



## A detecção de tipos específicos de HPV no rastreamento e manejo do câncer cervical

Detection of specific HPV types in cervical cancer screening and management

Detección de tipos específicos de VPH en la detección y el tratamiento del cáncer de cuello uterino

Cecília Felipe Rodrigues<sup>1</sup>, Anne Catherine Distler<sup>2</sup>, Fernanda Rabelo Vieira<sup>1</sup>, Júlia Cruvinel Rabello<sup>1</sup>, Júlia Marques Veloso<sup>1</sup>, Luana Rafael de Albuquerque Oliveira<sup>1</sup>, Marcella Vilela Sampaio<sup>1</sup>, Mariana Alcantara Feres<sup>1</sup>, Paola Cristina Cardoso Barbosa<sup>3</sup>, Paulo Lisbão de Carvalho Esteves<sup>4</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar a detecção de tipos específicos de HPV no rastreamento e manejo do câncer cervical. **Revisão bibliográfica:** O HPV é um DNA vírus, capaz de infectar o epitélio escamoso e induzir a formação de lesões. Em sua maioria, as infecções regredem de forma espontânea, no entanto, alguns casos podem resultar em lesões precursoras, as quais, se não tratadas, aumentam o risco de câncer de colo uterino. Os tipos de HPV podem ser classificados em dois grupos, conforme o potencial carcinogênico: alto risco ou baixo risco. O HPV-16 é considerado o mais oncogênico, seguido pelo 18. Para melhorar a detecção precoce do HPV, surgiu-se o uso dos testes moleculares de DNA-HPV, capazes de identificar a presença dos tipos oncogênicos. **Considerações finais:** Os testes moleculares possuem maior sensibilidade e podem ser uma alternativa eficaz no acompanhamento das pacientes. Entretanto, as tentativas para diminuição dos casos de câncer de colo uterino seguem sendo um desafio para o sistema de saúde. Além disso, os subtipos 16 e 18 são os mais relacionados ao desenvolvimento desse tipo de câncer, demonstrando a importância do rastreio em pacientes sexualmente ativas.

**Palavras-chave:** Neoplasias do Colo do Útero, Saúde da Mulher, Ginecologia.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the detection of specific types of HPV in the screening and management of cervical cancer. **Literature review:** HPV is a DNA virus capable of infecting the squamous epithelium and inducing the formation of lesions. Most infections regress spontaneously, however, some cases may result in precursor lesions, which, if left untreated, increase the risk of cervical cancer. HPV types can be classified into two groups, according to their carcinogenic potential: high risk or low risk. HPV-16 is considered the most oncogenic, followed by 18. To improve early detection of HPV, molecular tests of DNA-HPV have been used, capable of identifying the presence of oncogenic types. **Final considerations:** Molecular tests have greater sensitivity and can be an effective alternative in patient follow-up. However, attempts to reduce cases of cervical cancer remain a challenge for the health system. Furthermore, subtypes 16 and 18 are the most

<sup>1</sup> Centro Universitário de Brasília (CEUB), Brasília - DF.

<sup>2</sup> Universidade de Santo Amaro (UNISA), Santo Amaro - SP.

<sup>3</sup> Faculdade de Minas (FAMINAS), Belo Horizonte - MG.

<sup>4</sup> Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), Brasília - DF.

related to the development of this type of cancer, demonstrating the importance of screening in sexually active patients.

**Keywords:** Uterine Cervical Neoplasms, Women's Health, Gynecology.

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar la detección de tipos específicos de VPH en el tamizaje y manejo del cáncer de cuello uterino. **Revisión de la literatura:** El VPH es un virus ADN capaz de infectar el epitelio escamoso e inducir la formación de lesiones. La mayoría de las infecciones remiten espontáneamente, sin embargo, algunos casos pueden dar lugar a lesiones precursoras que, si no se tratan, aumentan el riesgo de cáncer de cuello uterino. Los tipos de VPH se pueden clasificar en dos grupos, según su potencial cancerígeno: alto riesgo o bajo riesgo. El VPH-16 se considera el más oncogénico, seguido del 18. Para mejorar la detección precoz del VPH se han utilizado pruebas moleculares de ADN-VPH, capaces de identificar la presencia de tipos oncogénicos. **Consideraciones finales:** Las pruebas moleculares tienen mayor sensibilidad y pueden ser una alternativa eficaz en el seguimiento de los pacientes. Sin embargo, los intentos por reducir los casos de cáncer cervicouterino siguen siendo un desafío para el sistema de salud. Además, los subtipos 16 y 18 son los más relacionados con el desarrollo de este tipo de cáncer, lo que demuestra la importancia del cribado en pacientes sexualmente activos.

**Palabras clave:** Neoplasias del Cuello Uterino, Salud de la Mujer, Ginecología.

## INTRODUÇÃO

O Papilomavírus Humano (HPV) é um DNA vírus, membro da família Papillomaviridae, capaz de infectar o epitélio escamoso e induzir a formação de lesões cutaneomucosas, sobretudo na região anogenital (CARVALHO NSD, et al., 2021). A maioria das infecções regridem espontaneamente. Contudo, alguns casos persistentes, associados a um tipo viral oncogênico, podem levar a lesões precursoras que, se não tratadas, aumentam o risco de câncer de colo do útero (MARRARA ÉF e SANTOS LF, 2021). Dentre os tipos de HPV considerados de alto risco, os genótipos 16 e 18 do HPV têm um potencial oncogênico significativo, sendo responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer de colo do útero (SIEGLER E, et al., 2019).

Globalmente, o teste citológico - papanicolau - é o mais utilizado nos programas de rastreamento como método prevenção do câncer de colo do útero. Entretanto, tal método apresenta diversas limitações, como baixa a moderada sensibilidade, baixa reprodutibilidade e grande número de falsos negativos (MARRARA ÉF e SANTOS LF, 2021). Desde 2013, a OMS recomenda que novos programas de rastreamento do câncer cervical substituam a estratégia de citologia por testes do HPV a partir dos 30 anos. Essa mudança resultou em um aumento significativo na detecção de lesões precursoras do câncer cervical em curto prazo, após a adoção do programa organizado com teste de DNA do HPV (ROTELI-MARTINS CM, et al., 2022).

O teste baseado no DNA-HPV como alternativa à citologia no rastreamento do câncer do colo do útero deve ser realizado a cada 5 anos em mulheres com 30 anos ou mais, podendo ser estendido até os 64 anos de idade. Entretanto, a maior limitação deste teste é a baixa especificidade (resultados positivos quando não há lesão), principalmente em mulheres com menos de 30 anos. Desta forma, uma alternativa seria a realização de teste de triagem com citologia em mulheres com DNA-HPV positivo, antes da realização de uma colposcopia possivelmente desnecessária (ZEFERINO LC, et al., 2018).

Sabe-se que os subtipos 16 e 18 do HPV são mais associados com o desenvolvimento do câncer de colo uterino. Dessa forma, pacientes com genotipagem positiva para esses subtipos requerem condutas específicas, sendo necessário a realização da colpocitologia e da colposcopia. Caso seja confirmado a presença de lesões de alto grau (HSIL, NIC 2/3), deve ser realizada a excisão da área acometida, que pode ser feita de forma ambulatorial, dependendo do caso. Resultados sugestivos de baixo grau (LSIL ou NIC 1), os exames devem ser repetidos em 6 meses para confirmação da presença da lesão (ROTELI-MARTINS CM, et al., 2022; SILVA MLLGG, et al. 2023).

O câncer de colo uterino é a quarta causa mais frequente de óbito entre mulheres. Com isso, é essencial a participação da atenção primária no esclarecimento da população em relação ao problema e na prevenção e detecção precoce deste mal. O programa nacional de imunização (PNI) oferece a vacina quadrivalente, a qual confere proteção contra os subtipos 6, 11, 16 e 18. A vacina deve ser administrada preferencialmente antes do início da vida sexual, sendo o público feminino elegível as pessoas entre 9 e 40 anos de idade. Apesar disso, a adesão à segunda dose da vacina é relativamente prejudicada em relação à adesão à primeira dose, tornando necessária a elaboração de programas de conscientização e adesão para a população (BHATLA N, et al., 2021).

Por fim, o objetivo do estudo foi analisar as novas formas de detecção precoce de subtipos específicos do HPV e descrever como podem ser utilizados no rastreamento e no manejo do câncer cervical.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Definição e epidemiologia do CA de colo de uterino

O HPV é a infecção mais comum do trato genital e uma das principais causas de infecção sexualmente transmissível (OKUNADE KS, 2019), sendo considerada uma epidemia. É um dos grupos de vírus mais comum em todo o mundo (CARVALHO NSD, et al., 2019), com cerca de 291 milhões de mulheres infectadas por tipos genitais de HPV (PRATI B, et al., 2018), tendo um pico de prevalência entre as idades de 20 a 24 anos, relacionado ao início da atividade sexual (CUNHA IBR, et al., 2022).

O HPV é um vírus pertencente à família Papillomaviridae, não envelopado, com estrutura icosaédrica (CARVALHO NSD, et al., 2019). Seu genoma consiste em uma molécula de DNA circular de dupla fita (OKUNADE KS, 2019), e pode ser dividido em três partes funcionais: (1) a região de controle longa (LCR), não codificante, com papel na transcrição e replicação viral; (2) a região inicial (E), que abriga os genes iniciais E1, E2, E4, E5, E6 e E7, responsáveis por regular a replicação do genoma, a expressão do gene, a evasão imune e a persistência genômica; por fim, (3) a região tardia (L), que codifica as proteínas L1 e L2 do capsídeo viral. Outra característica importante desse vírus diz respeito ao seu tropismo por tecidos epiteliais estratificados (PRATI B, et al., 2018).

Foram descobertos mais de 220 genótipos de HPV (HORTLUND M, et al., 2021), e aproximadamente 40 destes são capazes de infectar o trato genital — mucosa e pele (PRATI B, et al., 2018). A transmissão do vírus ocorre tipicamente por relações sexuais, por meio do contato entre pele ou mucosa, podendo ser transmitido por contato orogenital e manual-genital, independente de contato genital insertivo. Ainda, a infecção pode ocorrer de maneira vertical aos recém-nascidos de mães infectadas e por meio de objetos infectados. Devido à facilidade de sua transmissão, é constatado que mais de 80% das mulheres adquiriram pelo menos uma infecção por HPV ao longo da vida (BHATLA N, et al., 2021).

Tanto homens quanto mulheres podem ser infectados pelo HPV. Nas mulheres, a infecção está associada principalmente ao câncer cervical e suas lesões precursoras, enquanto nos homens está associada a verrugas genitais e ao câncer peniano (CARVALHO NSD, et al., 2019).

A maioria das infecções por HPV são transitórias, sendo eliminadas pelo próprio sistema imune do hospedeiro, com cerca de 50% das infecções sendo eliminadas dentro de 8 meses e 90% sendo eliminadas dentro de 2 anos (CUNHA IBR, et al., 2022; SILVA RCG, et al., 2018).

Quando persistente, isto é, o achado do mesmo genótipo viral em dois ou mais exames consecutivos a cada seis meses, há aumento do risco de desenvolvimento de lesões precursoras do colo uterino e posteriormente do câncer cervical (CUNHA IBR, et al., 2022).

Assim, o HPV é frequentemente associado ao câncer, sendo considerado o segundo agente infeccioso com maior frequência dessa evolução, representando 31% dos casos (PIÑA-SÁNCHEZ P, 2022). O Instituto Nacional de Câncer (INCA) atesta que o HPV é um fator necessário para o desenvolvimento do câncer cervical, mas não um fator suficiente para que esse tumor se desenvolva (CARVALHO NSD, et al., 2019).

O câncer cervical é o quarto câncer mais comum em mulheres em todo o mundo (WU Z, et al., 2019). Há uma estimativa de 570.000 casos e 311.000 mortes relatadas apenas em 2018 devido à essa malignidade. A maior taxa de morte associada ao câncer cervical ocorre em países em desenvolvimento, representando cerca de 85% dos casos, com mortalidade 18 vezes maior em relação aos países desenvolvidos (BALASUBRAMANIAM SD, et al., 2019).

O ambiente epitelial do colo uterino o torna suscetível a infecções por HPV — principal causa do câncer cervical. Sua disposição anatômica possui uma porção vaginal (ectocérvice) e o canal endocervical (endocérvice). A ectocérvice possui epitélio escamoso, enquanto a endocérvice possui epitélio colunar secretor de muco. O encontro entre esses dois tipos de epitélio é denominado junção escamocolunar, que tem sua posição dinâmica conforme a idade e a ação hormonal. O avanço do epitélio escamoso em direção ao glandular conforme idade e hormônios é um processo conhecido como metaplasia escamosa (CUNHA IBR, et al., 2022). Esse processo ocorre na zona de transformação, região entre os dois tipos de epitélios, e tem sua maior atividade concomitante ao período de maior risco de infecção pelo HPV — puberdade e primeira gravidez (OKUNADE KS, 2019). Assim, quase todos os casos de câncer cervical têm origem na mucosa ecto ou endocervical na zona de transformação (BHATLA N, et al., 2021; LOPES ABB, et al., 2021).

### **Tipos de HPV e oncogênese**

Os tipos de HPV podem ser classificados em dois grupos conforme seu potencial carcinogênico: os de alto risco (*high risk* HPV - HR-HPV), também chamados de oncogênicos, e os de baixo risco (*low risk* HPV - LR-HPV), não oncogênicos (OKUNADE KS, 2019; CARVALHO NSD, et al., 2019). Atualmente, há 15 tipos de HPV considerados de alto risco (HR-HPV): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82; e 12 tipos considerados de baixo risco (LR-HPV): 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP6108 (SIEGLER E, et al., 2019).

Dentre os HR-HPV, o HPV-16 possui a maior capacidade oncogênica, seguido pelo HPV-18. Estes são os dois tipos mais determinantes do câncer cervical, representando quase 70% de todos os casos - tipo 16 aproximadamente 60% dos casos e o tipo 18, 10% dos casos (CUNHA IBR, et al., 2022; HORTLUND M, et al., 2021). Atesta-se que 90-100% dos pacientes diagnosticados com câncer cervical foram infectados por HPV (SIEGLER E, et al., 2019), reforçando a associação entre HPV e câncer de colo de útero, considerada mais forte que a associação entre tabagismo e câncer de pulmão (OKUNADE KS, 2019). Já entre os LR-HPV, os tipos 6 e 11 são os de maior importância, estando relacionados com verrugas genitais e papilomatose respiratória (CARVALHO NSD, et al., 2019).

Infecções persistentes pelo HPV são os principais fatores etiológicos no processo da oncogênese cervical (CUNHA IIBR, et al., 2022). A infecção por HR-HPV pode desenvolver lesões pré-cancerosas no colo do útero, e a carcinogênese ocorre diante de alterações genéticas e epigenéticas nas células (BALASUBRAMANIAM SD, et al., 2019). No início da infecção, o genoma do HPV permanece em estado episomal, e posteriormente se integra ao genoma da célula do hospedeiro. Esse processo de integração viral costuma romper a região onde se localizam os genes E1 e E2, sendo que o E2 regula a expressão das oncoproteínas E6 e E7 (PRATI B, et al., 2018). Assim, a proteína E2 é regulada negativamente pelo DNA do HPV, o que causa a super expressão de E6 e E7 (STEIN AP, et al., 2015). A oncoproteína E6 dos HR-HPV se liga à p53, uma proteína supressora de tumor, e a degrada pela via do proteossomo, o que resulta na proliferação celular descontrolada. Já a E7 se liga ao retinoblastoma (RB), proteína supressora de tumor, e o degrada pelo proteossomo, o que causa falha no reparo do DNA (CUNHA IIBR, et al., 2022).

Além dessas funções principais, as oncoproteínas E6 e E7 também são capazes, respectivamente, de aumentar a expressão da telomerase, retardando a senescência das células; e de regular negativamente a ação dos inibidores de quinase dependente de ciclina (CKIs) p21 e p23, resultando na progressão do ciclo celular (PRATI B, et al., 2018). Esse ambiente proliferativo de células é ideal para a ocorrência de mutações, podendo resultar na oncogênese (STEIN AP, et al., 2015). Não obstante, nos LR-HPV, as proteínas E6 não conseguem se ligar completamente à p53, bem como a E7 possui baixa afinidade com a RB (CUNHA IIBR, et al., 2022).

## Detecção do HPV

A triagem e o tratamento precoce das lesões pré-invasoras e do câncer em estágios iniciais são soluções custo-efetivas, que geram impactos significativos na morbimortalidade e nos gastos governamentais e privados com o tratamento. Essa efetividade do tratamento precoce se deve à progressão gradual e lenta da doença e a possibilidade de resolução em nível ambulatorial. Ainda, também é útil para identificar condições não cancerosas como infecção ou inflamação (OPAS, 2019).

As atuais recomendações das diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer cervical consistem na realização anual do exame de colpocitologia oncótica em mulheres sexualmente ativas entre as idades de 25 a 64 anos e, após dois resultados negativos, a realização trienal deste rastreamento (SILVA RCG, et al., 2018; LIMA HM, et al., 2023). Aos 64 anos, pode-se interromper o rastreamento após dois resultados negativos consecutivos nos últimos cinco anos e, caso nunca tenham feito o exame de Papanicolau, devem realizar dois exames com intervalo de um a três anos e, se forem negativos, as mulheres estão dispensadas de exames adicionais (INCA, 2016).

Apesar deste rastreamento reduzir significativamente a incidência e a gravidade das neoplasias de cólon de útero, estas ainda são amplamente presentes na população feminina do Brasil. Desse modo, o câncer de cólon de útero constitui a quarta principal causa de morte entre as mulheres brasileiras. Nesse contexto, apesar de eficaz, as falhas do rastreamento estão associadas a fatores como o acesso da população aos serviços de saúde, a baixa adesão e descontinuidade dos serviços de rastreamento (LIMA HM, et al., 2023).

A fim de melhorar a detecção precoce de alterações neoplásicas no cólon de útero e reduzir as mortes por este tipo de câncer, sugeriu-se o uso dos testes moleculares de DNA-HPV, capazes de detectar a presença dos tipos oncogênicos de HPV nas pacientes avaliadas e, assim, prevenir o futuro desenvolvimento de neoplasias associadas a estes vírus. O teste de DNA-HPV já é indicado para o rastreamento de mulheres com atipias citológicas e para o acompanhamento de mulheres após o tratamento de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Também é recomendado para rastreamento organizado de identificação de mulheres com mais de 30 anos portadoras de lesões precursoras ou câncer assintomático, sendo realizados a cada 5 anos. Ainda, o DNA-HPV também apresenta relevância na investigação de mulheres cujo resultado da colposcopia evidencia a presença de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) ou lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) (ZEFERINO LC, et al., 2018).

Apesar de sua baixa especificidade, com vários resultados positivos (presença de DNA viral do HPV no tecido avaliado) em mulheres sem lesões neoplásicas, o teste DNA-HPV é extremamente sensível, sendo capaz de antecipar o diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) II e III, quando realizado periodicamente a cada 5 anos. Nesse sentido, além de sua grande capacidade de identificar precocemente lesões precursoras do câncer, outras vantagens do DNA-HPV incluem o baixo custo e a rapidez no treinamento de funcionários para a realização destes testes e o elevado valor preditivo de seus resultados negativos para futuro desenvolvimento de câncer de cólon de útero (ZEFERINO LC, et al., 2018). A partir do exposto, considera-se, portanto, o DNA-HPV um teste de melhor eficácia do que a colpocitologia, diante sua maior capacidade de detectar mais precocemente lesões neoplásicas e, assim, reduzir o número de desfechos negativos associados ao elevado índice de falsos-negativos do exame de colpocitologia oncótica (ZEFERINO LC, et al., 2018; LIMA HM, et al., 2023).

## 4. Rastreamento

O uso de teste de genotipagem do HPV vem sendo estudado para que se avalie a sua aplicabilidade no cenário brasileiro. Os testes de DNA-HPV são mais sensíveis, viabilizando diagnósticos mais precoces, entretanto, são menos específicos do que a citologia, podendo causar impactos desagradáveis na morbidade das mulheres e custos com encaminhamentos e exames.

Existem evidências científicas atuais que indicam a maior eficiência do teste de DNA-HPV na antecipação do diagnóstico de lesões glandulares (adenocarcinoma) e neoplasia intraepitelial cervical (NIC II e III) em relação à citologia (ZEFERINO LC, et al., 2018).

O exame de DNA-HPV pode ser usado como um método de triagem, devido ao seu alto valor preditivo negativo, e no rastreamento para mulheres assintomáticas com mais de 30 anos em um intervalo de 5 anos. Além disso, podem ser utilizados como triagem para colposcopia após citologias que evidenciem ASC-US ou LSIL e, também, no seguimento do cuidado após tratamento de neoplasias intraepiteliais de alto grau. Caso o teste seja positivo para HPV oncogênico, deve ser realizada triagem com citologia para melhor confirmação e posterior encaminhamento para colposcopia. O exame também pode ser utilizado como uma alternativa a nova citologia em 6 meses para mulheres com ASC-US, promovendo melhor qualidade de vida. Mulheres com LSIL podem realizar o teste para selecionar aquelas que devem ser encaminhadas para colposcopia e, assim, reduzir custos. O teste também pode ser usado para seguimento de cuidado após tratamento de lesões de alto grau para descartar lesões residuais em um intervalo de 6 a 12 meses (ZEFERINO LC, et al., 2018).

### **Manejo de pacientes diagnosticadas com HPV de alto risco**

Devido forte associação dos tipos de HPV de alto risco com a formação de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL/NIC 2/3) e o desenvolvimento de carcinomas, pacientes cuja genotipagem são positivas para esses tipos, sobretudo 16 e 18, requerem condutas específicas. Como abordagem inicial, essas pacientes são submetidas a colposcopia. Nessa avaliação, a biópsia incisional para análise histopatológica será indicada quando houver a presença de achados colposcópicos anormais (CARVALHO NSD, et al., 2022).

Caso sejam identificadas HSIL/NIC 2/3 à colposcopia, o tratamento de escolha é excisional devido a possibilidade de evolução desse tipo lesão para formas neoplásicas invasivas, mesmo que ainda não haja confirmação histopatológica. O tratamento excisional ambulatorial (EZT) pode ser realizado por meio de diferentes técnicas, sendo a CAF/LEEP (do inglês loop electrosurgical excision procedure) e a conização a bisturi frio/CKC (do inglês cold knife conization) as mais comuns; com menor frequência encontram-se as técnicas ablativas e a histerectomia, sendo esta última uma abordagem de exceção devido a taxa de morbidade (GALVÃO RO, 2022).

Em quadros de discordância citocolposcópica, onde não há presença de achados colposcópicos sugestivos de HSIL/NIC 2/3 identificados pela colpocitologia, o resultado citológico deve ser confirmado por um teste de HPV reflexo ou colpocitologia reflexa. Além disso, a avaliação por meio da escovação do canal endocervical também pode ser utilizada como método propedêutico prévio a um procedimento diagnóstico excisional, sobretudo no caso de pacientes jovens com paridade não definida, devido à possibilidade de morbidade obstétrica desse tipo de procedimento (GALVÃO RO, 2022). Dessa forma, a excisão deverá ser considerada nos casos em que a colpocitologia reflexa for positiva para HSIL/NIC 2/3 ou quando a avaliação do canal apresentar alterações. Em caso de resultado negativo ou lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL/NIC 1), novas citologia e colposcopia devem ser realizadas em seis meses e um novo teste de HPV em um ano como forma de acompanhar o desenvolvimento ou regressão da infecção (CARVALHO NSD, et al., 2022).

### **Prevenção**

O câncer de colo de útero é classificado como um problema de saúde pública mundial e ocupa a quarta posição da causa mais frequente de morte por câncer entre as mulheres. Entre 2020-2022 foi estimado 15,4 casos a cada 100 mil mulheres. Diante disso, é fundamental que estratégias de prevenção sejam informadas à população. O papel da atenção primária à saúde (APS) e dos outros profissionais da área é extremamente fundamental. Elaborar e repassar as estratégias para a população com o objetivo de diminuir o número de casos e controlar a disseminação desse tipo de câncer através da orientação, promoção e prevenção à saúde são pilares capazes de diminuir essa problemática. A ampliação do conhecimento da população quando se trata de educação sexual e o uso do preservativo ocupa um papel importante perante a sociedade. Além disso, outra estratégia que visa o controle desse tipo de câncer é a imunização (FERREIRA MDCM, et al., 2022). A imunização é a profilaxia mais eficiente e de maior segurança quando se trata da prevenção das infecções e complicações causadas pelo vírus do HPV tanto para proteção individual quanto coletiva. É de extrema importância que a vacinação sempre seja indicada para a população pelos profissionais de saúde para o aumento da cobertura vacinal (CARVALHO NSD, et al., 2021).

No Brasil, o programa nacional de imunização (PNI) disponibiliza gratuitamente através do sistema único de saúde (SUS) desde o ano de 2014 a vacina contra o HPV. Trata-se de uma vacina quadrivalente que protege contra os tipos 6 e 11 que são considerados de baixo risco e os tipos 16 e 18 que são denominados de alto risco e estão associados a câncer de colo de útero, pênis, vagina, ânus e orofaringe. Conforme a orientação da sociedade brasileira de imunizações (SBIM) é indicado que a imunização seja realizada precedentemente ao início da vida sexual. O público elegível para tomar a vacina quadrivalente contra o HPV são mulheres dos nove aos quarenta e cinco anos e homens dos nove aos vinte e seis anos de idade, mas a imunização deve acontecer preferencialmente entre nove a quatorze anos. Imunossuprimidos entre nove e quarenta e cinco anos. São necessárias duas doses da vacina com intervalo de seis meses para a eficácia (MOURA LDM, et al., 2021).

Apesar da vacina ser oferecida gratuitamente e distribuída nas unidades básicas de saúde (UBS), e também em escolas, a cobertura vacinal ainda é considerada um desafio. A heterogeneidade espacial é discrepante em relação a algumas regiões do país. Esse fato pode ser justificado pelas variáveis da urbanidade e renda. Além disso, as diferentes políticas públicas estaduais estão associadas a baixa cobertura vacinal, uma vez que afetam diretamente a disponibilidade da vacina para a população. É necessário que os gestores estaduais se organizem e planejem estratégias específicas para cada território a fim de aumentar a cobertura vacinal.

A adesão à vacina é significativamente maior na primeira dose quando comparada à segunda dose, principalmente quando se trata do público masculino que não cumpre nem em 21% da cobertura. Visto isso, o PNI busca atingir cobertura vacinal da primeira e segunda dose em pelo menos 80% da população e diminuir o máximo possível do número de casos e mortes por câncer de colo de útero (FERREIRA MDCM, et al., 2022).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, a luta contra o câncer de colo uterino continua sendo uma batalha diária tanto para o sistema de saúde, responsável pela conscientização em relação à sua existência e prevenção e elaboração de programas efetivos de vacinação, quanto para médicos, os quais atuam no seu rastreamento e pacientes que enfrentam a falta de acesso à informação e a luta contra a doença em si. Ademais, os subtipos 16 e 18 são os mais associados ao desenvolvimento do câncer de colo uterino, sendo essencial o rastreamento adequado do CA de colo uterino em pacientes sexualmente ativas, mesmo tendo sido vacinadas.

## REFERÊNCIAS

1. BALASUBRAMANIAM SD, et al. Key Molecular Events in Cervical Cancer Development. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55: 384.
2. BHATLA N, et al. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2021; 155:28-44.
3. CARVALHO NSD, et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2021; 30: 790
4. CUNHA IIBR, et al. Câncer de colo uterino: fisiopatologia, manifestações clínicas e principais fatores de risco associados à patogênese. *Research, Society and Development*, 2022; 11: 11.
5. FERREIRA MDCM, et al. Detecção precoce e prevenção do câncer do colo do útero: conhecimentos, atitudes e práticas de profissionais da ESF. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2022; 27: 1(2291–302).
6. GALVÃO RO. Neoplasia intraepitelial escamosa cervical de alto grau: abordagem ambulatorial. *Femina*, 2022; 50: 1(35-50).
7. HORTLUND M, et al. Human Papillomavirus Load and Genotype Analysis Improves the Prediction of Invasive Cervical Cancer. *International Journal of Cancer*, 2021; 149: 3(684–91).
8. LIMA HM, et al. Rastreo de Câncer de Colo de Útero pelo DNA do HPV. *Brazilian Journal of Health Review*, 2023; 6: 2(5897–5908).

9. LOPES ABB, et al. Câncer de colo de útero/Cervical Cancer. *Brazilian Journal of Health Review*; 2021, 4:4(16428-16438).
10. MARRARA ÉF e SANTOS LF. Caracterização socioepidemiológica da população acometida pelo HPV e as dificuldades no manejo da doença. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*; 2021 1:1(1-8).
11. MOURA LDM, et al. Cobertura da vacina papilomavírus humano (HPV) no Brasil: heterogeneidade espacial e entre coortes etárias. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2021; 24: e210001.
12. OKUNADE KS. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2020; 40: 5.
13. PIÑA-SÁNCHEZ P. Human Papillomavirus: Challenges and Opportunities for the Control of Cervical Cancer. *Archives of Medical Research*, 2022; 53: 8(753–69).
14. PRATI B, et al. Papilomavírus Humano e Instabilidade do Genoma: Da Infecção Produtiva ao Câncer. *Clinics*, 2018; 73: 1(e539s).
15. ROTELI-MARTINS CM, et al. Vacinação contra o HPV na mulher adulta. *Femina*; 2022; 50(6):355-9.
16. STEIN AP, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Cancer: A Systematic Review. *Cancer J.*; 2015, 21(3):138-46.
17. SIEGLER E, et al. Low-Risk Human Papillomavirus Types in Cervical Intraepithelial Neoplasia 2–3 and in Invasive Cervical Cancer Patients. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2019; 23: 4(248–52).
18. SILVA RCG, et al. Profile of women with cervical cancer attended for treatment in oncology center. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*; 2018, 18:4(695–702).
19. SILVA MLLGG, et al. Papilomavírus humano e fatores de risco no câncer de colo uterino. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2023; 23:1(e11746).
20. ZEFERINO LC, et al. Diretrizes para teste de HPV-DNA para rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2018; 40: 1(360-368).
21. WU Z, et al. Human Papillomavirus (HPV) 16/18 E6 Oncoprotein Expression in Infections with Single and Multiple Genotypes. *Cancer Prevention Research*, 2019; 12: 95–102.