CHAPTER II

HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) AND THE INDUCTION OF CARCINOMA: A LITERATURE REVIEW

PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) E A INDUÇÃO DO CARCINOMA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

DOI: 10.51859/amplla.sset.3125-2

Geovani Moreira da Cruz [1]
Adriane Xavier de Morais [2]
Gabriela Pereira Matos [3]
Renata Falchete do Prado [4]

[1] Mestre em Microbiologia e Imunologia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal ICT-UNESP
[2] Mestre em Patologia e Diagnóstico Bucal. Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal ICT-UNESP
[3] Mestranda em Microbiologia e Imunologia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal ICT-UNESP
[4] Doutora em Biopatologia Bucal. Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal ICT-UNESP
.

ABSTRACT

HPV infections represent one of the most widespread groups of diseases worldwide, and the lack of access to education and basic health care contributes to a high percentage of the world's population having contact with the virus by the age of 50; in Brazil alone, it is estimated that approximately 18% of the female population is infected. The most worrying variants are HPV-16 and HPV-18 due to their oncogenic capacity, and as an aggravating factor, there is a high capacity for contagion between individuals, mainly through sexual contact. Clinical diagnosis is the starting point for patient management; although some lesions regress spontaneously, as in the case of Intracervical Neoplasia 1 (CIN1), monitoring and treatment are necessary in cases of CIN2 and CIN3. There is no standard treatment for HPV infections, and in the case of carcinoma development, management of the case will require surgical, multidisciplinary treatment and, depending on the stage of the tumor, chemotherapy and radiotherapy. Infection screening can be done by colposcopy or even molecular biology, an excellent alternative for early detection of latent infection. There are factors that pose additional risks to HPV oncogenesis, including smoking, co-infections with other sexually transmitted infections, and multiple partners. Vaccination is of fundamental importance as a preventive measure; there are vaccines available free of charge in the Unified Health System with proven efficacy for some strategic variants of HPV in terms of public health.

Keywords: HPV. Human papillomavirus. Cervicovaginal carcinoma. Vaccination.

RESUMO

O conjunto de infecções por HPV representa um dos grupos de doenças mais disseminadas mundialmente e a falta de acesso à educação e saúde básica contribuem para que um alto percentual da população mundial tenha contato com vírus até os 50 anos de idade; só no Brasil, é estimado que cerca de 18% da população feminina esteja infectada. As variantes mais preocupantes são o HPV-16 e o HPV-18 pela capacidade oncogênica, e como agravante observa-se a alta capacidade de contágio entre indivíduos, principalmente

por via sexual. O diagnóstico clínico é o ponto de partida para o manejo do paciente; embora algumas lesões regridam espontaneamente, como no caso da Neoplasia Intra Cervical 1 (NIC1), é necessário acompanhamento e tratamento em casos de NIC2 e NIC3. Não existe um tratamento padrão para infecções por HPV e no caso de desenvolvimento de carcinoma, a condução do caso necessitará de tratamento cirúrgico, multidisciplinar e, a depender do estágio do tumor, de quimio e radioterapia. O rastreamento da infecção pode ser feito por colposcopia ou até mesmo biologia molecular, excelente alternativa para detectar precocemente a infecção em estado de latência. Existem fatores que oferecem riscos adicionais à oncogênese por HPV, entre eles estão tabagismo, coinfecções com outras infecções sexualmente transmissíveis e múltiplos parceiros. Como medidas de prevenção, a vacinação assume uma importância fundamental; existem vacinas disponíveis gratuitamente no Sistema Único de Saúde com eficácia comprovada para algumas variantes estratégicas do HPV, em termos de saúde pública.

Palavras-chave: HPV. Papilomavirus Humano. Carcinoma cervicovaginal. Vacinação.

1 INTRODUÇÃO

Vírus são parasitas intracelulares obrigatórios, que utilizam o maquinário da célula do hospedeiro para replicação do seu material genético. O *Papillomavirus humano*, ou HPV, é um vírus de DNA dupla fita helicoidal, com genoma circular e capsídeo icosaédrico proteico que possui características oncogênicas (Santella *et al*., 2022).

O HPV é um grupo de vírus pertencente à família *Papillomaviridae*. Atualmente, conhece-se mais de 400 tipos de vírus diferentes de HPV, porém apenas cerca de 200 foram classificados (Bonikowska e Rudnicka, 2024), sendo que apenas 14 apresentam riscos aos seres humanos, especialmente pela sua capacidade oncogênica, mais especificamente pelo desenvolvimento de câncer cervical, anal, peniano, vaginal, orofaríngeo e vulvar (Zhou *et al*., 2022). Os subtipos mais comuns relacionados ao câncer são o HPV-16, que é responsável por cerca de 60-70% dos casos isolados em carcinoma cervical, e o HPV-18, que também está relacionado ao câncer cervical (Antonio-Véjar *et al*., 2022).

É hoje, a Infecção Sexualmente Transmissível (IST) mais prevalente do mundo, e segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que até 80% da população feminina ativa sexualmente terá contato com o vírus até os 50 anos. Sendo o principal fator associado ao câncer de colo uterino, com mais de 90% relacionados aos subtipos HPV-16 e HPV-18 (Nelson *et al*., 2023), o HPV se destaca pela sua ampla distribuição global e por ser um vírus altamente contagioso (Roman *et al*., 2021).

O mecanismo de transmissão ocorre principalmente através de mucosas infectadas e contato direto. Alguns exemplos incluem relações sexuais, contaminação por fômites (que possuam fluídos biológicos infectantes), transmissão vertical (através da placenta ou no parto). Existem fatores que aumentam o risco para a transmissão, como múltiplos parceiros sexuais, falta de uso de preservativos e sistema imunológico deficiente (Ntanasis-Stathopoulos et al., 2020).

Mesmo sendo eficazes, os preservativos ainda não barram eficientemente o risco de infecção por HPV, pois o vírus pode infectar regiões da epiderme não cobertas pelo preservativo (Oyouni *et al*., 2023). O vírus possui a capacidade de permanecer latente no hospedeiro por longos períodos, sendo reativado em um momento de decadência imunológica e apresenta tropismo (afinidade) em células epiteliais escamosas (cutânea ou mucosa), epitélio oral, faríngeo e células basais.

Existem também variedades do *Papillomavírus humano* que podem levar à formação de verrugas, como HPV-6 e HPV-11 (Saliba *et al*., 2021; Wu *et al*., 2024), pois promovem a multiplicação de células nas camadas superficiais do epitélio, conduzindo a um estado de hiperplasia, decorrente dos estímulos do vírus ao crescimento celular errôneo e espessamento da camada basal (Nelson *et al*., 2018). O vírus possui um ciclo não lítico (não lisa a célula) e sua capacidade de infectá-la depende da descamação da mesma para perpetuar o seu ciclo viral (Roman *et al*., 2021).

Pesquisas sugerem que o processo oncológico do HPV ocorre com a integração do DNA viral com o genoma da célula hospedeira, podendo levar ao desenvolvimento de uma neoplasia intraepitelial cervical (NIC); em casos não tratados, pode evoluir para um carcinoma invasivo (Guedes et al., 2017); portanto, o foco na detecção precoce do câncer ou de lesões precursoras deve ser priorizado (INCA, 2021). O rastreamento da infecção pelo HPV é eficaz na identificação de lesões pré-cancerosas e possibilita intervenções que podem prevenir desenvolvimento de câncer (Quinlan *et al*., 2021).

2 METODOLOGIA

Para a realização desta revisão narrativa, foi conduzido um levantamento bibliográfico nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico (Google Scholar) e governamentais do Brasil. A busca foi realizada

utilizando os seguintes termos em inglês e português: “Human Papillomavirus”, “Cancer”, “HPV” e “Vaccines”, combinados pelo operador booleano “AND”.

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais e revisões de literatura que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral, publicados no período de 2000 a 2024, em inglês ou português. Critérios de exclusão: trabalhos que não abordassem o tema principal, artigos sem acesso completo, documentos fora do recorte temporal estabelecido e textos em idiomas diferentes do português ou inglês. Além disso, foram eliminadas sobreposições de resultados provenientes das diferentes bases de dados. Após a aplicação dos critérios, chegou-se a uma coleção de 33 estudos.

Figura 1 – Quadro resumo da seleção de artigos

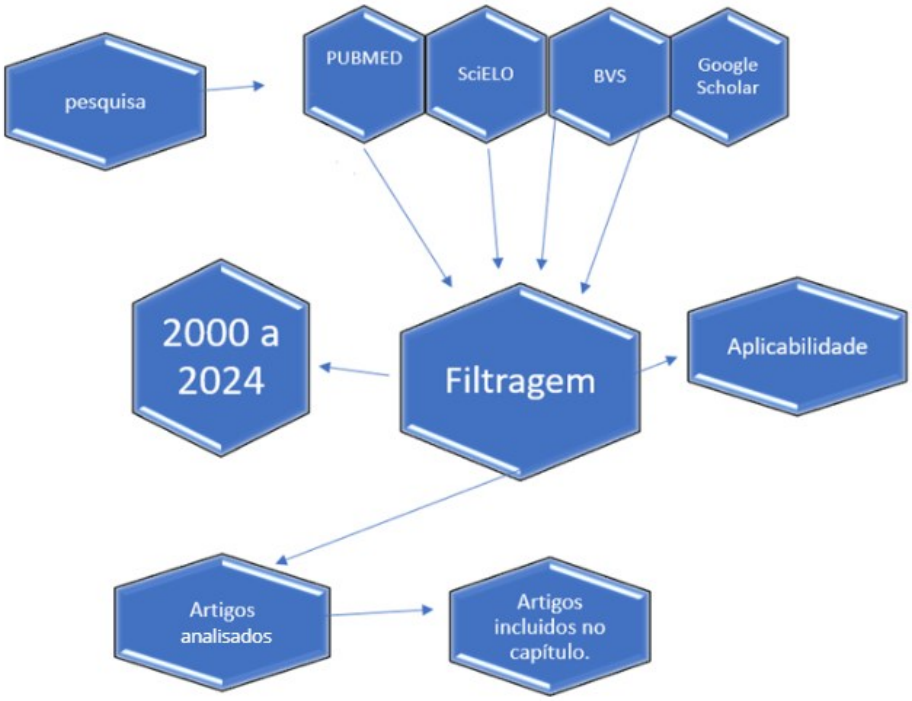


Imagem: Organograma com a seleção de artigos selecionados para a elaboração do presente trabalho. Fonte: Elaborado pelos autores.

3 FISIOPATOLOGIA DO HPV

3.1 Biologia do HPV

O Papiloma Vírus Humano, representado pela figura 2, é um vírus de DNA, com tamanho pequeno (cerca de 55nm) e sem envelope, possui um capsídeo icosaédrico (com 20 faces), seu material genético se apresenta em forma circular.

Figura 2 – Aspectos morfológicos do HPV

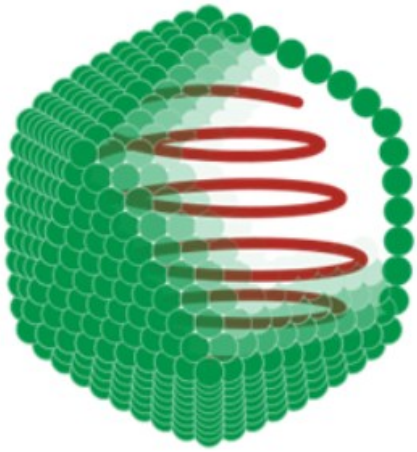


Imagem: Esquema organizacional da morfologia icosaédrico e não encapsulada do HPV.
Fonte: www.biomedicinapadrao.com.br/search?q=Aspectos+morfológicos+do+HPV&max.

3.2. Mecanismo viral

O mecanismo viral refere-se ao processo pelo qual um vírus entra na célula hospedeira, pois é incapaz de se reproduzir fora dela. Existem etapas, sendo elas: Adesão, onde o vírus se liga a receptores específicos (que tem mais afinidade), esses receptores são glicoproteínas ou proteínas de membrana; Penetração, logo após sua fixação, ocorrendo por um processo chamado de endocitose (célula engloba o vírus); Desnudamento, o vírus perde seu envelope ou capsídeo (envoltório proteico), assim liberando seu material genético no citoplasma da célula (RNA ou DNA, nunca o vírus pode conter os dois juntos); Replicação e transcrição, montagem do material genético viral e liberação (Orrù *et al*., 2019; Qi *et al*., 2024).

3.3 Histopatologia

O diagnóstico clínico é o primeiro ponto para o manejo correto do paciente, mas é necessária a análise histopatológica do material, pois é preciso realizar o diagnóstico

laboratorial diferencial, que pode ser feito através de uma colposcopia, onde um raspado das células superficiais será analisado por um patologista, ou mesmo através de uma biópsia da lesão suspeita, lembrando que não há tratamento disponível para o HPV, somente para as lesões causadas pelo vírus (INCA, 2021).

A histopatologia do HPV, como observado na figura 3, é caracterizada principalmente pela presença de coilocitose e discariose. O material com presença de coilocitose apresenta células em formatos abaulados, com núcleos periféricos e vacuolizada. Já a discariose, se trata de uma alteração no núcleo da célula, tornando-o disforme, com duas ou mais divisões.

Para o diagnóstico, pode-se também realizar métodos de biologia molecular, pesquisando o DNA do vírus no material colhido. Esses testes possuem alta especificidade e podem mostrar se o paciente já teve contato com o vírus, independente de mostrar ou não sinais da infecção, como nos períodos de latência, onde o hospedeiro não apresenta sinais e sintomas clássicos.

Figura 3 – Aspectos histopatológicos do HPV

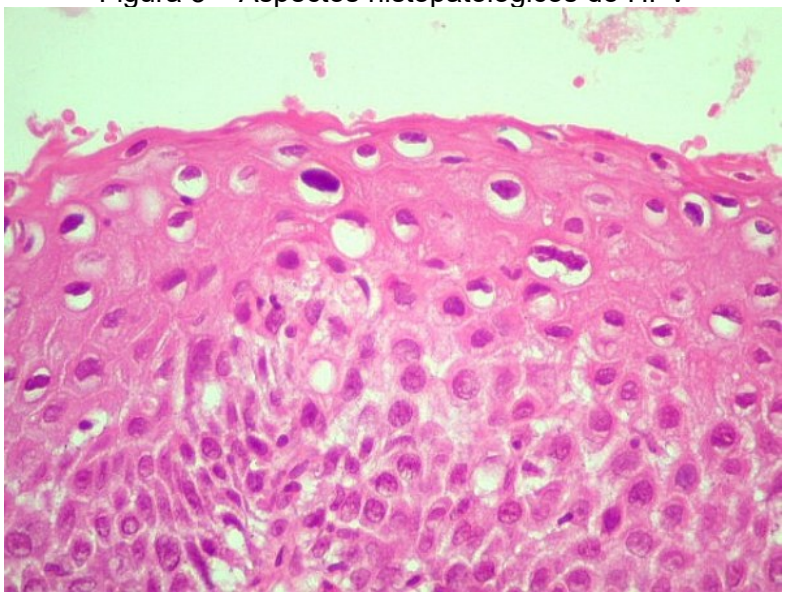


Imagem: Material obtido através de biópsia, com presença de coilocitose e binucleação em lesão de colo uterino, técnica de coloração em Hematoxilina e Eosina (HE). Fonte: ANATPAT, Lâmina A,368.

4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

O Papilomavírus Humano é responsável por aproximadamente 5% de todos os casos de cânceres no mundo. Estima-se, globalmente, que 10% das mulheres estejam infectadas pelo HPV. Regiões em desenvolvimento, como África Subsaariana, América Latina e Sudoeste Asiático, a transmissão do vírus é

frequentemente maior devido a fatores como falta de orientações em saúde, a não utilização de preservativos e a prática de múltiplos parceiros sexuais, contribuindo para a disseminação do vírus (Giannone *et al*., 2022).

No Brasil, a prevalência da infecção pelo vírus do HPV é estimada em 18% da população feminina. O vírus está mais presente em comunidades carentes, populações ribeirinhas, e pessoas em situação de rua. O Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil tem implementado diversas iniciativas para combater a disseminação do HPV, como campanhas de vacinação, conscientização pública e exames laboratoriais, como Papanicolau, oferecidos de forma totalmente gratuita (Santos *et al*., 2023).

O índice de prevalência do Papiloma Vírus Humano no Brasil, varia de região para região, sendo influenciado por diversos fatores, como condições socioeconômicas, a eficácia de programas de vacinação e acesso à saúde básica. A figura 4 evidencia o predomínio do subtipo HPV-16 entre os genótipos do vírus. Embora o vírus esteja presente em todo o território nacional, apresenta taxas mais elevadas em regiões como Norte, Nordeste e Centro-Oeste, especialmente em zonas rurais, onde o controle de doenças se torna mais desafiador (Santos *et al*., 2023; Teixeira *et al*., 2021).

Figura 4 – Gráfico da maior prevalência dos genótipos de HPV.

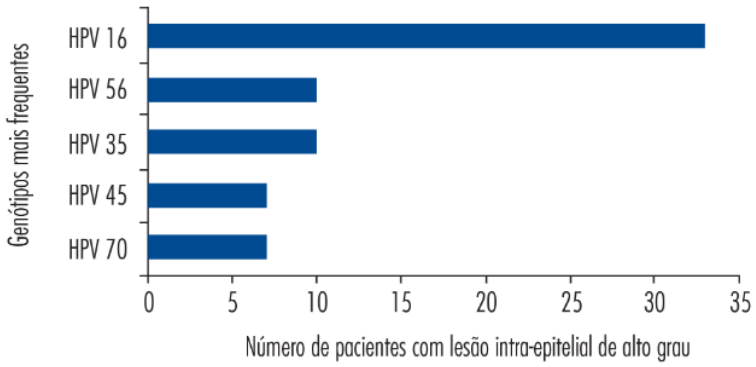


Imagem: Comparação entre duas técnicas de genotipagem do HPV em mulheres com lesão intra-epitelial de alto grau. Fonte: Serravale et al., 2016.

4.1 Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs)

As Infecções Sexualmente Transmissíveis são um problema de saúde pública global que afeta milhares de pessoas pelo mundo. Essas infecções incluem HIV, sífilis, clamídia, HPV, herpes e até mesmo infecções por protozoários como tricomoníase

(Plotzker *et al*., 2023). O HPV é a IST que possui maior índice de prevalência no Brasil, e começa seu ciclo viral com o início da vida sexual do paciente. Pode se propagar também em fluídos biológicos infectados assim como outras ISTs. Há riscos de infecção mesmo com a utilização de preservativos, visto que o recobrimento de apenas uma parte da região genital implica na exposição de parte da epiderme, corroborando com o contágio, através do contato com verrugas genitais que são altamente contagiosas e também pelo fato do vírus possuir tropismo por células basais, mucosas e escamosas (Miranda *et al*., 2021).

4.2 Fatores de risco adicionais ao desenvolvimento do câncer

Embora as repetidas infecções por HPV, coinfecções por outras ISTs e múltiplos parceiros sexuais sejam os principais fatores de risco para o surgimento do câncer de colo de útero, de acordo com estudos, existem fatores que podem estar associados, como por exemplo tabagismo, uso contínuo de contraceptivos orais e a imunocompetência do indivíduo (OPAS, 2024).

As infecções simultâneas mais associadas ao risco do câncer são causadas pelo herpes simples, clamídia e gonorreia. Indivíduos portadores do HIV também são mais susceptíveis, por apresentarem uma maior probabilidade de infecções persistentes por HPV (OPAS, 2024).

5 MECANISMOS DE ONCOGENIA DO HPV

O HPV é um tipo de vírus que possui capacidade mutagênica e oncogênica, podendo desenvolver diversos tipos de câncer, principalmente o câncer cervical. Esse mecanismo se dá por diversos fatores e estratégias do vírus. Uma das principais ferramentas do vírus é a expressão de Oncoproteínas, interferindo nos processos celulares essenciais, como regulação do ciclo celular e apoptose (Mlynarczyk-Bonikowska e Rudnicka, 2024).

5.1 Oncoproteínas virais

A expressão das proteínas do HPV contribui para a carcinogênese através do estímulo da proliferação celular descontrolada e inibição de apoptose. As principais proteínas envolvidas são a E6, que se liga à proteína celular p53 que é responsável prela supressão de tumor, essa ligação inibe sua função e desregula o ciclo celular e a indução da apoptose; outra proteína viral envolvida no processo de oncogênese é a

E7, que se liga à proteína Rb (retinoblastoma), liberando fatores de transcrição que promovem a entrada da célula no ciclo celular, causando um descontrole da proliferação celular (Mlynarczyk-Bonikowska e Rudnicka, 2024).

5.2 Integração do genoma viral e Interação do HPV com o hospedeiro

A malignidade como consequência do processo de infecção pelo HPV envolve não somente a superexpressão das Oncoproteínas E6 e E7, mas também as alterações genéticas cumulativas que favorecem esse processo oncogênico. O processo é complexo e o vírus possui a capacidade de manipular as vias de sinalização celular, promovendo sua replicação e persistência no organismo.

Outro mecanismo crítico é a capacidade do HPV evadir-se da resposta imune do hospedeiro, promovendo a infecção crônica e a progressão do processo de carcinogênese, por isso a importância das estratégias para prevenção e tratamento da doença (Tabatabaeian et al. 2024; Mlynarczyk-Bonikowska e Rudnicka, 2024).

6 NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL (NIC)

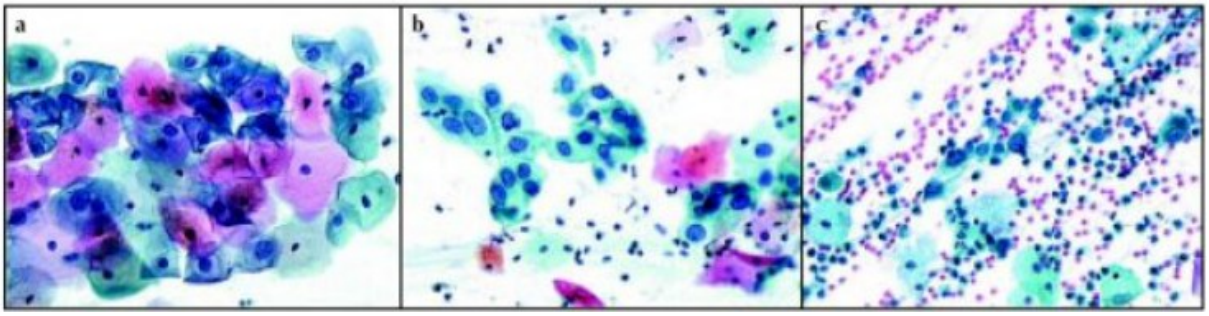
NICs são condições pré-cancerosas que afetam o epitélio do colo do útero, consideradas lesões de grau progressivo e que podem evoluir para carcinomas invasivos se não houver detecção e tratamento precoces, por isso a importância da rotina médica e ginecológica em todas as idades. A classificação existente acerca do grau das NICs foi criada em 1968 e é utilizada até o presente momento, principalmente em relatórios histológicos, especialmente em exames de Papanicolau, onde temos os índices de 1 a 3, a depender da severidade da lesão (Derchain, Filho e Syrjanen, 2005).

As infecções pelo HPV de alto risco são os principais fatores para o desenvolvimento das lesões pré-cancerosas, em função da interação do DNA do vírus com o genoma celular. O rastreamento dessas lesões pode ser realizado através de técnicas de colposcopia, citologia cervical (Papanicolau) e testes de biologia molecular (Derchain, Filho e Syrjanen, 2005).

O tratamento das NICs varia de acordo com a extensão/grau da lesão. A NIC1, ou lesão de baixo grau, pode regredir de forma espontânea, podendo ser apenas monitorada, já as NIC2 e NIC3, lesões de alto grau, requerem tratamentos, como

intervenção para remoção do tecido atingido (Hurtado-Roca, Becerra-Chauca e Malca, 2020).

Figura 5 - Diagnóstico de NIC por esfregaço citológico



Quadros típicos de NIC1, NIC2 e NIC3, da esquerda para a direita, onde observam-se as principais características morfológicas displásicas: (a) variação em forma e tamanho, (b) coloração mais intensa, (c) relação núcleo citoplasma.
Fonte: IARC, 2024.

7 PREVENÇÃO E CONTROLE DO CÂNCER RELACIONADO AO HPV

7.1 Imunização

As ISTs, onde se inclui o HPV, podem ser prevenidas com uma série de medidas e precauções, educação em saúde e em alguns casos, imunizações. A vacinação é uma das formas mais eficientes de prevenir a infecção pelo vírus do HPV (Markowitz *et al*., 2021), é recomendável para jovens que estão iniciando sua atividade sexual e adultos que não foram vacinados (Goldstone *et al*., 2023).

O princípio da imunização contra o HPV se dá através da vacinação, onde as vacinas são constituídas por partículas similares aos vírus (VLPs) que copiam a estrutura externa do vírus, porém não contém o material genético do Papiloma Vírus Humano, o que não acarreta a doença ou infecção ao se vacinar. Quando a vacina é administrada ao paciente, ocorre uma resposta do sistema imunológico para indução de anticorpos da classe IgG específicos para o vírus do HPV. Assim, ocorre também o recrutamento de células de memória (plasmócitos) específicos para o antígeno administrado de forma artificial, através da vacinação (Sundaram *et al*., 2020).

A eficácia da imunização contra o HPV é alta, especialmente quando ocorre antes da exposição à infecção. Os tipos mais cobertos pela campanha de vacinação são os tipos HPV-16 e HPV-18, responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer de colo uterino e HPV- 6 e HPV-11 que causam 95% das verrugas genitais. O índice de câncer em países desenvolvidos tem diminuído ao aderirem às campanhas de

vacinação. A proteção conferida pelas células de memória é duradoura e estudos mostram que a eficácia pode se manter de 10 a 17 anos após o esquema vacinal (Morgan *et al*., 2021).

Atualmente, existem 3 vacinas disponíveis no Brasil, a bivalente (variantes 16 e 18), a quadrivalente (variantes 6, 11, 16 e 18) e a nonavalente (variantes 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58). A cobertura vacinal no Brasil se faz necessária em meninas entre 9 e 14 anos e meninos entre 11 e 15 anos, sendo 2 doses com intervalo de 6 meses (INCA, 2021). Pacientes que começaram o esquema vacinal após os 15 anos, o Ministério da Saúde recomenda a administração de três doses com intervalos de seis meses (Mirabello *et al*., 2019).

7.2 Detecção precoce

A melhor forma de detecção precoce, especialmente no público feminino, é através do exame de Papanicolau. Anualmente, durante a consulta ginecológica de rotina de mulheres sexualmente ativas, o médico realiza o exame, através de um raspado de células superficiais do colo uterino. O material coletado é enviado a um laboratório de apoio para que os aspectos morfológicos das células sejam analisados. O patologista poderá informar se há suspeita ou grau da lesão.

7.3 Tratamento

Ainda não existe um tratamento específico para o HPV, as ações são voltadas para a prevenção e cuidados com as lesões causadas pelo vírus, como câncer. Embora haja medicamentos de uso tópico, em geral utilizam-se procedimentos cirúrgicos para remoção de verrugas e tumores em estágio inicial. Pode ser indicado o uso da radioterapia, quimioterapia. As lesões geralmente são removidas através de procedimentos como crioterapia, eletrocauterização, aplicação de ácidos (Brasil[1], 2024).

7.4 Estratégias de Saúde Pública

O Governo Federal, através do Ministério da Saúde, criou uma estratégia nacional para a prevenção do câncer de colo de útero. É a junção do cuidado integral da saúde da mulher com uma campanha massiva em favor da vacinação através do SUS, rastreamento precoce das lesões, educação em saúde e orientação sexual. O

projeto teve um investimento de quase 20 milhões de reais para a sua expansão (Brasil², 2023).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora as infecções por HPV sejam evitáveis, existem diversos fatores que contribuem para que a sua disseminação seja global. Além das características do próprio microrganismo, questões de saúde e educacionais são os maiores condicionantes para a perpetuação das infecções. Ainda há muito a ser estudado sobre a biologia dessa família de vírus, principalmente em seu aspecto oncológico e sobre como o hospedeiro age frente à infecção, além da progressão da infecção em doença. Os investimentos em Saúde Pública e campanhas massivas de controle da doença através da vacinação devem ser estimulados, bem como o acesso a um rápido diagnóstico e tratamento eficaz, ampliados, a fim de que as taxas de câncer cervicovaginal regridam.

REFERÊNCIAS

Antonio-Véjar, V., Ortiz-Sánchez, E., Rosendo-Chalma, P., et al. (2022). New insights into the interactions of HPV-16 E6*I and E6*II with p53 isoforms and induction of apoptosis in cancer-derived cell lines. *Pathol Res Pract, 234*, 153890. https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.153890

Brasil¹. Ministério da Saúde. (2024). *HPV*. Recuperado em 5 de dezembro de 2024, de https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hpv

Brasil². Ministério da Saúde. (2023). *Ministério da Saúde lança estratégia nacional para prevenção e eliminação do câncer do colo do útero*. Recuperado em 5 de janeiro de 2025, de https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/marco/ministerio-da-saude-lanca-estrategia-nacional-para-prevencao-e-eliminacao-do-cancer-do-colo-do-utero

Castro, M. R. G., et al. (2017). Vaccine of the human papillomavirus and cervical cancer: A reflection. *Journal of Nursing UFPE/Revista de Enfermagem UFPE, 11*(1). https://doi.org/10.5205/reuol.9978-88449-6-1101201727

Derchain, S. F. M., Longatto Filho, A., & Syrjanen, K. J. (2005). Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 27*(7), 425–433. https://doi.org/10.1590/S0100-72032005000700010

Giannone, G., Giuliano, A. R., Bandini, M., et al. (2022). HPV vaccination and HPV-related malignancies: Impact, strategies, and optimizations toward global immunization coverage. *Cancer Treat Rev, 111*, 102467. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102467

Goldstone, S. E. (2023). Human papillomavirus (HPV) vaccines in adults: Learnings from long-term follow-up of quadrivalent HPV vaccine clinical trials. *Hum Vaccin Immunother, 19*(1), 2184760. https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2184760

Guedes, M. de C. R., São Bento, P. A. de S., Telles, A. C., & Queiroz, M. A. (2017). A vacina do papilomavírus humano e o câncer do colo do útero: uma reflexão. *Revista de Enfermagem UFPE on line*, 11(1), 27–34. https://doi.org/10.5205/reuol.9978-88449-6-1101201727

Hurtado-Roca, Y., Becerra-Chauca, N., & Malca, M. (2025). Efficacy and safety of cryotherapy, cold cone or thermocoagulation compared to LEEP as a therapy for cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review. *Revista de Saúde Pública*, 54, 27. https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054001750

IARC. International Agency for Research on Cancer. (n.d.). *Colposcopy Chapter 2: Cervical Cancer Prevention*. Retrieved December 6, 2024, from https://screening.iarc.fr/colpochap.php?chap=2&lang=4

INCA. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. (n.d.). *Boas práticas no cuidado oncológico*. Portal de Boas Práticas. Fiocruz. Recuperado em 6 de dezembro de 2024, de https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br

Markowitz, L. E., & Schiller, J. T. (2021). Human Papillomavirus Vaccines. *J Infect Dis, 224*(12 Suppl 2), S367-S378. https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa621

Mirabello, L., Clarke, M. A., Nelson, C. W., et al. (2018). The intersection of HPV epidemiology, genomics and mechanistic studies of HPV-mediated carcinogenesis. *Viruses, 10*(2), 80. https://doi.org/10.3390/v10020080

Miranda, A. E., Freitas, F. L. S., Passos, M. R. L., Lopez, M. A. A., & Pereira, G. F. M. (2021). Políticas públicas em infecções sexualmente transmissíveis no Brasil. *Epidemiol Serv Saude, 30*(spe1), e2020611. https://doi.org/10.1590/S1679-4974202100019.esp1

Mlynarczyk-Bonikowska, B., & Rudnicka, L. (2024). HPV infections-classification, pathogenesis, and potential new therapies. *Int J Mol Sci, 25*(14), 7616. https://doi.org/10.3390/ijms25147616

Morgan, C., Giattas, M. R., Holroyd, T., et al. (2022). Integration of other services with human papillomavirus vaccination; lessons from earlier in the life course highlight the need for new policy and implementation evidence. *Vaccine, 40*(Suppl 1), A94-A99. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.12.066

Nelson, C. W., & Mirabello, L. (2023). Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity. *Tumour Virus Res, 15*, 200258. https://doi.org/10.1016/j.tvr.2023.200258

Ntanasis-Stathopoulos, I., Kyriazoglou, A., Liontos, M., Dimopoulos, M. A., & Gavriatopoulou, M. (2020). Current trends in the management and prevention of human papillomavirus (HPV) infection. *J BUON, 25*(3), 1281-1285.

OPAS. Pan American Health Organization. (n.d.). *HPV e câncer do colo do útero*. Retrieved December 6, 2024, from https://www.paho.org/pt/topicos/hpv-e-cancer-do-colo-do-utero?utm_source=chatgpt.com

Orrù, G., Mameli, A., Demontis, C., et al. (2019). Infecção oral pelo vírus do papiloma humano: uma visão geral do diagnóstico e tratamento clínico-laboratorial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci, 23*(18), 8148-8157. https://doi.org/10.26355/eurrev_201909_19035

Oyouni, A. A. A. (2023). Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines. *J Infect Public Health, 16*(4), 626-631. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.02.014

Plotzker, R. E., Vaidya, A., Pokharel, U., & Stier, E. A. (2023). Sexually transmitted human papillomavirus: Update in epidemiology, prevention, and management. *Infect Dis Clin North Am, 37*(2), 289-310. https://doi.org/10.1016/j.idc.2023.02.008

Qi, S. Y., Yang, M. M., Li, C. Y., Yu, K., & Deng, S. L. (2024). O mecanismo regulador viral do HPV de TLRs e os tratamentos relacionados para cânceres associados ao HPV. *Immunol Front, 15*, 1407649. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1407649

Quinlan, J. D. (2021). Human papillomavirus: Screening, testing, and prevention. *Am Fam Physician, 104*(2), 152-159.

Roman, B. R., & Aragones, A. (2021). Epidemiology and incidence of HPV-related cancers of the head and neck. *J Surg Oncol, 124*(6), 920-922. https://doi.org/10.1002/jso.26687

Saliba, M., Ghossein, R., & Xu, B. (2021). HPV-related head and neck cancers: Pathology and biology. *J Surg Oncol, 124*(6), 923-930. https://doi.org/10.1002/jso.26683

Santella, B., Schettino, M. T., Franci, G., De Franciscis, P., Colacurci, N., Schiattarella, A., & Galdiero, M. (2022). Microbiota and HPV: The role of viral infection on vaginal microbiota. *Journal of medical virology*, *94*(9), 4478–4484. https://doi.org/10.1002/jmv.27837

Santos, W. M., Santos, D. M., & Fernandes, M. S. (2023). HPV immunization in Brazil and proposals to increase adherence to vaccination campaigns. *Rev Saude Publica, 57*, 79. https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2023057005410

Serravalle, K., Levi, J. E., Oliveira, C., Queiroz, C., Dantas, Á., & Studart, E.. (2015). Comparação entre duas técnicas de genotipagem do HPV em mulheres com

lesão intra-epitelial de alto grau. *Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetrícia*, *37*(2), 94–99. https://doi.org/10.1590/SO100-720320150005206

Sundaram, N., Voo, T. C., & Tam, C. C. (2020). Adolescent HPV vaccination: Empowerment, equity and ethics. *Hum Vaccin Immunother, 16*(8), 1835-1840. https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1697596

Tabatabaeian, H., Bai, Y., Huang, R., Chaurasia, A., & Darido, C. (2024). Navigating therapeutic strategies: HPV classification in head and neck cancer. *British Journal of Cancer, 131*(2), 220–230. https://doi.org/10.1038/s41416-024-02655-1

Teixeira, J. C., & Roteli-Martins, C. M. (2021). HPV vaccination and screening with high-performance test: Brazilian evidence. *Rev Bras Ginecol Obstet, 43*(12), 885-886. https://doi.org/10.1055/s-0041-1740953

Wu, M., Huang, H., Tang, Y., et al. (2024). Unveiling the multifaceted realm of human papillomavirus: A comprehensive exploration of biology, interactions, and advances in cancer management. *Front Immunol, 15*, 1430544. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1430544

Zhou, L., Qiu, Q., Zhou, Q., et al. (2022). Long-read sequencing reveals high-resolution HPV integration and its oncogenic progression in cervical cancer. *Nat Commun, 13*(1), 2563. https://doi.org/10.1038/S41467-022-30190-1