

O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO E OS GENÓTIPOS DE HPV MAIS PREVALENTES

CERVICAL CANCER AND THE MOST PREVALENT HPV GENOTYPES

¹PIMENTEL, Bianca Jeronimo; ²PINTO, Gabriel Vitor Da Silva; ²GATTI, Luciano Lobo.

^{1e2}Curso de Biomedicina — Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos- Unifio/FEMM.

RESUMO

A infecção causada pelo Papilomavírus Humano (HPV) possui alta prevalência e ocorre de maneira precoce após o início da vida sexual. O câncer do colo de útero se destaca dentre as patologias associadas, que acomete diversas mulheres no mundo todo, apesar dos programas de rastreamento. O controle abrangente do câncer do colo do útero inclui sua prevenção primária, como vacinação contra o HPV. Ele é o segundo tipo de câncer mais frequente em mulheres que vivem em regiões menos desenvolvidas do mundo. As vacinas profiláticas são produzidas contra determinados genótipos de HPV, neste trabalho reuni informações de diversos estudos acerca dos genótipos mais prevalentes do Papilomavírus Humano associado ao câncer do colo do útero, suas implicações e seus fatores associados. O mais prevalente dos genótipos é o HPV 16, seguido do HPV 18, porém em diversos estudos, principalmente brasileiros, o segundo lugar de prevalência foi ocupado por destintos genótipos de HPV de alto risco oncogênico, ficando claro a importância de trabalhos que rastreiem os genótipos associados ao câncer do colo do útero para o desenvolvimento e aperfeiçoamento de vacinas profiláticas e assim diminuindo o impacto da doença na saúde pública e reduzindo sua morbimortalidade.

Palavras-chave: Câncer do Colo Do Útero; Genótipos; HPV. Papilomavírus Humano.

ABSTRACT

The infection caused by the Human Papillomavirus (HPV) has a high prevalence and occurs early after the beginning of sexual life. Cervical cancer stands out among the associated pathologies, which affects many women worldwide, despite screening programs. Comprehensive cervical cancer control includes primary prevention, such as HPV vaccination. It is the second most common type of cancer in women living in less developed regions of the world. Prophylactic vaccines are produced against certain genotypes of HPV, in this work gather information from several studies about the most prevalent genotypes of Human Papillomavirus associated with cervical cancer, its implications and its associated factors. The most prevalent of the genotypes is HPV 16, followed by HPV 18, but in several studies, mainly Brazilian, the second place of prevalence was occupied by different genotypes of HPV of high oncogenic risk, making it clear the importance of studies that trace the genotypes associated with cervical cancer for the development and improvement of prophylactic vaccines and thus reducing the impact of the disease on public health and reducing its morbidity and mortality.

Keywords: Cervical Cancer; Genotypes; HPV; Human Papillomavirus.

INTRODUÇÃO

Estima-se que aproximadamente 17% dos cânceres são causados por agentes infecciosos, e 5% de todos os cânceres estão associados ao Papilomavírus Humano (HPV). Evidências de estudos epidemiológicos, baseadas em estudos moleculares, comprovam a associação causal entre determinados genótipos de HPV e o câncer de colo cervical. (PARKIN, 2006).

A infecção pelo HPV é uma infecção sexualmente transmissível (IST), que mostra-se com uma prevalência mundial alta, sendo um problema de saúde pública. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2022), 80% das mulheres com vida sexual ativa serão infectadas por um ou mais tipos de HPV no decorrer de suas vidas, dados ainda maiores para homens. É estimado que 50% da população masculina e entre 25% e 50% da população feminina esteja já infectada pelo HPV, sendo a maioria combatida de forma espontânea pelo sistema imunológico. Esse vírus segue sendo a IST viral mais comum no mundo entre mulheres sexualmente ativas. Estudos indicam que o contágio pelo HPV ocorre principalmente no início da vida sexual na adolescência ou por volta dos 20 anos de idade, muitas das vezes causado pelo não uso de métodos contraceptivos nas primeiras relações. (SILVA, et al., 2006).

É reconhecido que pelo menos 75% da população sexualmente ativa já tenha sido exposta ao vírus. Podemos encontrar maiores prevalências na África, México e América Central, e menores prevalências na Ásia e na Europa. O Brasil é considerado um país com alta incidência de infecções pelo HPV. Estudos epidemiológicos distintos indicam que os tipos de HPV prevalentes são diferentes de acordo com a região de origem. (SANTOS; et al., 2011).

O HPV é um vírus da família *Papillomaviridae*, gênero *Papilomavirus*, vírus não envelopado de 55nm e constituído de um genoma de dupla fita circular (sendo assim, um DNA-vírus) de aproximadamente 8000 pares de base e possui um capsídeo icosaédrico. São aproximadamente 200 genótipos de HPV na natureza. Sua replicação ocorre dentro no núcleo das células epiteliais das camadas parabasais e basais onde ocorre transcrição apenas de genes precoces. O Papilomavirus Humano pode ter seu genoma dividido em duas regiões, a longa denominada Long Control Region (LCR), que pode totalizar aproximadamente 10% e outra que apresenta os genes de transcrição precoce e tardia, denominadas E e L, respectivamente. (RODRIGUES; SOUSA, 2015).

Os genótipos de HPVs que infectam os genitais são divididos de acordo com o risco que conferem ao desenvolvimento de lesões neoplásicas. Os HPVs de baixo risco oncogênico, como os tipos HPV 6, 11 e 42, estão associados ao desenvolvimento de lesões condilomatosas. Os HPVs de alto risco estão associados às lesões intraepiteliais de alto grau e carcinomas invasivos do colo do útero. Dentre

os HPVs de alto risco oncogênico encontrados com mais frequência destacam-se: HPV 16, 18, 31, 33 e 45. O HPV 16 e 18 juntos são responsáveis por mais de 70% dos casos de carcinomas epidermóides e mais de 80% dos adenocarcinomas do colo do útero. (MUNOZ; BOSCH; DE SANJOSE, 2003).

Este vírus acomete a região extragenital e genital, que pode manifestar-se em forma latente, subclínica e clínica. Em homens a prevalência de formas subclínicas assintomáticas é maior, o que pode levar a possibilidade do desenvolvimento da doença, e isso o torna um propagador do vírus. (MATOS, 2018).

Enquanto em indivíduos do sexo feminino as formas mais prevalentes de infecção são as subclínicas e clínicas. Grande parte das infecções causadas pelo papilomavirus humano possui uma evolução autolimitada em que o organismo se encarrega de eliminar o vírus pelo sistema imunológico em aproximadamente dois anos, assim, na maioria dos casos sem manifestar sintomas e deixar sequelas. (MATOS, 2018).

Diante do exposto, este trabalho tem como objetivo realizar um levantamento de dados sobre os genótipos cancerígenos mais prevalentes de HPV sobre carcinomas cervicais. O HPV é a infecção sexualmente transmissível viral mais comum mundialmente, sendo o câncer de colo de útero o terceiro tumor mais frequente encontrado na população feminina e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil, ele é passível de prevenção e cura, principalmente quando as lesões são diagnosticadas no estágio inicial. A prevenção da patologia e o diagnóstico precoce do câncer uterino, mediante o conhecimento acerca dos seus fatores de risco e os seus distintos genótipos associados são fundamentais para a redução da sua morbimortalidade e também de seu impacto na saúde pública, visto todos esses pontos, é evidente a importância de trabalhos que reúnam informações e dados epidemiológicos sobre este tema.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica de forma analítica. Foi utilizado como fonte de análise, artigos científicos indexados nas plataformas virtuais SCIELO, PUBMED, Google Acadêmico, BVS, LILACS e WHOLIS. Para a busca dos artigos, foram utilizados os unitermos: Câncer do colo do útero, HPV, Papilomavírus Humano, Genótipos.

Foi realizado uma revisão bibliográfica com enfoque no vírus e em seus genótipos mais cancerígenos, escolhidos artigos mediante a leitura dos respectivos resumos, em seguida seus conteúdos foram analisados por meio da leitura integral de cada um. Finalmente, foram utilizados na elaboração deste estudo, por volta de 25 artigos científicos publicados na língua portuguesa e inglesa

DESENVOLVIMENTO

O HPV possui cerca de 200 tipos de vírus infectantes, cerca de 60 genótipos infectam as mucosas, esses são divididos em baixo e alto risco oncogênico, onde os mais frequentes são os tipos 6 e 11, vírus de baixo risco, causadoras de condilomas genitais e verrugas. Já os HPVs de alto risco estão associados ao câncer do colo do útero, câncer anal, de pênis e de orofaringe. (BRUM; ANDRADE, 2020).

Infecções genitais com tipos oncogênicos de HPV são muito comuns entre mulheres sexualmente ativas, mas apenas uma minoria delas apresentará infecção persistente pelo HPV e desenvolverá câncer de colo de útero (TROTIER; FRANCO, 2006). Acredita-se também que as infecções por HPV de alto risco estejam associadas a outras doenças anogenitais, como 85% dos cânceres anais e 50% dos cânceres de vulva, vagina e pênis. (PARKIN, 2006).

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou que o Brasil nesse triênio (2020-2022) haveria cerca de 16.590 novos casos de câncer cervical, estimando que entre 100 mil mulheres 15,43 possuam a patologia. O câncer do colo do útero é mais frequente nas regiões norte, nordeste e centro-oeste. Na literatura cerca de 40 tipos de HPVs são classificados como de alto risco, esses infectam a região anogenital e 18 classificados como oncogênicos, sendo eles: HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 63, 66, 68 e 82. (BRUM; ANDRADE, 2020).

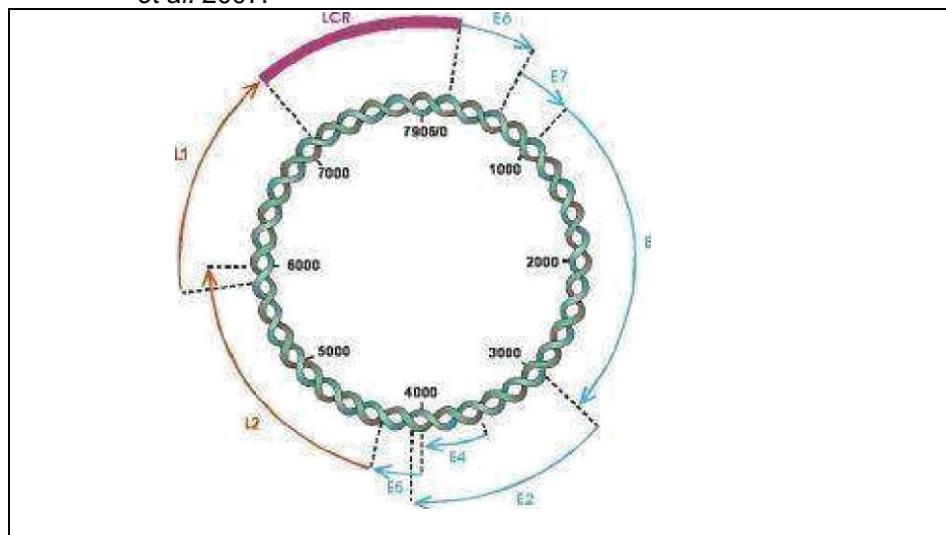
Os estudos que relacionaram a infecção por determinados tipos de HPV e o câncer do colo do útero começaram na década de 70, pesquisadores iniciaram fazendo pesquisas para encontrar o DNA do HPV em biópsias do câncer uterino, e pesquisando atipias celulares nas células epiteliais do colo do útero, encontrado presença de colócitos. Em 74, Harald Zur Hausen realizou estudos com células HeLa que constataram que realmente o HPV estava envolvido na gênese tumoral. Em 1950 Henrietta Lakes foi diagnosticada com câncer do colo do útero, suas células cancerosas foram coletadas e enviadas ao laboratório, Henrietta faleceu, porém suas

células eram diferentes das outras, não morriam, apenas se multiplicavam, sendo as primeiras células humanas a sobreviver in vitro. HeLa foram as duas primeiras letras do nome de Henrietta, desde então essas células são utilizadas para estudos e é uma ferramenta indispensável para a ciência. (BRUM; ANDRADE, 2020).

O HPV pode ter seu genoma dividido em duas regiões codificadoras, divididas em precoce, que codificam proteínas que estão envolvidas na oncogênese e replicação viral e a tardia que codifica as proteínas formadoras do capsídeo do vírus. A região precoce Early (E) codifica os genes E1, E2, E3, E4, E5, E6 e E7, genes essenciais para a replicação do vírus e também para a transformação celular. O alinhamento das duas regiões codificantes define a organização genética que codifica as proteínas virais no HPV, separadas no DNA viral por um segmento regulatório não codificante. Os genes E são expressos de imediato após a infecção na maioria dos casos, são responsáveis pela codificação das proteínas envolvidas na regulação e indução da síntese do DNA viral. Transcritos na etapa tardia do ciclo reprodutivo do vírus, os genes L1 e L2 codificam as proteínas do capsídeo viral, onde a proteína L1 é a proteína principal do capsídeo e a L2 a proteína menor. (RODRIGUES; SOUSA, 2015).

Sabe-se que as oncoproteínas E6 e E7 inativam as proteínas pRb e p53, levando à desregulação do ciclo celular e à transformação neoplásica do tecido afetado. O vírus permanece relativamente inativo na infecção inicial, porém impede que a célula entre em seu estado de repouso (G0). Com o crescimento e amadurecimento dessas células infectadas, a E2 que regula genes iniciais passa a regular genes tardios, aumentando a síntese de vírions pelo vírus para dispersão, geralmente se manifestando com hipertrofia do tecido infectado (lesões discretas e espessadas) com potencial para atipia e transformação maligna nas lesões infectadas com HPV de alto risco. (LURIA; CARDOZA-FAVARATO, 2022).

Figura 1 - Representação esquemática do genoma de um Papilomavírus Humano (HPV-16), evidenciando a região regulatória (LCR), as regiões precoces (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) e as regiões tardias (L1 e L2). Adaptado de Schiffman *et al.* 2007.



O uso de preservativos pode reduzir o risco de aquisição do HPV e das doenças associadas ao vírus. A vacinação é outra forma de prevenção conhecida, temos dois tipos de vacinas contra HPV: a quadrivalente (HPV4) e a vacina contra o HPV oncogênico (HPV2), as duas são compostas por partículas vírus-like (VLPs) preparadas pela técnica de DNA recombinante, que cria uma das proteínas que compõe o capsídeo do HPV, a proteína L1. As partículas vírus-like são capazes de induzir a formação de anticorpos neutralizantes em títulos altos, que são suficientes para proteger quem recebe a vacina e é independente de resposta imune celular. A vacina quadrivalente possui VLPs semelhantes aos HPVs do tipo 6, 11, 16 e 18, e a vacina contra o HPV oncogênico contém VLPs semelhantes aos HPVs do tipo 16 e 18, ambas vacinas com sua eficácia comprovada por diversos estudos. (MELLO, 2013).

Essas vacinas profiláticas contra o HPV induzem a resposta humoral, fundamentada pelo contato com “partículas semelhantes ao vírus”. A campanha da vacina contra HPV entre os jovens é imprescindível, sendo abordado os conhecimentos, atitudes e percepções dos pais e responsáveis, os fatores socioculturais e a educação em saúde, e são através destes pontos que os profissionais de saúde podem estabelecer um papel ativo na elaboração de estratégias que procurem uma maior aprovação à campanha de vacinação contra o HPV. (ROMEU, 2022).

Observa-se uma baixa adesão à vacinação contra o HPV, dados de 2017

apresentam que meninas entre 9 e 14 anos dispuseram a porcentagem de 82,6% com a primeira dose e 52,8% com a segunda dose, e para meninos entre 12 e 13 anos a porcentagem dos que tomaram a primeira dose foi de 43,8%. O grande problema nessa baixa adesão é falta de informação, estudos indicam que a chave para o sucesso da campanha de vacinação do HPV são ações educativas e disseminação da informação através dos profissionais da saúde, universidades e escolas, com a proposta do programa vacinal sendo disseminada de forma esclarecedora, clara e objetiva para melhor promoção desta profilaxia. (SILVA; et al., 2022).

Com relação aos fatores associados à infecção por HPV é relatado que mulheres adeptas de contraceptivos orais apresentam uma maior prevalência do HPV comparadas as que nunca utilizaram esses tipos de contraceptivos. Há também na literatura estudos que indicam fatores exogenos ou ambientais como álcool, tabaco, múltipla paridade, dietas com deficiências, múltiplos parceiros sexuais, início precoce da vida sexual e coinfeções causadas por outros agentes sexualmente transmissíveis. Também existem aspectos inerentes ao vírus, como a infecção por múltiplos genótipos virais, a quantidade da carga viral, infecções por HPV de alto risco (variantes que diferem quanto ao potencial oncogênico) e baixo risco, e a maneira como o DNA viral é integrado ao da célula hospedeira. Existem, também, fatores correlacionados à resposta imune, fatores genéticos como polimorfismos de HLA e hormônios endógenos compõem os fatores inerentes ao hospedeiro. (PINTO, 2019).

Existem co-fatores do HPV envolvidos no processo de carcinogênese documentadas experimentalmente, dentre eles podemos citar os fatores imunológicos, embora ainda não conhecemos os mecanismos exatos que disparam a resposta imune contra lesões relacionadas ao papilomavírus humano. Quanto a resposta imune local, papilomas em regressão demonstram a presença de células monomorfonucleares, como macrófagos e células CD4. Estudos associaram simultâneo aumento de células imunocompetentes e o aumento do grau da neoplasia intra-epitelial cervical (NIC). Embora a resposta imune humoral não seja completamente compreendida, parece ser capaz de impedir a infecção pelo papilomavírus, sendo detectados anticorpos contra proteínas do HPV por experimentos. (PINTO; TULIO; CRUZ, 2002).

Segundo os dados do estudo feito por Souza (2010), que realizou a detecção de DNA viral genótipo-específico por PCR, utilizando 28 amostras de esfregaço

vaginal de pacientes do Hospital Escola Álvaro Alvim triadas com lesões de alto ou baixo grau, destacaram-se quinze (53,6%) amostras que foram positivas para pelo menos um genótipo de HPV de alto risco, sendo o HPV 16 o mais prevalente (50%); quatro (14,3%) amostras foram positivas para o HPV 16 e HPV 31, indicando coinfeção. Apenas uma (3,6%) amostra foi positiva para ambos os genótipos HPV 16 e HPV 18. Esses dados foram de encontro com os obtidos no estudo realizado por Bezerra (2018), que buscava descrever os genótipos do HPV de mulheres com lesões precursoras do câncer do colo do útero no Hospital de Câncer de Pernambuco e no Instituto de Medicina Integral Professor Figueira analisando 325 amostras desses dois hospitais foi evidenciado a maior porcentagem para o HPV 16 com maior prevalência (51,7%), sendo seguido pelo HPV 35 e HPV 45 e por fim o HPV 18 sendo prevalente apenas com cerca de 2,1%. Bruno (2014) demonstra dados semelhantes em seu artigo, onde realizou a análise de 351 prontuários de mulheres positivadas, encontrando dentre as amostras 18,5% de HPV 16, seguida de 14% do HPV 56, 13,4% de HPV 39 e 5,4% de HPV 18.

Corroborando com estes dados, Clifford, Tully, Franceschi (2017) confirmam pelos achados citológicos da doença e pela genotipagem que o HPV 16 é de longe o tipo de HPV mais carcinogênico em todo o mundo, sendo claramente primordial estes estudos sobre genótipos para a prevenção dessa patologia, é comentado no artigo que a priorização do diagnóstico é ofertado através dos testes de genotipagem do HPV em países em desenvolvimento (com baixa infraestrutura) que sem este apoio sobrecarregaria o sistema de saúde ao gerenciar todas as mulheres positivas para o HPV de alto risco.

Um estudo realizado no Cazaquistão evidenciou entre 61 pacientes HPV positivos uma porcentagem de 18,4% do genótipo HPV 16 e 9,22% de HPV 18, sendo seguidos pelo HPV 33, 51 e 52. Esse resultado vai de encontro com diversos estudos epidemiológicos em que a predominância são os tipos HPV 16 e 18 respectivamente, encontrados em lesões cervicais de baixo e de alto grau. Neste estudo o pico de positividade para a patologia ocorreu na faixa etária entre 26 e 36 anos, porém não há correlações estatísticas significativas entre a idade e a infecção pelo HPV. A escassez de resultados nessa país se mostra preocupante pois o conhecimento das cepas mais prevalentes dá subsídio para a escolha da vacina

ofertada para a população, de maneira mais econômica e eficiente contra o HPV. (NIYAZMETOVA, 2017).

Geralmente as lesões de baixo grau do HPV são eliminados pelo sistema imunológico dentro de um ano, e para lesões de alto risco o desenvolvimento em direção ao câncer do cervical leva de 5 a 10 anos, a presença do HPV de alto risco já é considerado um fator prognóstico de câncer cervical e colorretal em seu estado inicial. Mesmo o HPV sendo a principal causa de morte por câncer do colo do útero em países em desenvolvimento, falta estatística e informação acerca de sua prevalência. O fato é que dois genótipos de HPV (16 e 18) são responsáveis por cerca de dois terços de todos os cânceres cervicais do mundo. (ZARE; et al., 2020). Realizado um estudo com mulheres indígenas do Paraná, onde incluiu-se 86 mulheres com a vida sexual ativa com 12 anos ou mais resultou que 28,6% estavam infectadas pelo HPV de alto risco, onde 41,7% positivaram para os genótipos 16, 18 ou 45 e os demais para outros tipos de HPV de alto risco oncogênico. Diversos dados epidemiológicos apontam que mulheres indígenas possuem uma maior prevalência de HPV em conjunto com o risco de desenvolver lesões precursoras do câncer cervical em comparação a população de mulheres como um todo, o acesso precário à informação, desigualdades sociais, cidades muito povoadas e extensas regiões remotas de povos indígenas são dificuldades quando o assunto é prevenção e controle do câncer uterino. Os povos indígenas são sim vulneráveis quanto à exposição aos fatores de risco, e a escassez de informações e pesquisas existentes refletem na saúde dessas mulheres, que compõem no Brasil uma grande diversidade. (RODRIGUES; et al., 2014).

Uma análise estatística realizada no extremo Sul do país através da reação em cadeia da polimerase e posterior confirmação por análise dos fragmentos de restrição em 98 amostras diferentes, 38,8% delas portadoras do HIV e o restante HIV negativas, o trabalho ressaltou que mulheres HIV positivas possuem maior probabilidade de se infectar por genótipos de alto risco oncogênico do HPV, observado em maior número o HPV-16 em 9 amostras, 4 HIV negativas e 5 HIV positivas, seguido pelo HPV-18 que foi encontrado em 3 amostras, duas pertencentes do grupo HIV positivo e uma HIV negativo. A porcentagem de 54,5% de amostras DNA-HPV positivas que apresentavam normalidade no laudo citopatológico reflete o fato de que a alteração causada pelo papilomavírus

humano é um fenômeno progressivo dependente do tempo para sua presença, além de que apenas 10-20% das mulheres com HPV apresentam essas alterações citológicas, um outro possível interferente é o esfregaço irregular e pouca quantidade de células depositadas em lâmina que contribuem para um resultado falso-negativo. (ENTIAUSPE; et al., 2010).

Com relação ao tempo de clearance da infecção pelo HPV, é sabido que infecções por HPV de alto risco oncogênico requerem mais tempo para serem eliminadas quando comparadas às infecções por HPV de baixo risco, sendo o HPV16 o tipo que apresenta período de infecção mais longo. Adicionalmente, a taxa de clearance do HPV 16 é mais baixa quando comparada aos demais genótipos de HPV. (MOLANO; et al., 2003).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O HPV se destaca entre as infecções transmissíveis virais mais prevalentes no mundo, o desenvolvimento do câncer cervical depende da persistência viral, dentre os fatores determinantes para a persistência, estão a carga viral e a presença de múltiplos genótipos de HPV. O objetivo proposto pelo presente estudo foi realizar um levantamento bibliográfico sobre os genótipos mais prevalentes de HPV relacionados aos carcinomas cervicais, já que o conhecimento acerca da distribuição genotípica de HPV nas populações são de extrema importância para o desenvolvimento de vacinas profiláticas. Sendo identificado os genótipos oncogênicos 16 e 18 como os mais comuns. São escassos os estudos em regiões brasileiras distintas sobre os genótipos de alto risco prevalentes, mesmo com a grande maioria dos artigos comprovando o genótipo HPV 16 disparado como o mais prevalente associado ao câncer do colo do útero, é encontrado variações no segundo lugar de prevalência, onde foi encontrado distintos genótipos de HPV de alto risco oncogênico, o que é um alerta já que a vacina ofertada a população é feita a partir desses dois genótipos oncogênicos.

REFERÊNCIAS

BEZERRA, R. B. **Genótipos do HPV nas lesões precursoras do câncer do colo do útero em mulheres atendidas em dois centros de referência em oncologia** do estado de Pernambuco. Dissertação de Mestrado. 71 p., 2018.

BRUNO, A.; et al. Distribuição dos genótipos de papilomavírus humano em mulheres do estado da Bahia, Brasil. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** v. 36, p. 9, p. 416-422, 2014.

BRUM, J. O.; ANDRADE, V. R. M. O envolvimento do papilomavírus humano no câncer do colo do útero: artigo de revisão. **Rev. Int. em Ciências da saúde e biológicas.** v. 4, n. 1, p. 67-75, 2020.

CLIFFORD, G. M.; TULLY, S.; FRANCESCHI, S. Carcinogenicity of Human Papillomavirus (HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis from HPV Infection to Cervical Cancer. **Clin. Infect. Dis.** v. 64, n. 9, p. 1228-1235, 2017.

ENTIAUSPE, L. G.; et al. Papilomavírus humano: prevalência e genótipos encontrados em mulheres HIV positivas e negativas, em um centro de referência no extremo Sul do Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 43, n. 3, p. 260-263, 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Tipos de câncer.** Rio de Janeiro: INCA, 2022.

LURIA, L.; CARDOZA-FAVARATO, G. **Human Papillomavirus.** StatPearls. p. 14, 2022.

MATOS, SHAYRLENE QUAREZEMIN DE. **Conhecimento sobre vacina do papilomavírus humano em pais de alunos de uma escola privada localizada no Sul de Santa Catarina.** Mestrado em Ciências da saúde, UNISUL. 43 p., 2018.

MELLO, C. F. Vacinação contra papilomavírus humano. **Einstein.** v. 11, n. 4, p. 547549, 2013.

MOLANO, M.; et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. **Am J Epidemiol.** v. 158, p. 486-494, 2003.

MUNOZ, N.; BOSCH, F. X.; DE SANJOSE, S. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **N. Engl. J. Med.** v. 348, n. 6, p. 518-527, 2003.

NIYAZMETOVA, L.; et al. Application of molecular genotyping to determine prevalence of HPV strains in Pap smears of Kazakhstan women. **Int. Journal of Infect. Diseases.** v. 54, p. 85-88, 2017.

PARKIN, D. M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. **Int. J. Cancer.** v. 118, p. 3030-3044, 2006.

PINTO, Á. P.; TULIO, S.; CRUZ, O. R. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. **Rev. Assoc. Med. Bras.** v. 48, n. 1, p. 73-8, 2002.

PINTO, G. V. S. **Determinantes do clearance da infecção pelo Papilomavírus**

Humano (HPV) em mulheres em idade reprodutiva: influência de fatores comportamentais, coinfeções sexualmente transmissíveis e resposta imune inata. Repositório Institucional UNESP. Tese de Doutorado, 2019.

RODRIGUES, A. F.; SOUSA, J. A. Papilomavírus humano: prevenção e diagnóstico. **R. Epidemiol. Control. Infec.** v. 5, n. 4, p. 197-202, 2015.

RODRIGUES, D. A.; et al. Prevalência de atipias citológicas e infecção pelo papilomavírus humano de alto risco em mulheres indígenas Panará, povo indígena do Brasil Central. **Cad. Saúde Pública.** v. 30, n. 12, p. 2587-2593, 2014.

ROMEU, W. R. O. G.; et al. Fatores influenciadores para adesão à vacina contra o papilomavírus humano: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development.** v. 11, n. 2, 2022.

SANTOS, I. M.; MAIORAL, M. F.; HAAS, P. Infecção por HPV em homens: Importância na transmissão, tratamento e prevenção do vírus. **Estud. Biol.** v. 32/33, n. 76-81, p. 111-118, 2011.

SCHIFFMAN, M.; CASTLE, P. M.; JERONIMO, J. et al. Human papillomavirus and cervical cancer. **Lancet.** v. 370, n. 9590, p. 890-907, 2007.

SILVA, J. D. A.; et al. Conhecimentos sobre a infecção pelo Papilomavírus Humano e suas implicações para estratégias de vacinação: um estudo de revisão. **Brazilian Journal of Development.** v. 8, n. 1, p. 5197-5213, 2022.

SILVA, P. D. B.; OLIVEIRA, M. D. DA S.; MATOS M. A. DE; TAVARES V.R.; MEDEIROS, M.; BRUNINI, S.; TELES, S.A. Comportamentos de risco para as doenças sexualmente transmissíveis em adolescentes escolares de baixa renda. **Rev. Eletr. Enferm.** v. 7, n. 2, p. 185-189, 2006.

SOUZA, L. T. Genotipagem do vírus do papiloma humano de alto risco como ferramenta útil em estudos epidemiológicos antes e após a vacinação para prevenção do câncer do colo de útero. **Rev. Científica da FMC.** vol. 5, n. 2, 2010.

TROTTIER, H, FRANCO, E. L. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. **Vaccine,** v. 1, p. S1-15, 2006;

ZARE, E.; et al. HPV and its high-risk genotypes in Middle Eastern countries: a metaanalysis. **Future Virology.** v. 15, n. 9, 2020.