ver campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações" para o parecer desta versão.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Trata-se de análise de resposta ao parecer pendente nº 5.861.364 emitido pelo CEP em 26/01/2023. Copiar texto das pendências do último parecer do CEP.

1) Inadequação 1: Ajustes de informações apresentadas na Plataforma.

a) Na metodologia proposta, o pesquisador descreve que a coleta de dados será referente à dados de janeiro a dezembro de 2022. Porém no critério de inclusão, descreve de janeiro a abril de 2022. Recomendação: rever esse período de coleta.

RESPOSTA:

Referente a Inadequação 1 - Ajustes de informações apresentadas na Plataforma.

Realizamos as seguintes adequações: Item (A) Conforme recomendado, estabelecemos e adequamos o período de coleta de dados. Sendo assim, será coletado dados do período de janeiro a dezembro de 2022.

ANÁLISE: Atendida

b) No item "uso de fontes secundárias", o pesquisador marcou que não fará uso, porém na Justificativa de Dispensa do TCLE e no projeto detalhado, descreve a coleta de informações em prontuários de pacientes. Recomendação: realizar este ajuste na plataforma.

RESPOSTA:

Item (B) Realizamos o ajuste na plataforma, para o uso de fontes secundárias, visto que o projeto contará com a análise de prontuários.

ANÁLISE: Atendida

c) Cronograma de execução: rever a data de início do projeto, devido ao período de submissão e avaliação do projeto pelo CEP. RESPOSTA:

Referente a Inadequação 1(C) e 2, alteramos o cronograma do projeto e anexamos na plataforma o novo cronograma.

ANÁLISE: Atendida

2) Inadequação 2: Arquivo do Cronograma: rever a data de início do projeto, devido ao período de submissão e avaliação do projeto pelo CEP.

Endereço: Rua Carolina Fonseca, 564, Sala CEP  
 Bairro: ITAQUERA CEP: 08.230-000  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)4858-9224 Fax: (11)2070-0000 E-mail: comite.etica.sp@universidadebrasil.edu.br



UNIVERSIDADE BRASIL



Continuação do Parecer: 6.001.094

**RESPOSTA:**

Referente a Inadequação 1(C) e 2, alteramos o cronograma do projeto e anexamos na plataforma o novo cronograma.

**ANÁLISE:** Atendida

3) Inadequação 3: Justificativa de dispensa do TCLE na plataforma e documento anexado.

a) O pesquisador relata que não haverá identificação das pacientes durante a coleta de dados, porém no projeto detalhado há a descrição de coleta do nome civil das participantes do projeto. Recomendação: Rever essa coleta de dados, para que haja preservação da identidade das pacientes.

**RESPOSTA:**

Referente a Inadequação 3 agradecemos a recomendação e retiramos o nome civil das pacientes da coleta de dados. Para tanto, cada paciente analisado receberá um código interno (numeração) para controle e organização dos dados e assim assegurar a preservação da identidade de cada paciente. **ANÁLISE:** Atendida

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Resalta-se que cabe ao pesquisador responsável encaminhar os relatórios parciais e final da pesquisa, por meio da Plataforma Brasil, via notificação do tipo "relatório" para que sejam devidamente apreciadas no CEP, conforme Norma Operacional CNS nº 001/13, Item XI.2.d.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2066880.pdf	16/02/2023 19:59:09		Aceito
Outros	CartaResposta_CEP.pdf	16/02/2023 19:58:26	GIULIA PINHEIRO DE FREITAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoHPV.pdf	16/02/2023 19:47:14	GIULIA PINHEIRO DE FREITAS	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	16/02/2023 19:16:39	GIULIA PINHEIRO DE FREITAS	Aceito
Outros	CurriculoMarcoZonta.pdf	23/12/2022 22:22:02	SILVIA CRISTINA NUNEZ	Aceito
Outros	curriculoGiuliaFreitas.pdf	23/12/2022	SILVIA CRISTINA	Aceito

**Endereço:** Rua Carolina Fonseca, 584, Sala CEP  
**Bairro:** ITAQUERA **CEP:** 08.230-030  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)4858-9224 **Fax:** (11)2070-0000 **E-mail:** comite\_etica.sp@universidadebrasil.edu.br



UNIVERSIDADE BRASIL



Continuação do Parecer: 5.601.898

Outros	curriculoGiuliaFreitas.pdf	22:21:15	NUNEZ	Aceito
Outros	CurriculoSilviaNunez.pdf	23/12/2022 12:15:59	SILVIA CRISTINA NUNEZ	Aceito
Folha de Rosto	folhadepostoaassilanda.pdf	23/12/2022 12:12:18	SILVIA CRISTINA NUNEZ	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao.pdf	21/12/2022 16:24:29	GILIA PINHEIRO DE FREITAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	21/12/2022 16:21:28	GILIA PINHEIRO DE FREITAS	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 02 de Março de 2023

Assinado por:

**DANIEL SOUZA FERREIRA MAGALHAES**  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Carolina Fonseca, 584, Sala CEP

Bairro: ITAQUERA

CEP: 08.230-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)4858-9224

Fax: (11)2070-0000

E-mail: comite.etica.sp@universidadebrasil.edu.br