

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO HPV E ALTERAÇÕES CITOARQUITETURAIS NA LESÃO INTRAEPITELIAL DE BAIXO GRAU.

CLINICAL MANIFESTATIONS OF HPV AND CYTOARCHITECTURAL CHANGES IN LOW-GRADE INTRAEPITHELIAL LESION.

¹MACEDO, Nikoly Franco de; ²PINTO, Gabriel Vitor da Silva

^{1e2}Departamento de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos – Unifio/FEMM

RESUMO

O Papilomavírus humano (HPV) é amplamente disseminado e possui implicações significativas para a saúde pública, principalmente devido à sua associação com o câncer do colo do útero. O objetivo do presente estudo é correlacionar as manifestações clínicas do HPV e as alterações citoarquiteturais na lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG). Trata-se de uma revisão da literatura, de caráter exploratório de artigos encontrados nas fontes de busca Scientific Electronic Libray Online (SCIELO), Google acadêmico, PubMed, Taylor & Francis Online, utilizadas palavras-chave “Coilocitos”, “HPV”, “LSIL”, “Lesão intraepitelial de baixo grau”, “NIC1”. Embora a maioria das infecções por HPV sejam assintomáticas e eliminadas pelo sistema imunológico dentro de dois anos, a falha em eliminar a infecção inicial pode levar à persistência do vírus, resultando em diversas manifestações clínicas, como verrugas anogenitais, e aumentando significativamente o risco de neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) e, eventualmente, de câncer cervical. A citopatologia esfoliativa, popularmente conhecido como o exame de Papanicolaou, continua sendo uma ferramenta essencial na detecção precoce dessas lesões precursoras. As alterações citomorfológicas observadas incluem coilocitose, citomegalia multinucleação e hiper cromasia, sendo a coilocitose um indicador chave da infecção pelo HPV. Concluiu-se com esse trabalho que a detecção precoce e o acompanhamento adequado das lesões precursoras são cruciais para a prevenção do câncer do colo do útero, em conjunto com estratégias de rastreamento mais eficazes, combinadas com a vacinação contra o HPV.

Palavras-chave: HPV; LSIL; Coilocito; Câncer Cervical.

ABSTRACT

The human Papillomavirus (HPV) is widely disseminated and has significant implications for public health, primarily due to its association with cervical cancer. The aim of this study is to correlate the clinical manifestations of HPV and the cytoarchitectural alterations in low-grade intraepithelial lesions (LSIL). This is an exploratory literature review, utilizing sources such as the Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Google Scholar, PubMed, and Taylor & Francis Online, with keywords "Koilocytes," "HPV," "LSIL," "Low-grade intraepithelial lesion," and "CIN1." Although most HPV infections are asymptomatic and are cleared by the immune system within two years, the failure to eliminate the initial infection can lead to the persistence of the virus. This persistence results in various clinical manifestations, such as anogenital warts, and significantly increases the risk of cervical intraepithelial neoplasias (CIN) and eventually cervical cancer. Exfoliative cytopathology, popularly known as the Pap smear, remains an essential tool for the early detection of these precursor lesions. The observed cytomorphological changes include koilocytosis, multinucleated cell enlargement, and hyperchromasia, with koilocytosis being a key indicator of HPV infection. The study concludes that early detection and proper follow-up of precursor lesions are crucial for the prevention of cervical cancer, alongside more effective screening strategies combined with HPV vaccination.

Keywords: HPV; LSIL; Koilocyte; Cervical Cancer.

INTRODUÇÃO

O Papilomavírus humano (HPV) é um vírus de DNA que faz parte da família *Papillomaviridae*. Existem mais de 200 tipos identificados desse vírus, dentre os quais aproximadamente 40 têm preferência pelo trato anogenital. Desses, 15 tipos possuem

potencial oncogênico, sendo responsáveis por cerca de 98% dos casos de câncer do colo do útero. A transmissão do HPV ocorre principalmente por contato sexual, mas também pode ocorrer via vertical, autoinoculação ou através do contato com objetos contaminados.(Calumby *et al.*, 2020)

A infecção causada por esse vírus é considerada a mais prevalente entre as doenças sexualmente transmissíveis em todo o mundo. Estimativas sugerem que aproximadamente 600 milhões de pessoas estão infectadas pelo HPV globalmente, e que cerca de 80% da população sexualmente ativa já teve contato com o vírus em algum momento da vida.(Cardial Márcia Fuzaro Terra *et al.*, 2019)

Historicamente, a relação entre o vírus HPV e o câncer do colo do útero teve início em 1949, quando o patologista George Papanicolaou introduziu o exame que se tornaria o mais difundido mundialmente para detectar a doença: o exame Papanicolau. Esse exame possibilitou a identificação de alterações celulares pré-malignas em mulheres, permitindo observar uma associação entre atividade sexual e o desenvolvimento do câncer do colo do útero. No entanto, apenas na década de 70, houve um avanço considerável no conhecimento sobre a etiologia da doença.(Nakagawa; Schirmer; Barbieri, 2010)

Conforme as Diretrizes Brasileiras estabelecidas pelo Ministério da Saúde (MS), é recomendada a realização periódica da citologia convencional a partir dos 25 anos de idade para mulheres que já iniciaram atividade sexual, mantendo esses exames até os 64 anos de idade. Para aquelas sem histórico prévio de doença pré-neoplásica, a interrupção dos exames é indicada quando apresentarem pelo menos dois resultados negativos nos últimos cinco anos. No caso de mulheres com mais de 64 anos e que nunca tenham realizado o exame, são recomendados dois exames com intervalo de um a três anos. Se ambos os exames derem resultado negativo, essas mulheres podem ser dispensadas do rastreamento. Após dois exames negativos com um ano de intervalo entre cada um, a frequência recomendada é realizar exames a cada três anos. (Oliveira *et al.*, 2021).

As infecções por tipos de HPV frequentemente resultam em lesões assintomáticas, ou displasias, que geralmente são eliminadas pelo sistema imunológico do hospedeiro dentro de dois anos. No entanto, a falha em eliminar essa infecção inicial pode levar a uma infecção persistente, podendo durar várias décadas que em conjunto com a integração do DNA viral nos cromossomos do hospedeiro,

aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de câncer. (Spriggs *et al.*, 2019)

As alterações no epitélio são identificadas através da citopatologia esfoliativa cervical corada pelo método de Papanicolaou, disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Este método é amplamente utilizado devido à sua simplicidade e custo acessível. Ele é capaz de detectar lesões precursoras antes que se tornem invasivas, permitindo o tratamento adequado e prevenindo o desenvolvimento da doença. (Fredrich; Renner, 2019)

As alterações citomorfológicas relacionadas ao efeito citopático da infecção pelo HPV incluem diversas características: a presença de células com escavações irregulares ao redor do núcleo (chamadas de coilócitos), que caracterizam o efeito citopático provocado pelo HPV (coilocitose); citomegalia; multinucleação; hipercromasia; paraqueratose atípica; contorno irregular da membrana nuclear; e halo perinuclear. O efeito citopático mais comum observado na infecção viral é a coilocitose, que é predominantemente vista nas camadas mais superficiais do epitélio. Histologicamente, essas alterações são classificadas como NIC I, embora haja indicações de que pelo menos metade dos casos possa se apresentar como NIC II e NIC III. (Camargo; Lima; Ribeiro, 2018)

O objetivo do presente estudo é analisar as manifestações clínicas do Papilomavírus humano (HPV), e as alterações citoarquiteturais na lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG), a fim de compreender melhor a interação entre esses aspectos e seu impacto na saúde da mulher.

METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão da literatura de natureza exploratória, dedicada à investigação do vínculo entre o Papilomavírus humano e as lesões cervicais. Para essa análise, foram consultados artigos científicos disponíveis em plataformas renomadas, tais como PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Taylor & Francis Online e Google Acadêmico. Utilizamos palavras-chave específicas, incluindo 'câncer do colo do útero', 'LSIL' (lesão intraepitelial de baixo grau), 'HPV' e 'coilócitos', para direcionar nossa busca. A seleção dos artigos ocorreu por meio de uma análise inicial dos resumos, com o intuito de estabelecer critérios de inclusão: Artigos que abordam especificamente a relação entre o Papilomavírus humano e lesões cervicais; Estudos que investigam os diferentes subtipos de HPV e

sua associação com diferentes tipos de lesões cervicais; Publicações que apresentam dados epidemiológicos relevantes sobre a prevalência do HPV e sua relação com o desenvolvimento de lesões cervicais; Artigos que discutem os mecanismos moleculares pelos quais o HPV induz alterações celulares e contribui para o desenvolvimento de lesões cervicais; Estudos que relatam estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento de lesões cervicais associadas ao HPV e de exclusão; Artigos que não estão disponíveis em inglês ou português; Estudos com amostras pequenas ou metodologias inadequadas que comprometam a validade dos resultados; Publicações que não se concentram especificamente na relação entre HPV e lesões cervicais, mas sim em outros aspectos não pertinentes ao escopo da revisão; Artigos que não estão acessíveis nas plataformas eletrônicas selecionadas para a busca; Estudos com foco exclusivo em tratamentos experimentais ou terapias não convencionais para lesões cervicais, sem embasamento científico sólido. O período de busca abrangeu os anos de 2010 até 2024, considerando publicações em inglês e português. Essa abordagem metodológica nos permitiu obter uma amostra abrangente e relevante para o desenvolvimento desta revisão.

DESENVOLVIMENTO

EPIDEMIOLOGIA DO HPV

O HPV é amplamente reconhecido como a infecção sexualmente transmissível mais prevalente na população em geral. Tanto a transmissão heterossexual quanto a homossexual do HPV podem ocorrer através de contato sexual, seja penetrante ou não. É importante destacar que a maioria das mulheres e homens infectados não apresenta sinais ou sintomas clinicamente significativos, ou podem ter apenas uma infecção transitória. A incidência do HPV varia conforme o local anatômico, sendo mais comum na região anogenital do que na oral. Embora a idade não influencie significativamente a prevalência do HPV genital entre os homens, observa-se que a taxa de novas infecções diminui com o avançar da idade entre as mulheres. (Ntanasis-Stathopoulos *et al.*, 2020)

Segundo os autores Nakagawa *et al* 2010, alguns estudos de acompanhamento foram realizados em grupos de jovens, monitorando-os antes e depois do início da atividade sexual para investigar o surgimento da infecção pelo HPV. Em um desses estudos, a incidência da infecção foi de 20% nos primeiros 12 meses, diminuindo para 14% e 9% no segundo e terceiro ano, respectivamente,

indicando uma maior ocorrência da infecção no início da vida sexual. A duração média da infecção pelo HPV foi de 8 meses, e após 12 meses da incidência da infecção, 70% das mulheres já não estavam mais infectadas; após 24 meses, apenas 9% permaneciam infectadas, destacando que a maioria das infecções é transitória.(Nakagawa; Schirmer; Barbieri, 2010)

A transmissão da infecção ao sexo feminino é predominantemente atribuída à população masculina, uma vez que, ao contrário de outras Doenças Sexualmente Transmissíveis (DSTs), o HPV é mais facilmente transmitido do homem para a mulher do que da mulher para o homem, entretanto existem outros cofatores que auxiliam na predisposição ao vírus, como iniciação sexual precoce, predisposição genética, paridade, falta de informação, multiplicidade de parceiros sexuais, baixa ingestão de vitaminas, status imunológico, uso de contraceptivos orais, tabagismo, nível socioeconômico e coinfeções por *Chlamydia trachomatis* e HIV.(Zardo *et al.*, 2014)

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A manifestação mais frequente do HPV na área genital são as verrugas anogenitais, também conhecidas como condilomas acuminados. Essas lesões se apresentam como pápulas, nódulos ou vegetações de aspecto macio, podendo ter formas filiformes, róseas, fixas ou pedunculadas. Algumas podem crescer de forma exofítica, assemelhando-se a uma couve-flor, e geralmente são assintomáticas. Os tipos de HPV de baixo risco, como o HPV 6 e o HPV 11, são os mais comuns nas lesões de condiloma acuminado. Por outro lado, os tipos de HPV de alto risco, como o HPV 16 e o HPV 18, podem ser encontrados isoladamente ou, mais frequentemente, em coinfeção com os tipos de HPV 6 e 11.(Leto *et al.*, 2011)

As verrugas vulgares exibem cristas epidérmicas prolongadas que se irradiam radialmente em direção ao centro da lesão, conhecidas como arborização. Distinguem-se de outros papilomas pelas características marcantes, incluindo a presença de coilócitos (células pequenas com núcleo basófilo e halo claro), localizadas nas camadas granulosa e espinhosa alta, indicando efeito citopático viral; fileiras verticais de paraceratose; e focos de grânulos de querato-hialina. Estas alterações são particularmente visíveis em verrugas vulgares jovens ou ativas.(Leto *et al.*, 2011)

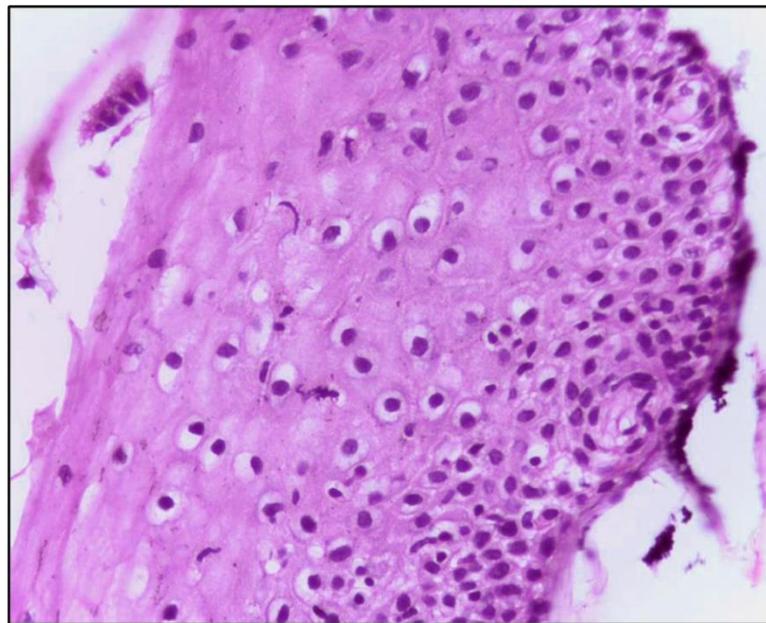
Este aspecto também é comentado por Magalhães *et al.*, (2021), já que essas considerações também valem para os HPV mucosos; os HPV 6 e 11, pertencentes ao

gênero alfa, por exemplo, parecem apresentar distribuição epitelial mais limitada: o HPV 6 tem predileção pela região genital, enquanto o HPV 11 é encontrado mais frequentemente na região oral. Os diversos tropismos epiteliais evidenciam variações genéticas do vírus, juntamente com distintos padrões de expressão gênica e regulação epitelial em várias localizações anatômicas.(Magalhães *et al.*, 2021)

DIAGNÓSTICOS/MÉTODOS

Os principais métodos atualmente utilizados para triagem das lesões precursoras do HPV incluem o teste de Papanicolau, teste citológico ThinPrep (TCT), teste de DNA do HPV (por exemplo, captura híbrida), colposcopia e inspeção visual com ácido acético. Mulheres com resultados anormais nos testes citológicos ou na detecção do DNA do HPV são encaminhadas à biópsia patológica subsequente para confirmar a presença e o estadiamento da neoplasia intraepitelial cervical (NIC), sendo a histologia considerada padrão-ouro para o diagnóstico da progressão patológica.(ZHANG *et al.*, 2018)

Figura 1-NIC-I (LSIL) mostrando atipia colicitária.



Fonte: Disponível em:https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cervical_Intraepithelial_neoplasia_LSIL_20X.jpg. Acesso em 03 mai. 2024

A displasia cervical pode ser identificada através do exame de papanicolau, que consiste em um raspado capaz de identificar todos os epitélios presentes no colo uterino e células superficiais presentes na zona de transformação, descrita como junção escamo colunar (JEC).(Nkwabong; Laure; Sando, 2019)

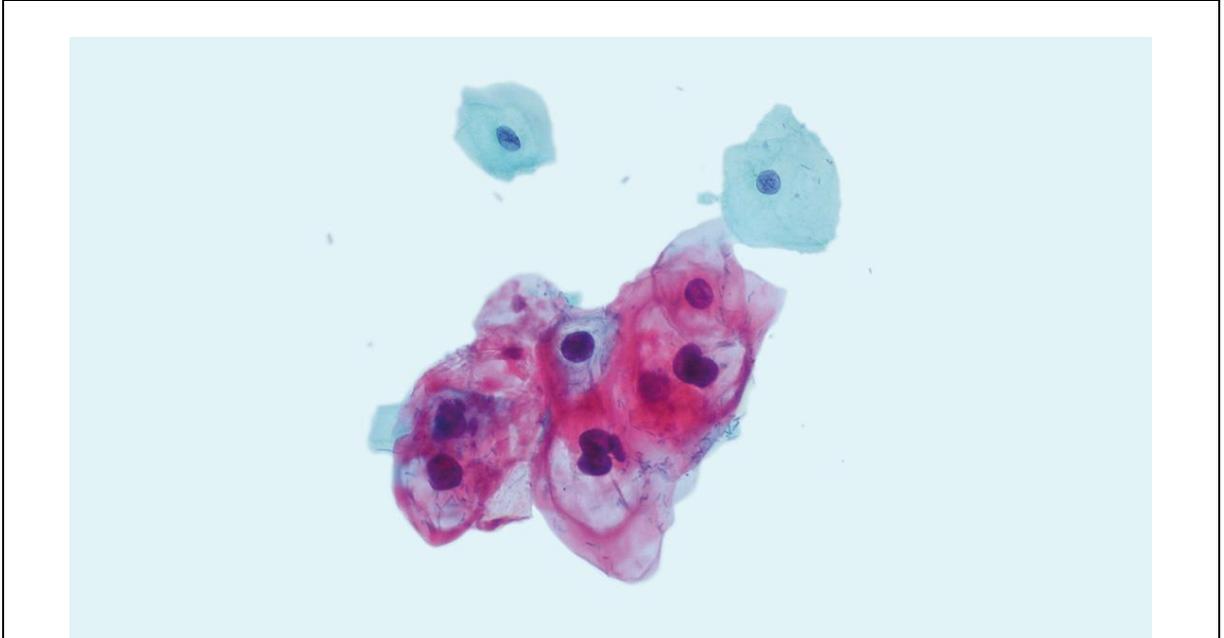
A implementação da citologia em meio líquido foi uma medida destinada a aprimorar a eficácia da citologia ginecológica. Esta iniciativa visa padronizar os procedimentos, aprimorar a qualidade das amostras, facilitar e agilizar o processo de rastreamento e controle de qualidade, além de permitir o armazenamento do material residual para eventuais repetições ou aplicação de técnicas auxiliares.(Zeppa, 2014)

CLASSIFICAÇÃO DA LESÃO

As lesões intraepiteliais escamosas (SILs) associadas ao HPV têm sido tradicionalmente classificadas utilizando o sistema de classificação de três camadas de Richart para a neoplasia intraepitelial cervical (NIC), em que NIC1 refere-se a alterações coilocitárias/displasia leve, enquanto NIC2 e NIC3 definem displasia moderada e grave, respectivamente. No entanto, diretrizes mais recentes recomendam um sistema de duas camadas para lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), composta por NIC1, e lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), composta por NIC2 e NIC3.(Spriggs *et al.*, 2019)

As apresentações subclínicas do HPV podem ser identificadas através da citologia oncótica, utilizando lupas, corantes e colposcopia, com ou sem a realização de biópsia. As lesões relacionadas aos tipos virais de baixo risco oncogênico geralmente se manifestam como lesões escamosas de baixo grau, correspondendo ao diagnóstico histopatológico de displasia leve ou neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grau 1 (NIC 1).(Carvalho *et al.*, 2021)

Figura 2- Um grupo de coilócitos infectados pelo HPV na parte inferior central, acompanhado por duas células escamosas intermediárias normais na parte superior. Achado correlacionado à lesão intraepitelial de baixo grau.



Fonte: Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:CIN_1-HPV_on_ThinPrep.jpg. Acesso em 03 mai. 2024

GENOMA DO HPV E EVOLUÇÃO NATURAL DA LESÃO

A jornada natural da infecção pelo HPV abrange uma série de estágios, começando com a persistência ou cicatrização da infecção e progredindo para a possível integração do genoma viral às células do hospedeiro, culminando em condições pré-cancerosas e, eventualmente, câncer invasivo. (Kaczmarek *et al.*, 2022)

O genoma do HPV pode ser subdividido em dois conjuntos de genes distintos: genes precoces (de E1 a E7), que desempenham papéis na expressão e replicação do genoma viral, além de influenciarem a proliferação e diferenciação da célula hospedeira; e genes tardios (L1 e L2), responsáveis pela produção do capsídeo viral. (Vieira *et al.*, 2022)

Os genes iniciais do HPV, E6 e E7, integram-se ao genoma do hospedeiro, resultando em uma infecção persistente que interfere nas cascatas de sinalização dentro da célula hospedeira. A hiperproliferação e a instabilidade genômica são promovidas através das oncoproteínas que inativam a proteína p53 e retinoblastoma (pRB), respectivamente, levando à incapacidade da célula de controlar corretamente

os pontos de verificação do ciclo celular, acelerando a proliferação celular. (Chumduri; Turco, 2021)

Aproximadamente 70% a 80% dos casos diagnosticados como LSIL são capazes de regredir espontaneamente no período de 1 a 2 anos, entretanto 30% desses casos não respondem aos tratamentos padrões e 10% dos pacientes diagnosticados com LSIL podem progredir para lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL), aumentando o risco de malignidade. (Zheng *et al.*, 2021)

3.7 Impacto psicossocial

Apesar da alta prevalência do HPV, o diagnóstico positivo dessa infecção carrega um estigma significativo, resultando em impactos psicossociais negativos para os afetados. Isso pode afetar a qualidade de vida das mulheres, gerando insegurança quanto à origem e transmissão da infecção, e impactando diretamente as relações conjugais. Muitas mulheres enfrentam mudanças físicas, emocionais, afetivas, sexuais e sociais após o diagnóstico do HPV. Além disso, pacientes diagnosticados frequentemente têm receio de compartilhar seu status com familiares e parceiros devido ao estigma em torno das infecções sexualmente transmissíveis (ISTs). As reações negativas de terceiros podem levar a sentimentos de preocupação e rejeição entre os portadores, criando uma barreira significativa para a comunicação do resultado positivo do teste de HPV aos parceiros. (Araújo *et al.*, 2021)

Uma questão que tem sido cada vez mais destacada nas consultas subsequentes de mulheres com HPV, especialmente durante o processo de tratamento para erradicar as lesões, é a preocupação não apenas com os impactos na saúde ou na sexualidade, mas também com as repercussões do vírus nos relacionamentos afetivos, sejam elas casadas ou não. (Queiroz; Pessoa; Sousa, 2005).

PREVENÇÃO

As vacinas profiláticas contra o HPV, desenvolvidas a partir de 1993, têm como objetivo reduzir a infecção e a incidência do câncer do colo de útero. A partir de 2006, essas vacinas começaram a ser comercializadas, e mais de 100 países já as aprovaram para uso. Diversos desses países incluíram o financiamento da imunização em seus sistemas de saúde. Atualmente, duas vacinas estão comercialmente disponíveis para utilização: a vacina bivalente, que protege contra os tipos virais 16 e

18, e a quadrivalente, que oferece proteção adicional contra os tipos 6 e 11, associados aos condilomas anogenitais.(Araujo *et al.*, 2013)

Segundo Araujo *et al.*, (2013) as vacinas são eficazes na prevenção dos tipos virais incluídos em sua formulação, porém, não eliminam o risco de infecção por outros tipos oncogênicos responsáveis por aproximadamente 30% dos casos de câncer, o que varia de acordo com a prevalência dos diferentes subtipos virais em cada região e país. Além disso, é importante destacar que a vacina não é terapêutica e não é eficaz em mulheres já infectadas no momento da vacinação, ressaltando a necessidade de aplicação na pré-adolescência e adolescência. Mulheres sexualmente ativas podem obter benefícios, porém apenas para a proteção contra subtipos que ainda não foram adquiridos.(Araujo *et al.*, 2013).

Outra alternativa para prevenir as lesões precursoras e o câncer de colo de útero, é aprimorar o acesso generalizado a programas completos de rastreamento e prevenção do câncer, visando alcançar mulheres portadoras do HPV. Estes programas compreendem um conjunto coordenado de medidas para prevenir e diminuir a incidência e mortalidade por câncer cervical, constituindo parte das ações prioritárias do plano global para prevenção e controle de doenças crônicas não transmissíveis.(Audi *et al.*, 2016).

O exame citopatológico, também conhecido como teste de Papanicolau ou exame preventivo do câncer do colo do útero (PCCU), desempenha um papel crucial no rastreamento do câncer cervical e na detecção de lesões pré-neoplásicas. Ele envolve a coleta de células esfoliadas do epitélio cervical vaginal, geralmente por meio de um esfregaço ou raspado, podendo ser utilizado como prevenção secundária.(Pereira *et al.*, 2022)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Vírus do Papilomavírus humano (HPV) é uma infecção amplamente disseminada, com implicações significativas para a saúde pública em todo o mundo. Sua associação com o câncer do colo do útero destaca a importância da detecção precoce das lesões precursoras e do acompanhamento adequado para prevenir o desenvolvimento dessa neoplasia. O objetivo proposto pelo presente estudo foi realizar um levantamento bibliográfico a fim de estabelecer a relação entre as manifestações clínicas do HPV e as alterações citoarquiteturais apresentadas na lesão intraepitelial de baixo grau.

A citopatologia permite a detecção precoce de alterações celulares indicativas de lesões de baixo grau no colo do útero. Essas alterações podem ser identificadas mesmo antes do desenvolvimento de sintomas clínicos, permitindo intervenções precoces e eficazes.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, L. N. C. C. DE *et al.* Impactos biopsicossociais do diagnóstico positivo de HPV nos portadores. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 5, p. e7358, 14 maio 2021.

ARAUJO, S. C. F. DE *et al.* Eficácia das vacinas comercialmente disponíveis contra a infecção pelo papilomavírus em mulheres: revisão sistemática e metanálise. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. suppl 1, p. s32–s44, 2013.

AUDI, C. A. F. *et al.* Exame de Papanicolaou em mulheres encarceradas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, n. 3, p. 675–678, set. 2016.

CALUMBY, R. J. N. *et al.* Papiloma Vírus Humano (HPV) e neoplasia cervical: importância da vacinação. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 1610–1628, 2020.

CAMARGO, A. DOS S.; LIMA, U. C.; RIBEIRO, A. A. **Alterações provocadas pelo papilomavírus humano nos exames citopatológicos em um laboratório escola da Pontifícia Universidade Católica de Goiás**. 2018.

CARDIAL, M. F. T. *et al.* **ARTIGO CNES INTRODUÇÃO**. [s.l.: s.n.].

CARVALHO, N. S. DE *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, n. spe1, 2021.

CHUMDURI, C.; TURCO, M. Y. Organoids of the female reproductive tract. **Journal of Molecular Medicine**, v. 99, n. 4, p. 531–553, 13 abr. 2021.

FREDRICH, É. K.; RENNER, J. D. P. Cervical cytopathological changes in Pap smear test in the city of Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 55, n. 3, 2019.

KACZMAREK, M. *et al.* HPV-Related Cervical Cancer and Extracellular Vesicles. **Diagnostics**, v. 12, n. 11, p. 2584, 25 out. 2022.

LETO, M. DAS G. P. *et al.* Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 2, p. 306–317, abr. 2011.

MAGALHÃES, G. M. *et al.* Update on human papilloma virus - part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 96, n. 1, p. 1–16, jan. 2021.

NAKAGAWA, J. T. T.; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63, n. 2, p. 307–311, abr. 2010.

NKWABONG, E.; BADJAN, I. L. B.; SANDO, Z. Pap smear accuracy for the diagnosis of cervical precancerous lesions. **Tropical Doctor**, v. 49, n. 1, p. 34–39, 15 jan. 2019.

NTANASIS-STATHOPOULOS, I. *et al.* Current trends in the management and prevention of human papillomavirus (HPV) infection. **Journal of B.U.ON.**, v. 25, n. 3, p. 1281–1285, 2020.

OLIVEIRA, A. K. S. G. DE *et al.* Infecção pelo HPV: rastreamento, diagnóstico e conduta nas lesões HPV-induzidas. [s.l.: s.n.].

PEREIRA, R. DE C. S. *et al.* Papanicolaou test and human papillomavirus: women's knowledge analysis. **Revista Uningá**, v. 59, p. eUJ4457, 20 dez. 2022.

QUEIROZ, D. T.; PESSOA, S. M. F.; SOUSA, R. A. DE. Infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV): incertezas e desafios. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 18, n. 2, p. 190–196, jun. 2005.

SPRIGGS, C. C. *et al.* Expression of HPV-induced DNA Damage Repair Factors Correlates With CIN Progression. **International Journal of Gynecological Pathology**, v. 38, n. 1, p. 1–10, jan. 2019.

VIEIRA, G. V. *et al.* Proteases and HPV-Induced Carcinogenesis. **Cancers**, v. 14, n. 13, p. 3038, 21 jun. 2022.

ZARDO, G. P. *et al.* Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 9, p. 3799–3808, set. 2014.

ZEPPA, P. Liquid-Based Cytology: A 25-Year Bridge between the Pap Smear and Molecular Cytopathology. **Acta Cytologica**, v. 58, n. 6, p. 519–521, 2014.

ZHANG, J.-J. *et al.* Feasibility study of a human papillomavirus E6 and E7 oncoprotein test for the diagnosis of cervical precancer and cancer. **Journal of International Medical Research**, v. 46, n. 3, p. 1033–1042, 11 mar. 2018.

ZHENG, Z. *et al.* Prognostic value of HPV 16/18 genotyping and geminin mRNA quantification in low-grade cervical squamous intraepithelial lesion. **Bioengineered**, v. 12, n. 2, p. 11482–11489, 20 dez. 2021.