



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE BIOCÊNCIAS

MATHEUS GARDINI A M SENA

**ABORDAGENS DE CONTROLE E TRATAMENTO PARA O CÂNCER  
CERVICAL:  
EM QUE PONTO ESTAMOS?**

Recife  
2023

MATHEUS GARDINI A M SENA

**Abordagens de controle e tratamento para o câncer  
cervical: em que ponto estamos?**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado Curso de Graduação em  
Biomedicina da Universidade Federal de  
Pernambuco, como pré-requisito à  
obtenção do título de Bacharel em  
Biomedicina

Orientador: Antonio Carlos de Freitas  
Co-orientadora: Anna Jéssica Duarte  
Silva

Recife  
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Amâncio Marques de Sena, Matheus Gardini.

Abordagens de controle e tratamento para o câncer cervical: em que ponto  
estamos? / Matheus Gardini Amâncio Marques de Sena. - Recife, 2023.

99 : il., tab.

Orientador(a): Antonio Carlos de Freitas

Coorientador(a): Anna Jéssica Duarte Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de  
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2023.

1. Câncer Cervical. 2. HPV. 3. Vacinas. 4. Rastreamento. 5. Prevenção. I. de  
Freitas, Antonio Carlos. (Orientação). II. Duarte Silva, Anna Jéssica.  
(Coorientação). III. Título.

610 CDD (22.ed.)

MATHEUS GARDINI A M SENA

## **Abordagens de controle e tratamento para o câncer cervical: em que ponto estamos?**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado Curso de Graduação em  
Biomedicina da Universidade Federal  
de Pernambuco, como pré-requisito à  
obtenção do título de Bacharel em  
Biomedicina

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### **BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr Antonio Carlos de Freitas.  
Laboratório de Estudos Moleculares e Terapia Experimental (LEMTE) - UFPE

---

Me. Ismael Gomes da Rocha  
Laboratório de Citologia e Pesquisas Moleculares (LCPM) - UFPE

---

Me. Maria da Conceição Viana Invenção  
Laboratório de Estudos Moleculares e Terapia Experimental (LEMTE) - UFPE

Dedico este trabalho à  
ciência e aos  
pesquisadores que em  
nome do conhecimento  
buscam melhorar o  
mundo

## RESUMO

Em todo o mundo, mulheres são expostas diariamente ao Papilomavírus Humano, agente principal causador do câncer cervical. Com cargas globais e taxas de letalidade crescentes, esse problema afeta principalmente pessoas vivendo em países em desenvolvimento, onde há menores condições de acesso aos cuidados de prevenção e tratamento que são efetivos, o que evidencia grandes desigualdades sociais. No entanto, há muitas dificuldades para implementação desses procedimentos e no desenvolvimento de novas tecnologias que impactem esses lugares menos desenvolvidos de maneira eficaz, e entre esses lugares está o Brasil. Este trabalho consistirá em uma revisão da literatura que abordará a problemática em relação à implementação das técnicas atuais de prevenção primária, abordando a eficácia do modelo de vacinação atual e as estratégias novas que estão em desenvolvimento. Pretende-se também abordar as formas de prevenção secundária, no que diz respeito aos modelos empregados em países de baixa e média renda, onde os cuidados são mais necessários, e contrastar com os modelos onde o rastreamento e tratamento dos estágios pré-câncer obtêm resultados satisfatórios. Por fim, serão apresentadas novas tecnologias que ajudem no tratamento e na cobertura do rastreamento, que possam ser empregadas em lugares com menos recursos. Para este propósito, uma pesquisa bibliográfica de artigos acadêmicos foi realizada usando os bancos de dados PubMed, Google Scholar e Science Direct, e 74 artigos foram selecionados. Após isso, as informações dos artigos foram separadas em três partes principais: prevenção primária, prevenção secundária e impactos do conhecimento na prevenção. Esperando-se evidenciar novas técnicas e tecnologias que propiciem um avanço na cobertura da vacinação e do rastreamento, foram expostas diversas ferramentas potenciais para o combate ao câncer de colo do útero. Assim, foi observado que embora muitos trabalhos sejam promissores e estejam em andamento, podendo realmente trazer um grande avanço nas próximas décadas, a eliminação do câncer cervical é uma tarefa difícil de alcançar e será preciso um grande esforço conjunto.

**Palavras-chave:** HPV. Câncer Cervical. Vacina. Prevenção. Rastreamento.

SENA, Matheus Gardini. **Approaches to control and treatment for cervical cancer: where do we stand?** 2023. 99. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

## **ABSTRACT**

Worldwide, women are exposed daily to the Human Papillomavirus, the main agent causing cervical cancer. With increasing global burdens and mortality rates, this problem mainly affects people living in developing countries, where there is less access to effective prevention and treatment care, highlighting great social inequalities. However, there are many difficulties in implementing these procedures and developing new technologies that effectively impact these less developed places, including Brazil. This work will consist of a literature review that will address the problem in relation to the implementation of current primary prevention techniques, addressing the effectiveness of the current vaccination model and the new strategies under development. It also intends to address secondary prevention methods, with regard to the models employed in low- and middle-income countries where care is most needed and contrast with models where screening and treatment of pre-cancer stages achieve satisfactory results. Finally, new technologies that aid in treatment and screening coverage will be presented that can be employed in less resourceful places. For this purpose, a bibliographic search of academic articles was carried out using the PubMed, Google Scholar and Science Direct databases, and 74 articles were selected. After that, the information from the articles was separated into three main parts: primary prevention, secondary prevention and impacts of knowledge on prevention. Hoping to highlight new techniques and technologies that provide an advance in vaccination and screening coverage, several potential tools for combating cervical cancer were exposed. Thus, it was observed that although many works are promising and underway, they can really bring great progress in the coming decades, the elimination of cervical cancer is a difficult task to achieve and will require a great joint effort.

Key words: HPV. Cervical Cancer. Vaccine. Prevention. Screening.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> –Taxas de câncer de colo do útero	14
<b>Figura 2</b> – Genoma do HPV16	19
<b>Figura 3</b> – Infecção do HPV	22
<b>Figura 4</b> – Coilocitose	25
<b>Figura 5</b> – Ciclo de vida do HPV16 no desenvolvimento do câncer cervical	29
<b>Figura 6</b> – Progressão e regressão do câncer cervical	32
<b>Figura 7</b> – Carcinogênese por HPV	34
<b>Figura 8</b> – Produção das vacinas profiláticas baseadas em L1	43
<b>Figura 9</b> – Cobertura da vacinação para HPV	49
<b>Figura 10</b> – Vacinas terapêuticas contra o câncer	54
<b>Figura 11</b> – Rastreamento por renda dos países	69

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACO	Anticoncepcional Oral
Ad26	Adenovírus tipo 26
Ad35	Adenovírus tipo 35
Ad5	Adenovírus tipo 5
AIS	Adenocarcinoma In Situ
APCs	Células apresentadoras de antígenos (Antigen-Presenting Cells)
CCU	Câncer de Colo do Útero
CTL	Linfócito T Citotóxico (Cytotoxic T Lymphocyte)
ACO	Anticoncepcional Oral
AIS	Adenocarcinoma In Situ
CCU	Câncer de Colo do Útero
DCs	Células dendríticas (Dendritic Cells)
DNA	Ácido Desoxirribonucleico (Deoxyribonucleic Acid)
DNMT1	DNA Metiltransferase 1
E. coli	Escherichia coli
EGF	Fator de Crescimento Epidérmico
EGRFs	Receptores de Fator de Crescimento Epidérmico
Gavi	Aliança Global para Vacinas e Imunização (Global Alliance for Vaccines and Immunization)
HLA	Antígeno Leucocitário Humano (Human Leukocyte Antigen)
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Papilomavírus Humano (Human Papillomavirus)
HSIL	Lesões Intraepiteliais de Alto Grau (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion)
HSPG	Proteoglicano de Heparan Sulfato (Heparan Sulfate Proteoglycan)
ICC	Carcinoma de Células Escamosas Invasivo (Invasive Squamous Cell Carcinoma)

IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IFN	Interferon
IFN-γ	Interferon-gama
INCA	Instituto Nacional de Câncer
KLH	Hemocianina da lapa (Keyhole Limpet Hemocyanin)
L. casei	Lactobacillus casei
LCR	Região de Controle Longo (Long Control Region)
LINE	Elementos Não-LTR (Long Interspersed Nuclear Elements)
LMICs	Países de baixa e média renda
Lm	Listeria monocytogenes
LLO	Listeriolisina O
LTR	Repetições Terminais Longas (Long Terminal Repeats)
MHC	Complexo de Histocompatibilidade Maior (Major Histocompatibility Complex)
MVA	Vírus vaccinia Ankara (Modified Vaccinia Ankara)
nAbs	Anticorpos Neutralizantes (Neutralizing Antibodies)
NCR	Regiões Não Codificantes (Noncoding Regions)
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
NIC1	Neoplasia Intraepitelial Cervical de Grau 1
NIC2	Lesões Cervicais Intraepiteliais de Grau 2
NIC3	Neoplasia Intraepitelial Cervical de Grau 3
NNT	Número Necessário para Tratar
ORF	Quadro de Leitura Aberto (Open Reading Frames)
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase (Polymerase Chain Reaction)
p105	Proteína p105
p107	Proteína p107
p130	Proteína p130
p53	Proteína 53
pRb	Proteína Retinoblastoma
PVs	Papilomavírus
RNA	Ácido Ribonucleico (Ribonucleic Acid)
SAGE	Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (Strategic Advisory Group of Experts on Immunization)

SCJ	Junção Escamocolunar (Squamocolumnar Junction)
SIL	Lesão Intraepitelial Escamosa (Squamous Intraepithelial Lesion)
SVM	Máquinas de Vetores de Suporte (Support Vector Machines)
TARV	Terapia Antirretroviral (Antiretroviral Therapy)
TCA	Terapia adotiva com células T (T-cell Adoptive Therapy)
Tregs	Células T reguladoras (Regulatory T Cells)
TZ	Zona de Transformação (Transformation Zone)
URR	Região Regulatória Superior (Upper Regulatory Region)
VIA	Inspeção Visual com Ácido Acético (Visual Inspection with Acetic Acid)
VILI	Inspeção Visual com Iodo de Lugol (Visual Inspection with Lugol's Iodine)
VB	Vaginose Bacteriana
VLP	Partícula Semelhante a Vírus (Virus-Like Particle)
VMB	Microbioma Vaginal (Vaginal Microbiome)
OMS	Organização Mundial da Saúde (World Health Organization)

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>11</b>
2.1	O PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)	11
2.2	DADOS EPIDEMIOLÓGICOS	12
2.3	ESTRUTURA E ORGANIZAÇÃO GENÔMICA DO HPV	17
2.4	CICLO VIRAL	21
2.5	ETIOLOGIA E PROGRESSÃO DAS LESÕES	26
2.6	CARCINOMA E MÉTODOS DE ESTADIAMENTO	32
2.7	ABORDAGENS DE CONTROLE E TRATAMENTO PARA O CÂNCER CERVICAL	35
2.8	FATORES DE RISCO PARA O ESTABELECIMENTO DO CÂNCER CERVICAL	36
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>40</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>41</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>41</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>42</b>
6.1	PREVENÇÃO PRIMÁRIA	42
6.1.1	Contexto Atual Da Eficácia e Distribuição Vacinal	42
6.1.2	Dificuldades E Limitações Na Distribuição Das Vacinas	49
6.1.3	Vacinas Profiláticas De Segunda Geração	50
6.1.4	Vacinas Terapêuticas	53
6.1.4.1	Vacinas terapêuticas usando L2	54
6.1.4.2	Vacinas vivas a base de vetores	55
6.1.4.3	Vacinas com vetores bacterianos	56
6.1.4.4	Vacinas com vetores virais	58
6.1.4.5	Vacina de DNA	60
6.1.4.6	Vacinas RNA	61

6.1.4.7	Vacina de célula dendrítica	62
6.1.4.8	Terapia com células T	64
6.2	PREVENÇÃO SECUNDÁRIA	65
6.2.1	Contexto Atual Da Prevenção	65
6.2.2	Rastreio	70
6.2.2.1	Papanicolau	71
6.2.2.2	Teste baseado no HPV	72
6.2.2.3	Auto coleta	73
6.2.2.4	Inspeção visual	74
6.2.3	Uso De Inteligência Artificial Na Prevenção Do Câncer Cervical	75
6.2.4	Outras Estratégias De Rastreio E Tratamento	78
6.3	IMPACTOS DO CONHECIMENTO NA PREVENÇÃO	81
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>83</b>

## **REFERÊNCIAS**

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de mortes precoces no mundo e ultrapassa o número de mortes causadas pelo vírus da imunodeficiência humana, malária e tuberculose combinados, sendo o câncer cervical, um dos que mais afetam as mulheres (LOPEZ et al., 2017). O câncer de colo do útero é considerado uma doença evitável e, atualmente, já possuímos as ferramentas necessárias para reduzir significativamente o seu impacto. No entanto, as previsões sobre a carga global do câncer de colo do útero são crescentes e as taxas de letalidade são altas, principalmente se considerar a facilidade com que as ferramentas que se utilizam para a prevenção desta doença conseguem ser efetivas (WHO, 2020; LOPEZ et al., 2017). Em países desenvolvidos, mulheres conseguem ter adequadas condições de receber os cuidados necessários, por outro lado, é em países de baixa e média renda que 85% dos diagnósticos de câncer de colo do útero e mortes relacionadas são verificados.

Poucas doenças conseguem evidenciar as desigualdades sociais tão bem quanto o câncer cervical, câncer mais comum a ser diagnosticado em pelo menos 28 países e a principal causa de morte em 42 países (WHO, 2020; BRAY et al., 2018; ARBYN et al., 2019). As vítimas do câncer de colo uterino são mães, avós, familiares importantes, crianças cujas vidas são afetadas pela morte precoce de sua mãe, e não só pessoalmente, mas também economicamente, as comunidades perdem uma força significativa, pois várias dessas mulheres foram incumbidas de trazer uma renda para suas famílias (PAHO, 2010). É necessário tomar medidas urgentes para implementar, ampliar e manter intervenções para o controle da doença, assim como também desenvolver e utilizar as tecnologias que já possuímos para minimizar as repercussões do câncer cervical (WHO, 2020).

O câncer de colo uterino está diretamente associado à infecção com o papilomavírus humano, sendo o primeiro vírus a ser reconhecido por ter associação direta na carcinogênese (WANG et al., 2018). É um vírus amplamente disseminado, mais de 80% das mulheres acompanhadas irão adquirir pelo menos

uma infecção durante a vida, tem como característica ser epiteliotrópico e pode infectar quase todas as partes da pele humana (CUBIE, 2013; BHATLA et al., 2021; WOOD et al., 2010). Já foram identificados mais de 200 tipos de HPV no mundo, e dentre esses, 15 tipos de alto risco relacionados ao desenvolvimento do câncer uterino (CROSBIE et al., 2013; CARVALHO et al. 2021, BURD, 2003). Enquanto a maioria dos HPVs são inofensivos e possuem histórico de regressão espontânea, associados geralmente à formação de verrugas na pele e nas mucosas, os vírus de alto risco podem causar lesões cuja progressão pode culminar no desenvolvimento de neoplasias (CASTANHEIRA et al., 2021; CROSBIE et al., 2013; LURIA e CARDOZA-FAVARATO, 2022). Os principais tipos de HPVs de alto risco são os 16 e 18, que juntos são responsáveis por pelo menos 70% dos casos de câncer cervical, enquanto os 6 tipos seguintes, HPV31, 33, 35, 45, 52 e 58, são responsáveis por mais de 18% dos casos (SMITH et al., 2007).

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 O PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)**

As infecções por HPV são as infecções sexualmente transmissíveis mais comuns no mundo e afetam tanto mulheres quanto homens (BOSCH ET AL., 2013). O HPV é um grupo de vírus que infecta a pele e a mucosa, estando fortemente ligado ao desenvolvimento do câncer cervical, o qual apresenta uma associação mais determinante do que a que ocorre entre o tabagismo e o câncer de pulmão (LJUBOJEVIC E SKERLEV, 2014; EINSTEIN E GOLDBERG, 2002). Existem atualmente mais de 200 tipos de papilomavírus no mundo, dos quais aproximadamente 100 conseguem infectar humanos (GALANI E CHRISTODOULOU, 2009). Para se definir um novo tipo, o HPV deve apresentar pelo menos 10% de divergência na sequência de nucleotídeos do gene L1 em relação aos outros tipos já identificados, e os tipos de HPV são enumerados cronologicamente de acordo com sua ordem de descoberta (WANG et al., 2018).

Os papilomavírus humanos estão contidos em cinco dos 39 gêneros da família Papillomaviridae: alfapapilomavírus, betapapillomavírus, gammapapillomavírus, mupapilomavírus e nupapilomavírus (WANG et al., 2018). A maioria dos HPVs cutâneos pertence ao gênero beta, mas alguns estão contidos nos gêneros gama, mu e nu, enquanto os HPVs da mucosa e alguns cutâneos são do gênero alfa. Eles podem ser classificados ainda pela região do corpo que é infectada, podendo ser pele externa, oral e região anogenital (CUBIE, 2013). Os alfapapilomavírus compreendem os vírus com tropismo pelo epitélio genital, e os tipos de alto risco associados ao desenvolvimento de câncer de colo do útero estão presentes neste grupo (LETO et al., 2011).

A infecção por HPV é geralmente associada à formação de verrugas e lesões transitórias, no entanto, alguns tipos são oncogênicos, sendo os HPVs 16, 18, 45 e 31 clinicamente mais relevantes, já que estão associados a formação de lesões e malignidades (CASTANHEIRA et al., 2021; GALANI E CHRISTODOULOU, 2009). Mais de 50% de todas as lesões pré-cancerosas, 70% de todos os carcinomas e 25% das lesões de baixo grau são causadas pelos HPVs 16 e 18, tornando-os os tipos de maior relevância clínica e os principais alvos das vacinas (GALANI E CHRISTODOULOU, 2009). O câncer cervical pode ser dividido em carcinoma escamoso, o qual é o mais comum e geralmente está mais associado com o HPV 16, e o adenocarcinoma, tendo o HPV 18 como agente etiológico mais comum do que o 16 (SMITH et al., 2007).

## 2.2 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

A infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) é um fator de risco importante para o desenvolvimento de câncer cervical e, atualmente, é reconhecida como a principal causa em todo o mundo. O HPV é altamente prevalente, estima-se que 5,2% de todos os cânceres humanos são causados por esse vírus (NETO, 2020; YUAN et al., 2021; CASTANHEIRA et al., 2021). Em torno de 5 a 40% das mulheres em idade fértil possuem DNA de HPV de forma assintomática, sendo que 50 a 75% desses casos correspondem a tipos de alto

risco. Contudo, a maioria das infecções pelo HPV regride espontaneamente, ocorrendo o desenvolvimento de lesões com alto potencial carcinogênico em uma pequena proporção dos casos (CASTANHEIRA et al., 2021).

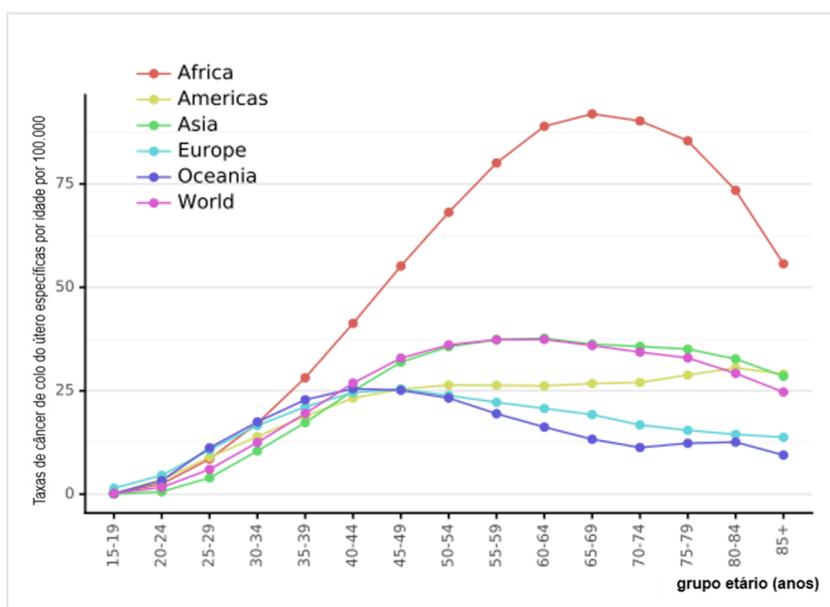
Embora o risco de uma mulher adquirir uma infecção pelo HPV durante sua vida seja de 80%, o risco dessa infecção progredir para uma lesão de alto grau e, eventualmente, ocasionar o câncer de colo do útero é relativamente baixo, estimado em 0,6% (CASTANHEIRA et al., 2021). No entanto, considerando-se a grande prevalência de HPV e os números absolutos de casos, o câncer cervical é a quarta neoplasia maligna mais comum em mulheres em todo o mundo, com estimativa de 604 mil novos casos (WHO, 2020, INCA 2022). A incidência desse câncer é estimada em 13,1 por 100.000 mulheres em 2018, com grandes variações entre os países. Nas mulheres entre as idades de 20 a 39 anos, o câncer do colo uterino é a segunda maior causa de mortes por câncer, essa doença causa 10 mortes prematuras por semana nesse grupo (BUSKWOFIE et al., 2020). Mas, apesar disso, a média de idade de diagnóstico para esse câncer é de 53 anos, e a média de mortes, aos 59 anos (BUSKWOFIE et al., 2020).

O câncer cervical afeta principalmente os países de renda média e baixa, que representam cerca de 84% de todos os diagnósticos e 88% de todas as mortes no mundo causadas por esse tipo de câncer (Figura 1) (HULL et al., 2020). Com exceção da África do Norte, o câncer do colo do útero foi a principal causa de mortes por câncer em mulheres em todas as regiões da África em 2018. A China e a Índia juntas possuem mais de um terço dos casos de câncer cervical (BUSKWOFIE et al., 2020). Em 2020, a taxa de incidência na Ásia foi de 12,7 por 100.000 mulheres, número menor do que o da África, que corresponde a 25,6 por 100.000 dos casos, mais que o dobro do valor da Europa e dos Estados Unidos. A taxa de incidência na América Latina e Caribe foi de 14,9 por 100.000 mulheres. Essa incidência representa cerca de três vezes o número de casos da América do Norte, correspondendo a 89% das mortes por câncer de colo do útero no continente americano (Tabela 1) (WHO, 2020; RAHANGDALE et al., 2022). A ocorrência e a mortalidade do câncer de colo do útero apresentam variações significativas em diferentes países, especialmente em relação ao nível de desenvolvimento humano.

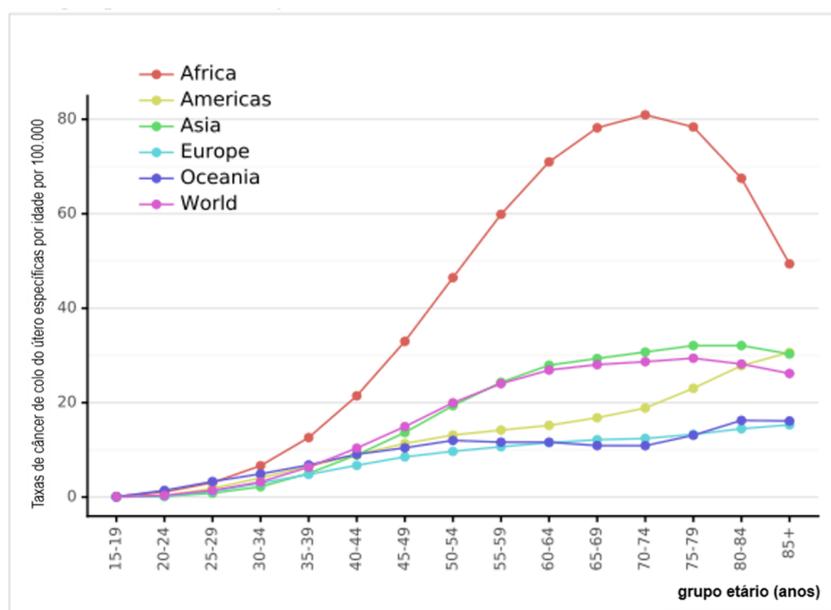
A incidência desse tipo de câncer varia de 9,6 por 100.000 mulheres a 26,7, enquanto a mortalidade varia de 3,0 por 100.000 a 20,0 em países com IDH alto em comparação com aqueles com IDH baixo, respectivamente (ARBYN et al., 2020).

**Figura 1** – Taxas de câncer de colo do útero. No gráfico é mostrado as taxas de incidência e mortalidade por idade a cada 100.000 na maioria dos continentes do mundo.

**Taxas de incidência de câncer de colo do útero específicas por idade no mundo e continentes (estimativas para 2020)**



**Taxas de mortalidade de câncer de colo do útero específicas por idade no mundo e continentes (estimativas para 2020)**



Fonte: [HPV INFORMATION CENTRE \(hpvcentre.net\)](http://HPV INFORMATION CENTRE (hpvcentre.net))

O Brasil é classificado como um país de baixa e média renda, o que se reflete em uma incidência média mais alta de câncer cervical em comparação com países de renda elevada. A incidência média estimada de câncer do colo de útero no Brasil em 2020 foi de 15,38 por 100.000 mulheres (VIANA et al., 2018; RIBEIRO et al., 2021). No entanto, há uma grande variação no número de casos entre as regiões do país, com taxas mais elevadas em áreas mais pobres e com menor escolaridade e renda (DANTAS et al., 2020; PRIMO et al., 2021). Em termos de distribuição geográfica, o câncer cervical é o segundo mais frequente na região Norte e Nordeste, terceiro no Centro-Oeste, na região sul ocupa a quarta posição e no Sul a quinta (REIS et al., 2020; VIANA et al., 2018, INCA, 2022). Há uma grande diferença no número de casos entre a capital do estado do Amazonas, Manaus, e a cidade mais rica do país, São Paulo, com uma taxa de 51,94 por 100.000 em Manaus e 8,45 casos em São Paulo (RIBEIRO et al., 2021).

Este tipo de neoplasia afeta predominantemente mulheres não brancas e de baixa escolaridade, com cerca de 62% de casos ocorrendo em ambos os grupos. Tal fato pode ser exemplificado pela menor frequência do exame de Papanicolau entre meninas negras em comparação com as brancas, além de um maior risco de diagnóstico tardio, que pode estar relacionado às desigualdades sociais e econômicas enfrentadas por essas populações (PRIMO et al., 2021). Em países latino-americanos com sistemas públicos de saúde, como o Brasil e Cuba, as taxas de morbidade e mortalidade são mais baixas do que em outras regiões, indicando a importância da disponibilidade de serviços de saúde acessíveis e de qualidade para a prevenção e tratamento do câncer (REIS et al., 2021).

As desigualdades entre os países mais pobres são impulsionadas por barreiras econômicas, sociais, educacionais e geográficas que dificultam o acesso equitativo aos cuidados de saúde e são o maior fator relacionado com a ocorrência dos casos do câncer de colo do útero (LOPEZ et al., 2017). Entre as mulheres de origem latina e negra, observam-se maiores taxas de progressão da doença e mortalidade em comparação a outros grupos étnicos. Esse cenário também se repete mesmo em países desenvolvidos e as mulheres mais afetadas

pela doença são aquelas que vivem em áreas rurais ou em condições de pobreza, com pouco acesso aos cuidados de saúde (OLUSOLA et al., 2019; BUSKWOFIE et al., 2020).

Embora a condição socioeconômica seja um fator importante para o desenvolvimento e progressão da doença, há outros fatores que também contribuem para a incidência e mortalidade, como a maior prevalência de tipos de HPVs de alto risco na África e América Latina, diferenças de risco entre um mesmo tipo viral, diferenças entre a composição da microbiota vaginal e em mecanismos de infecção entre grupos étnicos diferentes (NETO, 2020; DA SILVA et al., 2020; CASTANHEIRA et al., 2021; OLUSOLA et al., 2021). No entanto, a relação entre esses fatores e o desenvolvimento da doença ainda é objeto de investigação.

Em contraposição, alguns estudos sugeriram que a raça isoladamente e diferenças étnicas não são fatores preditivos para a mortalidade, e que fatores sociais têm maior importância nessa questão (RODRIGUES et al., 2018). Apesar do declínio da incidência em países desenvolvidos devido à implementação de programas de rastreamento do câncer cervical, as projeções apontam para um aumento de 21% no número de casos e 27% no número de mortes em todo o mundo no período de 12 anos após 2018. Com base nessas disparidades globais, é provável que a maioria dos países de baixa e média renda demore décadas ou nunca alcance a quase eliminação do câncer cervical (RAHANGDALE et al., 2022; WHO, 2020).

**Tabela 1** – Números de casos de infecção por continente e por renda.**Incidência de câncer cervical por continente (estimativas para 2020)**

Área	Nº Casos	ASR	Risco cumulativo (%) idades 0-74 anos
<b>Mundo</b>	604,127	13.3	1.39
<b>Renda alta</b>	71,624	8.40	0.80
<b>Renda baixa e média</b>	532,239	14.8	1.57
Renda média-alta	247,840	12.8	1.31
Renda média-baixa	236,828	16.9	1.87
Renda baixa	47,571	23.8	2.59
<b>África</b>	117,316	25.6	2.82
<b>Américas</b>	74,410	11.3	1.13
<b>Ásia</b>	351,720	12.7	1.35
<b>Europa</b>	58,169	10.7	1.03
<b>Oceania</b>	2,512	10.1	0.94

Fonte: Baseado nos dados do [HPV INFORMATION CENTRE \(hpvcentre.net\)](http://hpvcentre.net)

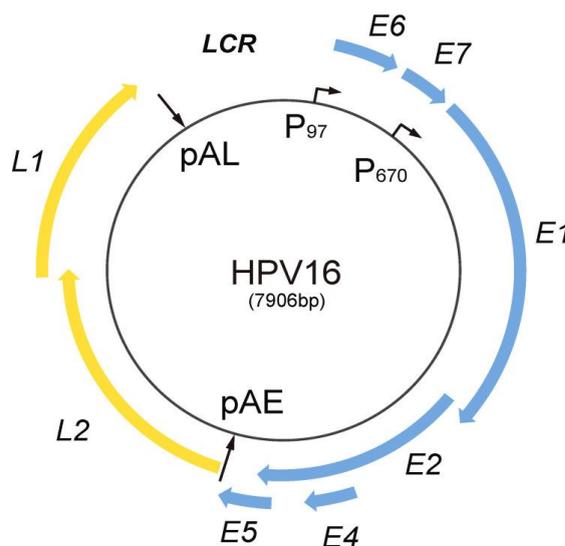
### 2.3 ESTRUTURA E ORGANIZAÇÃO GENÔMICA DO HPV

Diferentemente de outros vírus, tais como o vírus da gripe, o Papilomavírus Humano (HPV) apresenta um genoma estável, sendo que mutações ou recombinações em sua sequência são eventos raros. Estudos genéticos indicam que a biologia do HPV permaneceu muito semelhante por mais de 200.000 anos (GALANI E CHRISTODOULOU, 2009). O HPV é um vírus não envelopado, com cerca de 55 nm de diâmetro, apresentando um capsídeo icosaédrico com 72 capsômeros contendo duas proteínas do capsídeo, L1 e L2. Cada capsômero é constituído por um pentâmero de L1, que é a principal proteína do capsídeo

(representando 80% do total de proteína viral), e cada capsídeo contém a proteína L2 internamente. O genoma do HPV possui 8.000 pares de bases, constituindo uma molécula circular de DNA fita dupla que está ligada a proteínas histonas. Esse genoma apresenta sequências de proteínas restritas em uma fita, chamadas *Open Reading Frames* (ORF), as quais são regiões do genoma viral com potencial para codificar proteínas que serão transcritas em RNA mensageiro (RNAm) (IARC, 2007; OKUNADE, 2020).

O genoma de todos os papilomavírus pode ser dividido em três partes funcionais diferentes, a região reguladora montante (URR - *Upper Regulatory Region*), a primeira área e a segunda área. A URR, também conhecida como região de controle longo (LCR - *Long Control Region*) ou região não codificante (NCR - *Noncoding Regions*), corresponde a cerca de 10% do genoma completo, e não apresenta nenhuma ORF, mas sim sequências silenciadoras e intensificadoras que controlam sua transcrição durante a regulação da replicação do DNA, sendo a região que apresenta o maior grau de variabilidade no genoma (WANG et al., 2018; OKUNADE, 2020). A primeira área é chamada região precoce E (*Early region*) e apresenta aproximadamente seis ORFs, os quais codificam as proteínas E1, E2, E4, E5 e E6 e E7, responsáveis pela replicação viral, e representam 45% do genoma viral (Figura 2). A segunda área é chamada região tardia L (*Late region*) e corresponde aos 40% restantes do genoma, contendo os ORFs das proteínas L1 e L2 que fazem parte da montagem do vírus. Esses genes apresentam sequências altamente conservadas em todos os papilomavírus (WANG et al., 2018).

**Figura 2** – Genoma do HPV16. A ilustração mostra as regiões LCR, *Early* (representada em azul) e *Late* (representada em amarelo), contendo os genes que codificam todas as proteínas que participam do processo infeccioso do vírus. Os promotores precoces e tardios P<sub>97</sub> e P<sub>670</sub> e os sinais de poliadenilação precoce e tardia pAE e pAL, respectivamente, são indicados.



Fonte: Kajitani e Schwartz, 2020

A replicação do DNA do papilomavírus é um processo complexo que envolve diversas proteínas virais. A proteína E1 é considerada que atua na replicação viral, sua atividade enzimática é essencial para a iniciação dessas atividades ao atuar como uma ATPase e helicase de DNA (PAPPA et al., 2018). Além disso, a E1 forma um complexo com a proteína E2, que desempenha um papel fundamental na replicação do vírus, bem como na ativação ou repressão transcricional e na segregação do genoma do vírus durante a mitose (YU et al., 2022). Vale ressaltar que a E2 também é responsável por inibir a expressão dos oncogenes E6 e E7 (LETO et al., 2011). Outra proteína importante é a E4, que está ligada às fases finais do ciclo de vida do vírus. A E4 facilita a saída do vírus interrompendo a rede de citoqueratina do hospedeiro, o que pode causar o fenômeno da coilocitose. Por sua vez, a E5 é uma oncoproteína que está presente tanto nas fases iniciais quanto nas finais do ciclo celular (IARC, 2007; WANG et al., 2018). Sua função principal é estimular o início da proliferação celular pela ativação

do fator de crescimento epidermal (EGF) e transativação dos genes virais, que aumenta a expressão de E6 e E7 (NETO, 2020). O E5 do HPV16 realiza atividades pró-carcinogênicas, como a estimulação da proliferação celular e a inibição da apoptose. Além disso, a E5 possui um papel importante na evasão imune, uma vez que, por ser uma molécula hidrofóbica, possui afinidade pelas membranas celulares, e isso impede a exposição dos antígenos do vírus pelo complexo principal de histocompatibilidade (MHC), dificultando a detecção da infecção pelo sistema imune (WANG et al., 2018).

As proteínas E6 e E7 são conhecidas por seus efeitos oncogênicos, seus alvos são vários reguladores negativos do ciclo celular. Essas proteínas facilitam a manutenção estável dos epíssomos virais e estimulam as células que estão em diferenciação a entrar novamente na fase S (IARC, 2007). E6 interage com pelo menos 14 proteínas, impedindo a ativação da apoptose celular, a perda das junções celulares e a alteração na rede de microfilamentos. Seu principal alvo é o supressor de tumor p53, causando sua degradação, nos HPVs de alto risco, sua atividade é mais exacerbada (NETO, 2020; CAMARA et al., 2008). Por sua vez, a proteína E7 interage com diversas proteínas, incluindo supressores de tumor, fatores de transcrição e elementos da maquinaria epigenética. Essas interações podem levar a alterações transcricionais e proliferação celular aberrante, principalmente por se associar à proteína do retinoblastoma (pRb). É importante ressaltar que apenas os subtipos de alto risco oncogênico dos papilomavírus humanos (HPVs) conseguem imortalizar queratinócitos humanos primários, e não os subtipos de baixo risco oncogênico.

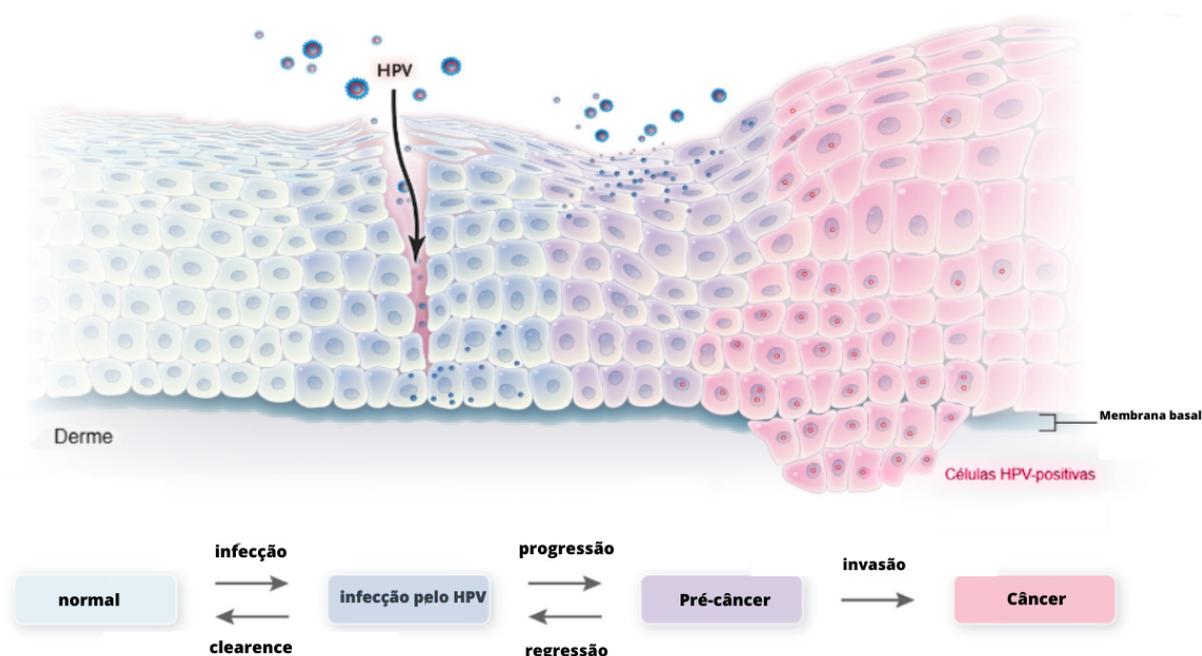
As proteínas virais E6 e E7 atuam para garantir a persistência da infecção pelo HPV, desativando o fator regulador do interferon e, assim, ajudando a manter a infecção assintomática (NETO, 2020). Por outro lado, as proteínas virais L1 e L2 são importantes para a entrada do vírus nas células e para a formação do capsídeo viral. (NETO, 2020; LETO et al., 2011; AKSOY et al., 2017). Já a proteína L2 é uma proteína multifuncional que desempenha papéis na encapsulação do genoma viral, interação com a proteína L1 e estabilização do capsídeo, além de ser importante para o escape endossômico dos vírions e transporte nuclear do genoma viral (HORVATH et al., 2010).

## 2.4 CICLO VIRAL

A infecção pelo HPV é considerada uma infecção sexualmente transmissível (IST) sendo necessário contato próximo para iniciar a infecção, mas apesar disso, a contaminação pode ser causada através da transmissão indireta, por compartilhamento de objetos pessoais, não necessitando de penetração sexual para ocorrer a infecção (CUBIE, 2013). Outra maneira de contrair o vírus do HPV é pela transmissão vertical na hora do parto, principalmente se a carga viral for muito alta e o tipo envolvido for o HPV16 (WANG et al., 2018). O HPV afeta principalmente as mulheres, podendo infectar quase todas as partes do trato genital feminino, formando geralmente verrugas visíveis ou lesões transitórias (CUBIE, 2013). O câncer cervical é majoritariamente formado na mucosa ectocervical e endocervical na zona de transformação, localizado no colo do útero na área onde a entrada do vírus e a formação da lesão requerem fissuras no epitélio, onde através dessas microferidas, os vírus conseguem acesso aos queratinócitos basais com potencial de diferenciação (Figura 3) (CAMARA et al., 2013; WANG et al., 2018).

O ciclo proliferativo do HPV é influenciado pelo programa de diferenciação das células hospedeiras, de forma que as fases de desenvolvimento do vírus acompanham a maturação das células basais (LETO et al., 2011). O HPV utiliza a maquinaria celular para gerar cópias de si mesmo enquanto as células basais infectadas, que atuam como células-tronco, sofrem mitose. Dentre as células geradas, algumas permanecem na camada basal enquanto outras migram para as camadas suprabasais do epitélio carregando consigo os epíssomos virais (NETO, 2020; WANG et al., 2018). A entrada produtiva do HPV é um processo lento e assíncrono, sendo que o tempo de evolução e o tipo de lesão estão relacionados com a quantidade de partículas virais e o tipo de HPV que infectou o tecido (HORVATH et al., 2010; LETO et al., 2011).

**Figura 3** – Infecção do HPV. Em branco: Epitélio normal sem alterações; em azul: o vírus do HPV entra por meio de microferidas no epitélio alcançando a camada basal e iniciando o processo infeccioso; em roxo: estabelecimento da infecção produtiva, com os vírus alcançando a camada suprabasal do epitélio e reinfectando células ao seu redor. Em rosa: As lesões persistentes progridem para carcinoma invasivo.



Fonte: Bouvard et al., 2021

O percurso do HPV da superfície celular para o citosol e núcleo envolve uma série de etapas para permitir a movimentação do vírus em direção ao seu local de replicação. O primeiro passo é a interação do vírus com a membrana basal dos queratinócitos, que foi descrito como seu principal local de ligação. As proteínas que formam o capsídeo viral entram em contato e interagem com os receptores celulares. As interações iniciais são mediadas pelo L1 por meio do receptor de superfície celular HSPG (proteoglicano de sulfato de heparano),

causando mudanças conformacionais e expondo a região do L2 (HORVATH et al., 2010; AKSOY et al., 2017). A partir dessas alterações, a afinidade do vírus com o HSPG é diminuída, permitindo uma nova ligação com outras moléculas para formação de um complexo de captação. Esse complexo pode interagir com os receptores de fator de crescimento EGRFs (receptores de fator de crescimento) na superfície celular, sendo internalizado por endocitose. O vírus é então transportado pelo sistema endolisossômico, onde o L1 é dissociado e o complexo genoma/L2 trafega pela rede trans-Golgi, embora haja alguma participação do retículo endoplasmático. Antes de alcançar o núcleo, o genoma viral é transportado por uma via mediada por tubulina, onde entra através dos poros nucleares ou após quebra da membrana nuclear após a mitose (AKSOY et al., 2017; GRAHAM, 2017).

O genoma do HPV é mantido como epissomos no núcleo celular em uma forma circular não integrada ao genoma da célula hospedeira, e na fase inicial da infecção, o DNA viral é replicado simultaneamente ao DNA do hospedeiro, gerando de 50 a 100 cópias por célula (CAMARA et al., 2008; GRAHAM, 2017). Em lesões benignas, o DNA do vírus é encontrado na forma epissomal com alta quantidade de cópias, enquanto nas lesões malignas, o DNA do HPV é integrado ao genoma da célula hospedeira, formando uma ligação estável e perdendo sua capacidade de se replicar sozinho (NETO, 2020). A integração pode ocorrer em diferentes lugares do genoma humano, embora os estudos indiquem uma preferência por locais frágeis, regiões transcricionalmente ativas envolvidas com translocação (BRANT et al., 2019). Os genes precoces do HPV são transcritos e os diferentes RNAs produzidos interferem nas funções de proteínas que controlam o ciclo normal da célula, diferenciação celular e apoptose (CAMARA et al., 2008).

Durante a primeira fase da replicação e manutenção do genoma do HPV, os genes precoces E1 e E2 são possivelmente os primeiros a serem transcritos após a infecção. O E2 controla a regulação correta do promotor viral precoce I para a expressão dos oncogenes E6 e E7 (GRAHAM, 2017). As proteínas E1 e E2 se ligam e formam um complexo que recruta a maquinaria de replicação do DNA. Durante o processo de integração, ocorre uma ruptura do gene dentro das regiões E1 ou E2, que causa a perda da função do E2, que inibe a expressão dos

principais genes oncovirais. Isso pode levar à expressão desregulada de E6 e E7 (NETO, 2020). Nessa fase, é provável que as proteínas virais sejam expressas em níveis baixos para evitar a resposta imune local, permitindo assim que o HPV mantenha a infecção nas células epiteliais por um período significativo (CARDOSO E CALONJE, 2011)

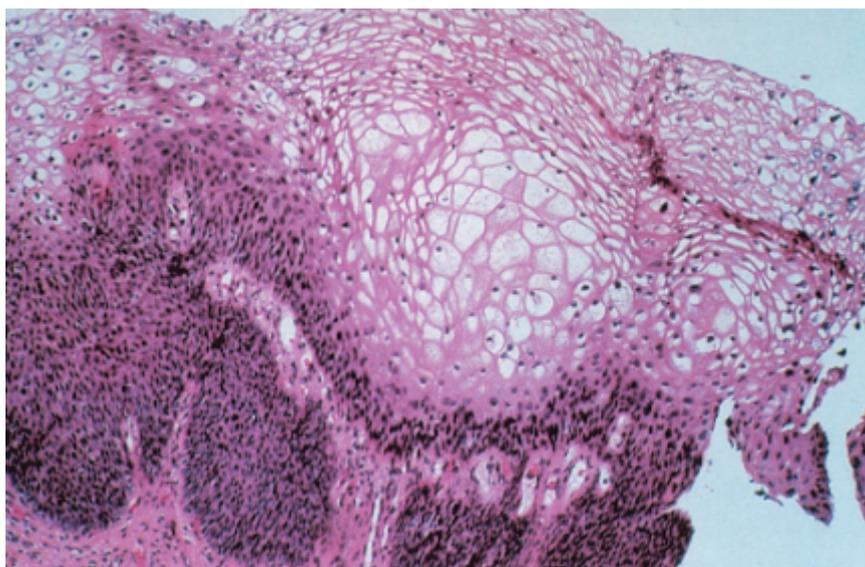
As proteínas E6 e E7, são consideradas os principais oncogenes virais, mas apesar desta designação, são essenciais para o ciclo de vida replicativo normal do HPV. Estudos demonstram que essas proteínas são expressas nas camadas epiteliais inferiores, médias e superiores, após a migração das células. Na fase inicial, o E6 é necessário para a manutenção epissômica do DNA, enquanto o E7 estimula a célula a entrar na fase S em células que iriam sofrer diferenciação terminal. A segunda fase, que ocorre da camada epitelial média até a superficial (GRAHAM, 2017), consiste na replicação produtiva do genoma viral, a proteína E7 interage com membros da família da pRb, como o p105 e p107, que controlam a entrada do ciclo celular na camada basal, e com o p130, relacionado à reentrada no ciclo celular nas camadas superiores do epitélio (DOORBAR et al., 2015).

Os estímulos de proliferação celular não programados são respondidos com indução da apoptose, o que faz com que o E7 induza a morte celular. Para evitar que isso ocorra, os HPVs de alto risco expressam a proteína E6, que se liga a reguladores-chave da apoptose e induz sua degradação, como o p53, cujas atividades transcricionais são inibidas (GRAHAM, 2017). O E6 dos HPVs de alto risco também consegue ativar a subunidade catalítica da telomerase, permitindo a manutenção do comprimento dos telômeros e a proliferação indefinida (OLUSOLA et al., 2019). Apenas as proteínas E6/E7 de HPVs de alto risco oncogênico conseguem imortalizar queratinócitos humanos primários, enquanto as proteínas análogas de outros tipos de baixo risco não possuem essa capacidade.

A proteína E4 apresenta a capacidade de estabilizar a célula na fase G2 e neutralizar o efeito da E7, que estimula a célula a entrar na fase S, durante o ciclo replicativo do HPV (GRAHAM, 2017). O papel principal desta proteína na fase final do ciclo replicativo é reestruturar a rede de filamentos de citoqueratina,

tornando a célula infectada mais frágil e propensa a liberar os vírions, processo este que resulta na coilocitose, patognomônico da infecção produtiva por HPV, com células vacuolizadas e núcleos hipercromáticos e aumentados (Figura 4) (CUBIE, 2013; YU et al., 2022). Outra proteína relevante no ciclo replicativo do HPV é a proteína E5, que é hidrofóbica e, por isso, localizada no retículo endoplasmático, mas quando sua expressão aumenta, ela é encontrada na membrana plasmática. A função da E5 é ajudar o vírus na evasão da resposta imune pela via do MHC, além de afetar outras vias de sinalização importantes relacionadas à divisão celular (DIMAIO & PETTI, 2013; NETO, 2020).

**Figura 4** – Coilocitose. Proliferação na camada suprabasal do epitélio e atipia coilocítica, que consiste em cavidade perinuclear bem definida e citoplasma espessado perifericamente.



Fonte: Burd, 2003

Na fase tardia do ciclo viral, caracterizada pela replicação vegetativa e formação dos vírions, as células infectadas estão localizadas nas camadas superiores do epitélio. Os genes precoces E são menos expressos, enquanto os genes tardios L se tornam mais expressos. Com isso, as proteínas L1 e L2 são

expressas e auto-montadas em capsômeros pentaméricos no citoplasma e transportadas para o núcleo para a formação completa do vírion, que será posteriormente liberado. Após a liberação, os vírus reinfectam células locais próximas ao local de sua eliminação (BRANT et al., 2019; GRAHAM, 2017). O aumento da produção de vírions geralmente se apresenta como uma hipertrofia no tecido infectado com potencial de atipia e transformação maligna nos casos em que as infecções são causadas por HPVs de alto risco (LURIA e CARDOZA-FAVARATO, 2022).

## 2.5 ETIOLOGIA E PROGRESSÃO DAS LESÕES

A progressão do câncer cervical é um processo complexo que envolve várias etapas, desde a infecção inicial pelo HPV até a formação de tumores invasivos. O colo do útero é uma estrutura anatômica que apresenta particularidades relevantes para a compreensão da patogênese das lesões cervicais associadas à infecção pelo papilomavírus humano (HPV). É composto por duas partes distintas: endocérvice e ectocérvice. A endocérvice tem origem embrionária no endoderma, sendo revestida por epitélio glandular. Por outro lado, a ectocérvice tem origem embrionária no ectoderma, composta por epitélio escamoso estratificado não queratinizado. A junção entre esses dois tipos de epitélio é chamada de junção escamocolunar (SCJ). A junção escamocolunar (SCJ) é dinâmica e pode se externalizar em direção à ectocérvice durante a vida reprodutiva da mulher, em resposta aos estímulos estrogênicos.

A área de transição entre esses dois tipos de epitélio é chamada de zona de transformação (TZ), o qual é a área preferencialmente infectada pelo vírus do HPV. A metaplasia escamosa é um processo fisiológico que ocorre na TZ do colo do útero, em que o epitélio glandular da endocérvice é substituído por epitélio escamoso em resposta aos estímulos hormonais e ambientais. Embora a metaplasia escamosa possa ser um mecanismo de defesa do organismo para proteger o colo do útero contra infecções virais, a presença do vírus pode levar à displasia cervical e

até mesmo ao câncer cervical (DIMAIO & PETTI, 2013). Estudos demonstram que a maioria das alterações cervicais induzidas pelo HPV são transitórias, com 90% regredindo espontaneamente dentro de 12 a 36 meses (LURIA e CARDOZA-FAVARATO, 2022).

A infecção persistente do colo do útero por certos tipos de Papilomavírus Humano (HPV) tem sido identificada como um fator necessário para o desenvolvimento do câncer cervical. Desde a década de 80, a relação entre HPV e carcinoma de células escamosas do colo do útero tem sido amplamente estabelecida. Estudos indicam que pelo menos um tipo de HPV está presente em 99,7% dos casos de carcinoma de células escamosas do colo do útero, incluindo subtipos de baixo risco encontrados em alguns casos de câncer cervical (LURIA e CARDOZA-FAVARATO, 2022). A prevalência de HPV em mulheres com citologia normal é estimada em 10% (CUBIE, 2013). A carcinogênese não é um resultado típico do ciclo de vida do HPV e pode ser uma consequência de uma infecção não produtiva, onde a síntese de proteínas virais ocorre, mas os vírions de progênie não são produzidos (DOORBAR et al., 2015).

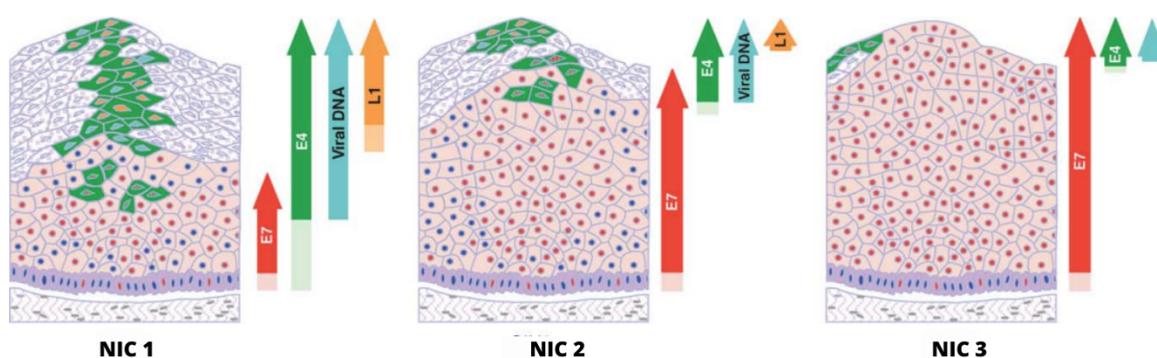
A infecção pelo HPV tem início nas células basais ou parabasais do epitélio metaplásico da zona de transformação e, uma vez infectadas, essas células podem sofrer transformações neoplásicas, levando ao desenvolvimento de um câncer de colo do útero. Como a zona de transição é composta por células glandulares e escamosas, podem ocorrer dois tipos diferentes de câncer cervical, o adenocarcinoma e o carcinoma de células escamosas, respectivamente. Em alguns casos, os cânceres cervicais apresentam características de ambos os tipos, sendo classificados como carcinomas adenoescamosos ou mistos (CUBIE, 2013; WANG et al., 2018).

No entanto, é importante destacar que uma minoria das infecções por HPV podem progredir para infecções produtivas, resultando em câncer cervical. A infecção persistente é um fator de risco significativo que aumenta a integração do genoma do HPV, podendo levar ao desenvolvimento do câncer do colo uterino, mas outros fatores também podem estar ligados na progressão ou regressão da doença,

sendo relacionados ao vírus ou hospedeiro (VIEIRA et al., 2022; CASTANHEIRA et al., 2021). O HPV é detectável em cerca de 90-100% das anormalidades cervicais e a integração do genoma viral e a perda da regulação normal de E6/E7 por E2 facilitam a expressão a longo prazo e em níveis elevados desses genes, o que geralmente ocorre em lesões de alto grau, como NIC2 e NIC3 (DOORBAR et al., 2015). Embora a incorporação do DNA viral possa levar a uma rápida progressão neoplásica das células infectadas, a mera presença do DNA do HPV na célula não é considerada suficiente para induzir o câncer, pois provavelmente são necessárias outras ocorrências genéticas e epigenéticas adicionais (WANG et al., 2018).

Estudos mostram que cerca de 30% dos cânceres cervicais se desenvolvem a partir de células que contêm exclusivamente episômos do HPV16, enquanto aproximadamente 70% dos cânceres cervicais associados ao HPV16 contêm sequências integradas do vírus (DOORBAR et al., 2015). Após a fase inicial de amplificação do genoma em células mitoticamente ativas, a replicação do genoma viral muda para uma fase de manutenção com baixo número de cópias, sem produzir uma lesão clínica (infecção subclínica/silenciosa; infecção não produtiva). Durante a infecção latente do HPV, a expressão dos genes virais é restrita aos genes E1 e E2, enquanto os genes E6 e E7 não são necessários. Além disso, a presença frequente do DNA do HPV16 em lesões cervicais na ausência de doença aparente pode ser explicada pela presença do vírus em estado latente, com apenas algumas células capazes de suportar o ciclo produtivo durante a diferenciação das células epiteliais (figura 5) (DOORBAR, 2015).

**Figura 5** – Mudanças no ciclo do HPV16 durante o desenvolvimento do câncer de colo do útero. Durante a progressão de neoplasia intraepitelial cervical grau 1 (CIN1) para NIC3, a regulação normal do ciclo de vida do papilomavírus é perdida. Os NIC1 geralmente se assemelham a lesões produtivas causadas por outros tipos de HPV e expressam proteínas do revestimento viral na superfície epitelial. Nas lesões NIC2 e NIC3, a ordem dos eventos do ciclo de vida é inalterada, mas a extensão da expressão de E7 é aumentada.



Fonte: Doorbar, 2005

As células infectadas com HPV podem interromper a infecção ativando vias de sinalização que resultam na indução do status antiviral e da secreção de IFN tipo I. No entanto, tanto o E6 quanto o E7 exibem mecanismos de supressão dessa resposta (VIEIRA et al., 2022). A importância do sistema imunológico no controle da propagação de doenças associadas ao HPV é bem estabelecida, e os pacientes com deficiências imunológicas são particularmente suscetíveis à infecção e podem desenvolver lesões disseminadas (DOORBAR, 2015). O sistema imunológico adaptativo desenvolve uma resposta natural às infecções pelo HPV, e a prevalência da infecção viral por tempo suficiente pode levar ao desenvolvimento de células malignas (DIMAIO & PETTI, 2013).

Vários estudos relataram recentemente que o LCR é diferencialmente metilado de acordo com o grau da doença, o que sugere que as alterações epigenéticas também podem regular o uso do promotor e, de fato, ser

exacerbado pela expressão dos oncogenes virais. Além disso, há evidências consideráveis de cooperação entre estrogênio e HPV no desenvolvimento de câncer cervical em humanos e em sistemas modelo (DOORBAR, 2015). No entanto, além da capacidade da resposta imunológica do hospedeiro, vários outros fatores podem alterar a capacidade do indivíduo de eliminar a infecção, como a predisposição genética do indivíduo, ou seja, os genes polimórficos do complexo principal de histocompatibilidade, bem como um polimorfismo específico no gene p53 envolvido na depuração e manutenção da infecção pelo HPV, a variação genética dentro dos diferentes tipos de HPV, a coinfeção com mais de um tipo de HPV e a frequência de reinfecção (LURIA e CARDOZA-FAVARATO, 2022). Como a resposta imune natural a este vírus é fraca e variável, uma pessoa pode adquirir diferentes tipos de infecções por HPV (VIEIRA et al., 2022).

A gravidade da neoplasia intraepitelial cervical é classificada por anormalidades histológicas, como proliferação de células basais, aumento nuclear e presença de figuras mitóticas anormais (DIMAIO & PETTI, 2013). A coilocitose é uma alteração que sugere displasia celular menor e mostra um estado viral altamente replicativo (WANG et al., 2018), mesmo que ainda possa ser observada histologicamente em mucosas clinicamente "normais", já que as alterações celulares causadas pelo HPV podem se resolver histologicamente, resultando em uma infecção latente (REGAUER e REICH., 2021). Quando a displasia é moderada ou grave, as células são pequenas e se multiplicam na porção superior do epitélio, criando uma lesão potencialmente carcinogênica se for grave (WANG et al., 2018). A transformação depende da interação de variáveis do hospedeiro, vírus e comportamentais. No entanto, ainda não há uma maneira de prever quem desenvolverá câncer e quem resolverá naturalmente a infecção por HPV (DIMAIO & PETTI, 2013).

Em mulheres jovens, a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) geralmente apresenta um caráter transitório e se resolve espontaneamente em 12 a 18 meses em cerca de 80% dos casos (SELLORS & SANKARANARAYANAN, 2004). No entanto, em alguns casos, a infecção persiste e pode levar à carcinogênese, processo que pode levar uma ou mais décadas para se manifestar

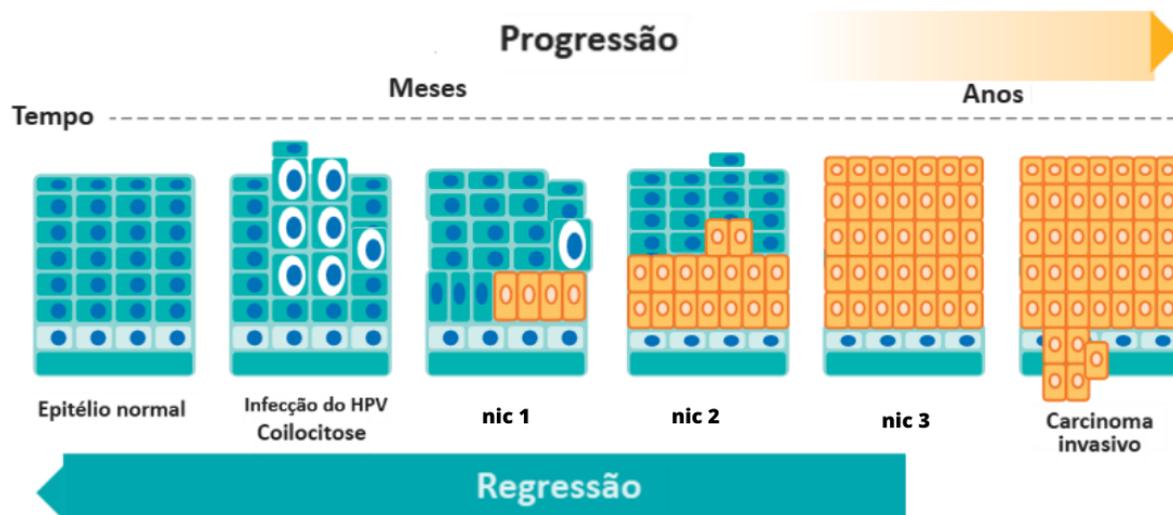
(DIMAIO & PETTI, 2013). Caso a infecção persista, a possibilidade de surgimento de lesões displásicas de grau variável, também conhecidas como neoplasia intraepitelial cervical (CIN) 1-2-3, aumenta consideravelmente, tais lesões apresentam potencial de evolução para transformação neoplásica (SANTELLA et al., 2022).

A nomenclatura NIC segue a classificação de Richart, introduzida em 1966. No entanto, à medida que o conhecimento evoluiu, surgiu a necessidade de atualizar as terminologias. Assim surgiu a Nomenclatura Bethesda, onde foi estabelecido o termo lesão intraepitelial escamosa (SIL), que corresponde a uma lesão pré-cancerosa caracterizada por altas chances de regressão espontânea e baixo potencial de progressão para o câncer invasivo. O primeiro nível de NIC foi substituído pela terminologia SIL de baixo grau (LSIL), enquanto NIC2 e NIC3 foram substituídos por SIL de alto grau (HSIL) (PANGARKAR, 2022). A avaliação das alterações celulares e histológicas relacionadas ao HPV é importante para identificar lesões intraepiteliais escamosas (SIL) e neoplasias intraepiteliais cervicais (CIN). As lesões de NIC1 apresentam características semelhantes a infecções produtivas causadas por tipos relacionados de HPV, enquanto as lesões de alto grau, como NIC2 e NIC3, apresentam uma fase proliferativa mais extensa e os estágios produtivos do ciclo viral são colocados em segundo plano (DOORBAR, 2015).

A evolução das lesões de NIC pode variar de regressão espontânea à progressão para neoplasia invasiva, sendo que as lesões de baixo grau tendem a regressar espontaneamente, especialmente em pacientes jovens (Figura 6). A taxa de regressão espontânea de NIC1 foi relatada em 60% dos casos, enquanto a persistência e progressão foram de 30% e 10%, respectivamente. Para NIC2, a regressão espontânea foi de 40%, enquanto a persistência e progressão foram de 40% e 20%, respectivamente. Finalmente, para NIC3, a taxa de regressão foi de 33%, enquanto a progressão foi superior a 12% (CASCARDI et al., 2022). Em mulheres com lesões NIC3 não tratadas, a taxa de desenvolvimento de câncer cervical invasivo em 30 anos variou de 31% a 50%. Em contrapartida, em mulheres que foram tratadas e não apresentaram NIC3 persistente no período de 6 a 24 meses após o tratamento, a chance de desenvolver malignidade após 30 anos foi de

apenas 0,7% (CASCARDI et al., 2022). Essa progressão lenta permite muitas oportunidades para que essas lesões sejam detectadas e tratadas, trazendo mais chances de evitar o estabelecimento do câncer (SAWAYA et al., 2019). Em mulheres jovens, o câncer cervical se apresenta com tumores mais agressivos e tipos histológicos raros. Nesses casos, a citologia com diagnóstico HSIL é mais comum na ocorrência de NIC II do que NIC III. Além disso, o tratamento de lesões precursoras em mulheres jovens pode aumentar a morbidade obstétrica e neonatal (INCA, 2016).

**Figura 6** – Progressão e regressão do câncer cervical. Avanço ao longo do tempo das lesões cervicais até se tornar carcinoma invasivo.



Fonte: Adaptado de Rahangdale et al., 2022

## 2.6 CARCINOMA E MÉTODOS ESTADIAMENTO

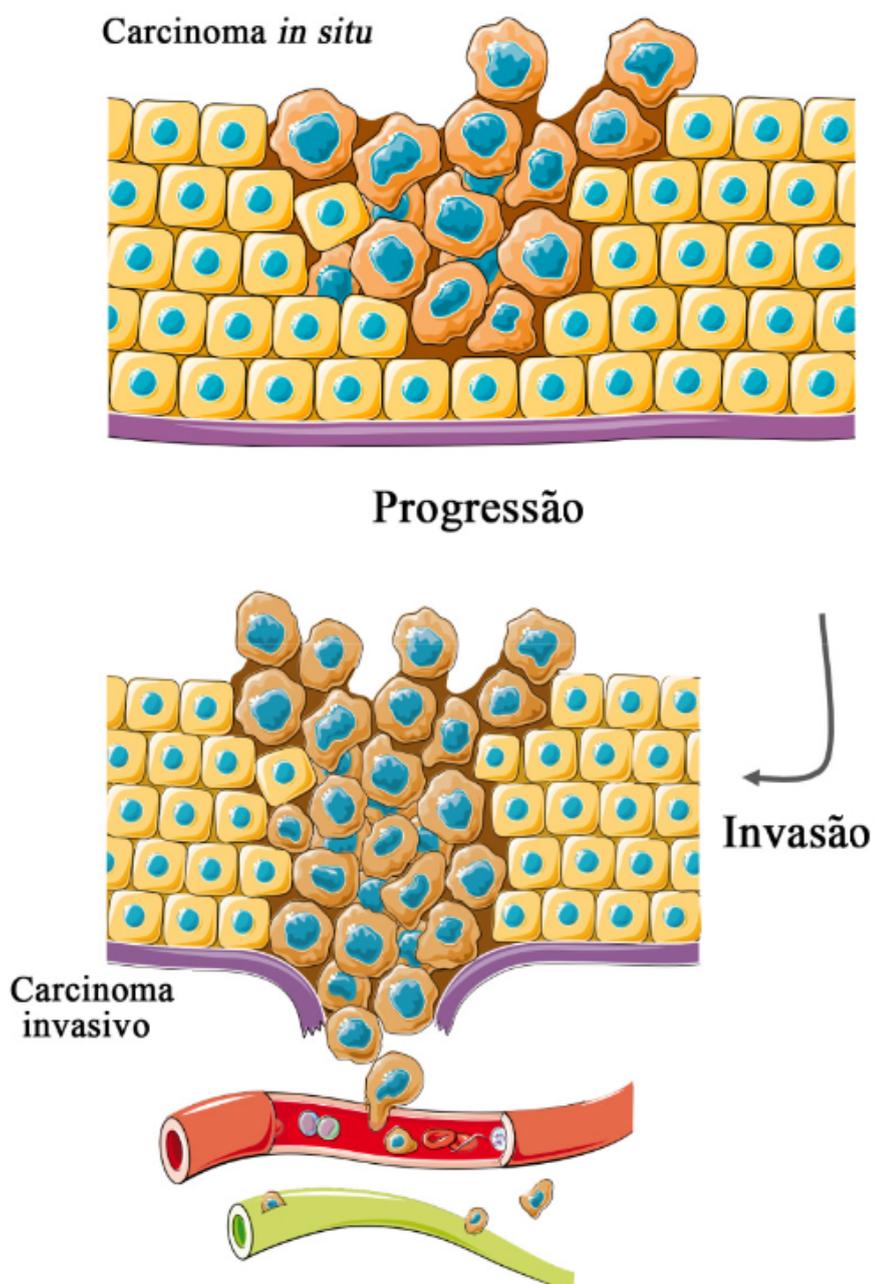
O carcinoma do colo do útero é uma forma de neoplasia altamente agressiva que é frequentemente detectada em estágios avançados (OLUSOLA et al., 2019). A maioria das neoplasias invasivas do colo do útero é precedida por uma

fase prolongada de doença pré-invasiva, caracterizada microscopicamente por uma série de eventos que evoluem da atipia celular a graus variados de displasia ou neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Quando a progressão neoplásica não é interrompida, as lesões precoces de baixo grau podem ocupar toda a espessura do epitélio e progredir para o carcinoma invasivo (Figura 7). A invasão atinge os vasos sanguíneos e linfáticos e a doença se dissemina para os linfonodos e órgãos distantes, como linfonodos, fígado, pulmões e ossos (SELLORS & SANKARANARAYANAN, 2004). As mulheres diagnosticadas com câncer cervical em estágio inicial ou localmente avançado têm maior probabilidade de sobreviver. No entanto, a sobrevida mediana das mulheres diagnosticadas com câncer cervical metastático ou recorrente é geralmente inferior a dois anos (JAIN & LIMAEM, 2023).

Um método de estadiamento preciso é fundamental para diferenciar os resultados de sobrevida, definir a extensão anatômica do tumor e orientar o seu gerenciamento adequado. De acordo com FIGO, o câncer do colo do útero pode ser estadiado em quatro estágios: ESTÁGIO I: Carcinoma confinado ao colo do útero; ESTÁGIO II: Carcinoma que se estende além do útero, mas o terço inferior da vagina e as paredes pélvicas não estão envolvidos; ESTÁGIO III: Câncer que envolve um ou vários dos seguintes: terço inferior da vagina, paredes laterais da pelve, hidronefrose ou rim não funcional, linfonodos paraaórticos ou pélvicos; ESTÁGIO IV: Câncer que se estende além da pelve verdadeira ou envolvimento da mucosa da bexiga ou reto (JAIN & LIMAEM, 2023).

Em mulheres com adenocarcinoma *in situ* (AIS), a coexistência com lesões escamosas pré-invasivas ou carcinoma invasivo é comum, ocorrendo em 50% dos casos (INCA, 2016). A mortalidade por câncer cervical é alta após os 32,5 anos, especialmente em mulheres idosas, com maior pico ocorrendo aos 80 anos. Mulheres solteiras com mais de 19 anos também estão associadas com mortalidade elevada, estando estes casos mais associados à evolução histológica do adenocarcinoma. Este tipo de câncer tem um prognóstico pior do que o carcinoma de células escamosas, pois a sua progressão tumoral acelerada pode não ser detectada precocemente (DANTAS et al., 2020).

**Figura 7** – Carcinogênese por HPV. Carcinoma se desenvolve *in situ* progredindo para o estágio de invasão, no qual as células cancerosas migram para outros tecidos, levando à metástase.



Fonte: Adaptado de Vieira et al., 2022

## 2.7 ABORDAGENS DE CONTROLE E TRATAMENTO PARA O CÂNCER CERVICAL

A neoplasia cervical é uma doença que pode ser prevenida com a adoção de medidas de prevenção primária e secundária. A prevenção primária inclui a vacinação contra o HPV, que pode prevenir ou reduzir o risco de doenças genitais, como verrugas genitais, câncer de pênis e câncer anal, além de reduzir a disseminação do HPV para os parceiros sexuais. As vacinas contra o HPV proporcionam altas taxas de soroconversão (93 a 100% em mulheres e 99 a 100% em homens) (JAIN & LIMAEM, 2023). A prevenção secundária inclui exames de rastreamento para detecção precoce do câncer cervical. O teste mais comum é o Papanicolau, mas existem outros testes que podem ser realizados para detectar o HPV e que podem ser usados em conjunto. A colposcopia é um exame visual importante que geralmente é usado quando há algum resultado anormal durante a citologia (HU & MA, 2018).

No entanto, quando as lesões se desenvolveram e os métodos de prevenção primária não evitaram seu desenvolvimento, tratamentos que incluem a métodos excisionais para as lesões cervicais podem ser empregados, como a ablação, crioterapia, procedimento de excisão eletrocirúrgica com alça e biópsia de cone cervica. No entanto, pode haver um risco associado de parto prematuro para mulheres com histórico desses procedimentos (HU & MA, 2018).

O câncer cervical é uma doença grave que pode ser tratada de várias maneiras. No caso de lesões localmente avançadas, as taxas de recorrência variam de 15-30%, sendo que a minoria desses casos é elegível para cirurgia (ZANINI et al., 2020). As intervenções dependem do estágio da doença e podem incluir cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou uma combinação desses tratamentos (HU & MA, 2018). A cirurgia pode envolver a remoção do colo do útero (histerectomia) ou a remoção dos gânglios linfáticos próximos ao útero

(linfadenectomia). Esses procedimentos podem ajudar a remover o câncer e prevenir sua disseminação para outras partes do corpo. A radioterapia pode ser usada sozinha ou em combinação com a quimioterapia para destruir as células cancerosas. A quimioterapia também pode ser usada sozinha ou em combinação com outros tratamentos para matar as células cancerosas, através do uso de medicamentos para atacar as células cancerosas e impedir seu crescimento. (HU & MA, 2018).

No Brasil, uma proporção significativa dos casos de neoplasia cervical é diagnosticada tardiamente, o que enfatiza a importância da implementação de medidas preventivas efetivas, como a vacinação contra o HPV e exames de rastreamento regulares (INCA, 2016). A maioria das mulheres brasileiras diagnosticadas com doença invasiva apresenta-se em estágios avançados, portanto, não são candidatas a cirurgia curativa, sendo necessário o uso de radioterapia e quimioterapia como tratamento (INCA, 2016). A escolha da melhor estratégia terapêutica depende de uma série de fatores, como o estágio do tumor, a idade da paciente, a história reprodutiva e a disponibilidade de recursos no serviço de saúde local (PRIMO et al., 2021). As sequelas do tratamento variam de problemas agudos e transitórios a disfunções sexuais duradouras, como estenose vaginal e dispareunia. Em mulheres que apresentam sequelas ginecológicas, a depressão, a ansiedade e os distúrbios do sono e do estresse relacionados à imagem corporal são comuns. Além disso, a infertilidade e as disfunções hormonais podem ocorrer em mulheres na pré-menopausa (REIS et al., 2020). O tratamento adequado e sem atrasos é um importante fator prognóstico que já foi comprovado (JAIN & LIMAIEM, 2023).

## 2.8 FATORES DE RISCO PARA O ESTABELECIMENTO DO CÂNCER CERVICAL

Todos os homens e mulheres sexualmente ativos são suscetíveis à infecção genital pelo HPV. A incidência e prevalência atingem o pico em idade jovem devido a fatores comportamentais e biológicos. Os jovens são mais expostos ao

HPV devido ao seu comportamento sexual e as mulheres jovens são mais vulneráveis do que as mulheres mais velhas porque a zona de transformação nessa idade está localizada no ectocérvice (VELDHUIJZEN et al., 2010).

Um dos fatores mais estudados é a correlação entre co-infecção por HIV e HPV. O câncer de colo de útero é uma preocupação significativa para a saúde das mulheres que vivem com HIV, já que é o câncer mais comum entre mulheres nesse grupo. Estudos mostraram que a prevalência de HPV é maior entre indivíduos infectados pelo HIV, independentemente de seu comportamento sexual (VELDHUIJZEN et al., 2010). Mulheres que vivem com HIV têm seis vezes mais chances de desenvolver câncer de colo de útero do que mulheres HIV-negativas (WHO, 2020). O HIV está associado às taxas mais altas de aquisição, diminuição da depuração do HPV e desenvolvimento de lesões pré-cancerosas. Mulheres HIV-positivas têm o dobro da taxa de mortalidade por câncer de colo de útero em comparação com mulheres HIV-negativas. A adesão à terapia antirretroviral (TARV) pode reduzir o risco de aquisição do HPV. A infecção por HIV também foi associada às taxas mais altas de incidência de lesões intraepiteliais escamosas (LSIL e HSIL). Isso sugere que a imunossupressão relacionada ao HIV pode desempenhar um papel maior na história natural do HPV (LIU et al., 2018). A infecção pelo HPV e a persistência viral são mais comuns entre as mulheres que vivem com o HIV, assim como a infecção por múltiplos tipos de HPV. Como tal, é recomendado que essas mulheres se submetam a exames citológicos de maneira mais frequente (INCA, 2016).

O tabagismo é um fator de risco considerável para o desenvolvimento do câncer cervical. É o único comportamento não sexual com forte e consistente correlação com a doença, aumentando o risco em duas a quatro vezes (SHRESTHA et al., 2018). Além disso, a exposição ao fumo passivo também pode estar relacionada à neoplasia cervical (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020). Acredita-se que o tabagismo aumente a chance de adquirir ou reativar o HPV devido ao seu efeito imunossupressor na imunidade inata e adaptativa (VELDHUIJZEN et al., 2010). Em células infectadas por HPV de alto risco, a fumaça do tabaco pode aumentar a transcrição do oncogene E6, resultando em uma diminuição na atividade

e nos níveis de p53. Isso pode facilitar o desenvolvimento de carcinoma de células escamosas. Substâncias como a nicotina e seu principal metabólito, a cotinina, podem ser encontradas nas células cervicais, no muco cervical das mulheres e no sêmen dos homens que fumam. Também foi observado um aumento nos tipos de comunidade-estado IV — padrão encontrado em disbioses vaginais — em mulheres que fumavam (CASTANHEIRA et al., 2021).

O trato reprodutivo feminino abriga um microbioma específico comumente dominado por espécies de *Lactobacillus spp.* que desempenham um papel essencial na manutenção da saúde e da homeostase. Evidências crescentes mostram que a disbiose do trato genital e/ou bactérias específicas podem ter um papel ativo no desenvolvimento e/ou progressão da infecção pelo HPV e neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e, conseqüentemente, câncer cervical. Estudos transversais e longitudinais relataram que a diminuição dos *Lactobacillus spp.* aumenta com a gravidade da NIC e pode afetar negativamente as taxas de regressão da doença (KYRGIU & MOSCICKI, 2022).

O microbioma vaginal saudável é caracterizado pela presença de lactobacilos que produzem lactato e aumentam a viscosidade do muco cervical, inibindo o acesso do HPV aos queratinócitos basais. Alterações na composição da microbiota vaginal podem estar associadas à aquisição, reativação ou depuração tardia da infecção cervical por HPV e progressão da NIC (SANTELLA et al., 2022). Modificações no ambiente cervicovaginal podem atuar em conjunto com a infecção pelo HPV desde os estágios iniciais do câncer cervical uterino (CCU), criando, por exemplo, um estado de imunossupressão local. À medida que a infecção progride para uma lesão intraepitelial escamosa (SIL), há um aumento na diversidade da microbiota (CASTANHEIRA et al., 2021). Essas bactérias estão fortemente associadas à inflamação vaginal e mutações oncogênicas em células humanas (SANTELLA et al., 2022).

Um estudo comparou mulheres com câncer cervical ou displasia e mulheres sem neoplasia. Os resultados mostraram que um ambiente vaginal dominado por bactérias não-lactobacilo foi caracterizado pela presença de citocinas

pró-inflamatórias, quimiotáticas, hematopoéticas e imunes adaptativas. Isso sugere uma correlação entre disbiose, inflamação e câncer do colo do útero. Além disso, o estresse oxidativo, que pode ser uma consequência da disbiose, tem sido associado à promoção e progressão de vários tipos de tumores, incluindo câncer cervical (CASTANHEIRA et al., 2021). As bactérias do gênero *Sneathia* foram associadas à positividade para o HPV e sugeridas como um biomarcador para o status viral (CURTY et al., 2019). Apesar dos estudos existentes, ainda é necessário avaliar de maneira mais aprofundada se as práticas vaginais estão associadas à aquisição do HPV através de mudanças no microambiente vaginal. Isso permitiria avaliar a viabilidade de tratamentos que previnem o câncer do colo uterino através da microbiota, como o uso de probióticos (CASTANHEIRA et al., 2021).

O uso de contracepção hormonal por menos de cinco anos parece não aumentar o risco de câncer cervical. No entanto, mulheres que usaram anticoncepcional oral (ACO) por 5 a 9 anos tiveram 2,8 vezes mais chances de desenvolver câncer em relação às que nunca o utilizaram. Esse risco aumenta quando a exposição ao ACO é relatada pelo período de mais de dez anos, passando a ser quatro vezes maior (SMITH et al., 2003). A zona de transformação do colo do útero é altamente sensível aos estrogênios. Estudos experimentais *in vivo* demonstram que existe sinergismo entre longo tempo de exposição ao estrogênio e carcinogênese cervical (VILLIERS., 2003). De acordo com uma revisão sistemática, o uso de pílulas anticoncepcionais orais está associado ao risco de desenvolvimento de câncer cervical, especialmente para adenocarcinoma (ASTHANA et al., 2020; ZHANG et al., 2020).

Além destes fatores, a infecção por clamídia também pode estar associada a um maior risco de câncer de colo do útero (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020). Outro fator investigado é o álcool, que também mostrou estar associado à infecção pelo HPV, mas a principal justificativa até agora é à sua associação com sexo penetrativo inseguro (VELDHUIJZEN et al., 2010). O uso de preservativos e a circuncisão estão entre os fatores mais estudados associados à infecção pelo HPV em homens. Estudos mostraram que homens circuncidados têm menor risco de adquirir, transmitir e maior chance de eliminar a infecção pelo HPV

do que homens não circuncidados (VELDHUIJZEN et al., 2010; CASTELLSAGUÉ et al., 2003). Além disso, variantes não europeias do HPV16 têm sido consistentemente associadas a um aumento de até nove vezes no risco de câncer cervical ou lesões de alto grau em comparação com variantes europeias. Outros fatores ligados ao indivíduo que podem influenciar o risco incluem idade precoce na primeira relação sexual e múltiplos parceiros sexuais, coabitação precoce, paridade e idade jovem no primeiro parto, supressão e alteração do estado imunológico e influências hormonais (ZHANG et al., 2020; VELDHUIJZEN et al., 2010).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Discutir o progresso atual e futuro em relação às tecnologias desenvolvidas para a prevenção primária e secundária no tratamento para o câncer de colo uterino.

#### **3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Analisar o desenvolvimento das principais tecnologias e técnicas disponíveis para o tratamento do câncer cervical;
- Discorrer sobre o estado da vacinação no mundo e os principais obstáculos para uma difusão desejável.
- Apontar os maiores problemas acerca do rastreamento e tratamento do câncer de colo do útero, incluindo possíveis soluções
- Discutir sobre empregabilidade e novas possibilidades de estudos que possam ser usadas para a produção de novas gerações de vacinas e terapêuticas.

## 4 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa sistemática de literatura referindo-se ao quadro atual da prevenção do câncer cervical e seu potencial futuro utilizando as bases de dados eletrônicas PubMed, Google Scholar e Science Direct. Foram utilizadas como palavras chave: "HPV", "*Cervical cancer*", "*prevention*", "*prophylactic vaccines*", "*therapeutic vaccines*", "*Screening*", "*Knowledge*", "*Artificial Intelligence*". A busca foi feita com artigos no idioma inglês, com adequação em cada base de dados para melhores resultados na pesquisa. Os artigos encontrados que eram viáveis ao trabalho foram analisados e filtrados após leitura, sendo importados à biblioteca do software Zotero. Foram incluídos artigos entre os anos de 2018 e 2022, exceto trabalhos pioneiros e artigos necessários que melhor caracterizam as definições principais acerca do tema. Artigos de órgãos internacionais e nacionais de saúde também foram consultados e inclusos. Alguns artigos mais recentes de 2023 com informações atualizadas e relevantes para o estudo também se somam ao estudo. Teses, artigos duplicatas, dissertações, resumos publicados em eventos científicos e artigos que não abordassem o tema em estudo foram descartados. Após a leitura e aplicação dos critérios de seleção aceitos, restaram 74 artigos para uso neste trabalho de revisão.

## 5 RESULTADOS

Este estudo consistiu em uma revisão abrangente da literatura sobre a prevenção do câncer cervical, com o objetivo de reunir e analisar os principais trabalhos e pesquisas relacionados ao tema. Para isso, foram consultadas diversas fontes, incluindo artigos científicos, livros e teses. A pesquisa resultou na seleção de 74 resultados relevantes, incluindo artigos científicos, capítulos de livros e documentações de órgãos internacionais e nacionais de saúde, como a Organização Mundial da Saúde (WHO), a Organização Pan-Americana da Saúde (PAHO) e o Instituto Nacional do Câncer (INCA).

Dos artigos encontrados, 51 deles se concentraram em medidas de prevenção primária do câncer cervical, incluindo informações sobre vacinas contra o HPV atuais e seu status global, o potencial da vacinação com dose única e desenvolvimentos em vacinas profiláticas e terapêuticas contra o HPV. Outros 31 artigos discutiram a prevenção secundária, abordando o estado atual do rastreamento e tratamento de lesões pré-cancerosas, a aplicabilidade de métodos de rastreamento atualmente utilizados e avanços na tecnologia de inteligência artificial para prevenção, bem como novos tratamentos promissores e áreas de pesquisa. Além disso, 8 artigos examinaram o impacto do conhecimento sobre o câncer cervical entre a população em geral e profissionais de saúde. Alguns artigos abordavam mais de um tema ao mesmo tempo, então foram somados em mais de uma categoria.

## 6 DISCUSSÃO

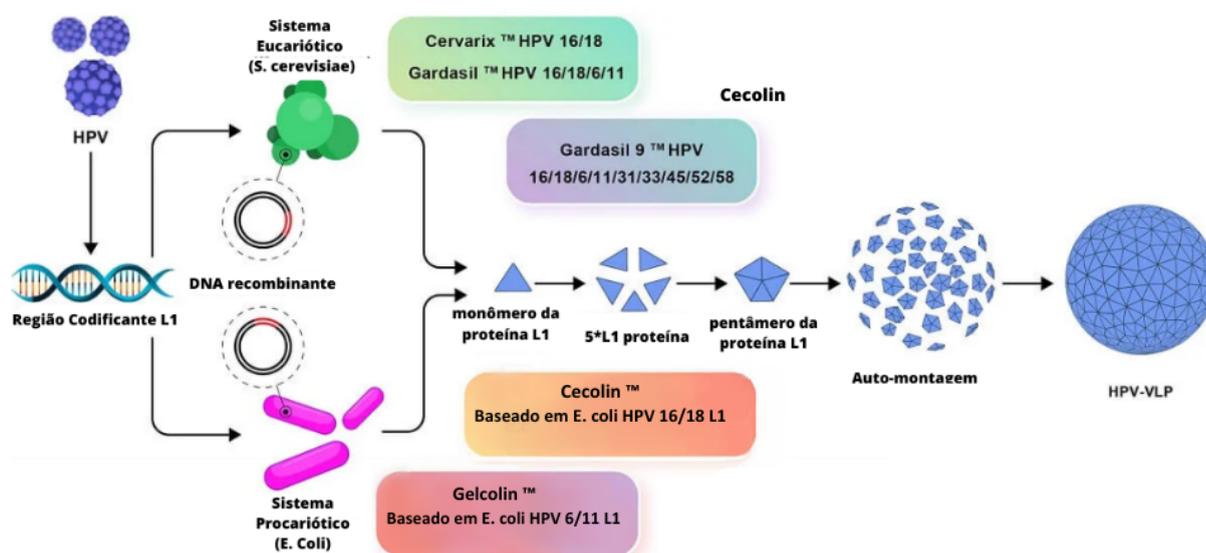
### 6.1 PREVENÇÃO PRIMÁRIA

#### 6.1.1 Contexto Atual Da Eficácia e Distribuição Vacinal

Após décadas de pesquisa, avanços no campo de estudo sobre PVs foram realizados, como o desenvolvimento de vacinas profiláticas contra vários tipos de HPV de alto e baixo risco, graças à capacidade da proteína L1 de se auto-montar em VLPs (vírus-like particles) altamente imunogênicas (Figura 8) (AKSOY et al., 2017). As limitações para a produção de partículas virais infecciosas do HPV era um processo muito complicado, os métodos *in vitro* eram exigentes, demorados e pouco efetivos na produção de vírions. Mas essas dificuldades foram parcialmente superadas através do uso de VLPs e pseudovirions que portavam plasmídeos repórteres (HORVATH et al., 2010). A otimização do códon dos genes do capsídeo e o desenvolvimento de linhagens celulares para empacotamento das partículas permitiram a produção em larga escala de pseudovirions e quasivirions, sendo esses mais parecidos com os HPVs (HORVATH et al., 2010). Atualmente, acredita-se que a proteção contra a infecção pelo HPV ocorre por meio do impedimento da ligação do vírus às células epiteliais, mediada por anticorpos

(QUANG et al., 2022). Desde 2006, está disponível comercialmente no mundo a vacinação contra os principais tipos de HPV que causam o câncer cervical, representando um importante avanço na prevenção da doença (BUSKWOFIE et al., 2020).

**Figura 8** – Produção das vacinas profiláticas baseadas em L1. A partir do gene codificante L1 é produzido partículas semelhantes a vírus do HPV, através de sistemas eucarióticos ou procarióticos. Algumas vacinas atualmente disponíveis que utilizam esse mecanismo incluem a Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, Cecolin e Gelcolin.



Fonte: Adaptado de Yousefi et al., 2022

Como descrito pela Organização Pan-Americana da Saúde (PAHO, 2010), nos estágios de produção das vacinas do HPV, foi necessário encontrar um *endpoint* lógico e ético para avaliar a eficácia da vacina. Esperar que ocorressem casos de câncer após décadas nos testes clínicos seria inviável e antiético, foi decidido então que a prevenção das lesões pré-cancerígenas NIC2+ seria a melhor escolha, já que sugere fortemente a ocorrência do câncer cervical. Os dados de acompanhamento dos principais estudos sugerem que a proteção não diminui ao longo do tempo e que as vacinas podem ser eficazes por um período mais longo. Além disso, é destacado que a segurança das vacinas é avaliada tanto em ensaios clínicos quanto em relatórios de vigilância pós-comercialização do público.

A eficácia das vacinas foi comprovada em vários estudos. Rahangdale (2022) mostra que em um estudo iniciado em 2008 na Inglaterra, houve uma redução de 97% para NIC3 e 34% para câncer em meninas de 12 a 13 anos. Outro estudo demonstrou que o impacto da vacinação culminou em uma redução significativa para o risco de câncer cervical na Suécia, entre 2006 e 2017, no acompanhamento de 1.672.983 mulheres em um estudo multicorte. Entre as vacinadas, apenas 19 foram diagnosticadas com câncer de colo uterino em contraste com 538 não vacinadas. Uma revisão sistemática e metanálise recente envolvendo 60 milhões de indivíduos descobriu que a prevalência de HPV16 e 18 diminuiu em 83% em meninas de 13 a 19 anos, e em 66% em mulheres de 20 a 24 anos, após 5 a 8 anos da vacinação. Além disso, a prevalência de outros tipos de HPV e verrugas anogenitais também diminuíram significativamente em vários grupos etários de mulheres. Houve também uma diminuição significativa na NIC2+ em meninas de 15 a 19 anos e mulheres de 20 a 24 anos (BHATLA et al., 2018). Outra revisão sistemática utilizou-se de três diferentes vacinas, a monovalente, a bivalente e a quadrivalente. A vacina bivalente mostrou maior proteção contra NIC3+ em comparação com a quadrivalente. Mulheres que foram negativas para qualquer HPV de alto risco aparentavam receber uma proteção maior. Mulheres que eram negativas para os HPV16 e 18 na inscrição tiveram resultados diferentes conforme a idade, o número necessário para tratar (NNT) de mulheres de 15 a 25 anos foi de 73 para prevenir qualquer lesão cancerosa, enquanto mulheres com mais de 25 anos o NNT foi de 322. Em relação aos desfechos adversos e mortes, não obtiveram nenhuma estatística significativa desses eventos associada à vacinação. Foi concluído que os benefícios da vacinação superam os danos potenciais (GARZONE et al., 2019).

Dados de custo-efetividade da França indicam que a vacinação até a idade de 40 anos poderia evitar 34% do câncer cervical invasivo (RAHANGDALE et al., 2022). A vacinação para jovens é mais eficiente, sendo significativa na prevenção do câncer relacionado ao HPV. Devido a isso, a vacina contra o HPV é recomendada para rotina de vacinação em crianças e adolescentes. A recomendação de idade varia entre os países, com vacinação de recuperação até os

26 anos para aqueles que não foram vacinados. Além disso, a vacina é recomendada para homens com sistemas imunológicos comprometidos, transexuais ou que se identificam como gays ou bissexuais até os 26 anos, se não vacinados anteriormente (KITUR et al., 2022; BUSKWOFIE et al., 2020; PETROSKY et al., 2015). Alguns especialistas têm proposto a extensão da vacinação para mulheres com até 30 anos ou mesmo 45-50 anos. Estudos subsequentes têm sugerido que benefícios semelhantes ou maiores podem ser alcançados se a vacinação for estendida para meninas e meninos mais velhos (SUNDSTROM E ELFSTRÖM, 2020). Há também evidências de que a vacinação contribua para a proteção de pessoas não vacinadas através da imunidade de rebanho (WHO, 2020). No entanto, as vacinas para o HPV não fornecem proteção para indivíduos com infecções existentes ou estáveis (OLUSOLA et al., 2019).

As vacinas profiláticas contra o HPV são altamente eficazes para prevenir o câncer de colo do útero (CCU) (OLUSOLA et al., 2019). Atualmente, existem seis vacinas disponíveis: três bivalentes (Cervarix, Cecolin e Walrinvax), duas quadrivalentes (GARDASIL e Cervavax) e uma nonavalente (GARDASIL9). A vacina bivalente e quadrivalente visam o HPV-16 e HPV-18, responsáveis por 70% dos cânceres cervicais em todo o mundo, enquanto a vacina nonavalente inclui sete genótipos de HPV de alto risco, sendo eles os HPV-16/18/31/33/45/52/58 (BURGER et al., 2021; LUCIANI et al., 2018; LLAVE et al., 2022; CHU et al., 2023). Além disso, as vacinas quadrivalente e nonavalente também protegem contra o HPV6 e o HPV11, responsáveis por cerca de 90% das verrugas genitais (BURGER et al., 2021; WANG et al., 2020). De acordo com Rahangdale et al. (2022), a vacina quadrivalente contra o HPV pode prevenir 72% dos cânceres cervicais, enquanto a introdução da vacina nonavalente pode evitar um adicional de 15%.

A vacina 9vHPV foi desenvolvida como uma medida preventiva contra o HPV, que está associado a vários tipos de câncer. Estudos mostraram que a vacina é altamente eficaz na prevenção de anormalidades cervicais e procedimentos terapêuticos relacionados aos tipos de HPV cobertos pela vacina, reduzindo o risco em até 97,8% em comparação com mulheres não vacinadas (GIULIANO et al., 2019). Recomendada pelo Comitê Consultivo sobre Práticas de

Imunização em 2015, a vacina 9vHPV mostrou aumento de 90% na taxa estimada geral de prevenção no câncer cervical e até 80% em lesões cervicais pré-cancerígenas dos cânceres em comparação com a vacina quadrivalente (PETROSKY et al., 2015; OU E YOUNGSTEDT, 2022; MARIANI et al., 2017). Além disso, a vacina nonavalente também previne subtipos adicionais de HPV que representam 19% de prevenção adicional (RAHANGDALE et al., 2022). Programas de vacinação que cobrem os sete tipos de HPV mais comuns podem prevenir cerca de 87% dos casos de câncer de colo do útero em todo o mundo (SHRESTHA et al., 2018).

A vacina bivalente Cecolin, está disponível na China desde 2020, é uma vacina produzida em *E. coli*, portanto, possui características de cultivo barato, altos níveis de expressão, curto tempo de resposta e fácil aumento de escala se a proteína puder ser corretamente dobrada automaticamente. Ela não apresenta superioridade na proteção em relação ao esquema de 3 doses de outras vacinas e não há registro de reação cruzada para outros tipos de HPV não vacinais. Sua principal vantagem consiste no seu preço, o custo de três doses é menor do que o custo de três doses das vacinas Gardasil e Cervarix (AKHATOVA et al., 2022; QIAO et al., 2020).

De acordo com uma meta-análise de Smith et al. (2007), a vacina tem o potencial de prevenir mais de dois terços dos casos de ICC e metade dos casos de HSIL em todo o mundo. A proteção cruzada contra outros tipos de HPVs de alto risco não visados pela vacina pode aumentar ainda mais essas proporções. Segundo o estudo de Burger et al. (2021), a vacina bivalente demonstrou maior proteção cruzada do que a quadrivalente, principalmente contra os genótipos HPV31, HPV33 e HPV45. Devido à proteção cruzada, a vacina bivalente seria considerada uma vacina de alto valor para muitos países elegíveis para a Gavi.

De acordo com Rahangdale et al. (2022), a cobertura global para a primeira dose é de aproximadamente 18% e de 13% para a conclusão da série de vacinação. As vacinas profiláticas contra o HPV têm sido eficazes na redução das infecções por HPV, verrugas genitais e doenças anogenitais associadas ao HPV de

alto grau, graças à sua alta imunogenicidade vacinal e à indução de anticorpos neutralizantes. Após a vacinação, praticamente todos os indivíduos soroconvertem e geram anticorpos neutralizantes em títulos elevados que persistem por mais de 10 anos (QUANG et al., 2022). O esquema inicial de vacinação incluía três doses da vacina, no entanto, foi revisada a evidência sobre os efeitos de esquemas de duas doses em comparação com três doses para a vacina contra o HPV. O estudo concluiu que um esquema de duas doses fornece resultados imunológicos satisfatórios em meninas adolescentes. Até fevereiro de 2017, 23 países de baixa e média renda e 25 países de alta renda adotaram um esquema de vacinação contra o HPV de duas doses (D'ADDARIO et al., 2017). A previsão da proteção da vacina contra o HPV16 e 18 é de que ela ocorra por pelo menos 50 anos após a primeira dose, o que sugere que uma dose de reforço subsequente pode não ser necessária para mulheres que receberam a vacina no início da adolescência (SCHWARZ et al., 2019). Sundström e Elfström (2020) apontam que estimar a eficácia de dose única de vacina para crianças é um dos principais focos de pesquisas futuras, já que isso poderia aliviar os problemas potenciais de escassez de vacinas.

O Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE) da OMS avaliou as evidências de que os esquemas de dose única fornecem eficácia comparável ao de 2 ou 3 doses. Essa revisão da SAGE concluiu que uma dose única da vacina contra o HPV oferece proteção sólida contra o câncer cervical e recomendou o uso da vacinação de dose única contra o HPV em meninas jovens com menos de 20 anos de idade (WHO, 2022; QUANG et al., 2022). Apesar dos resultados promissores, foi constatado que a vacinação em dose única contra o HPV induz títulos de anticorpos neutralizantes significativamente mais baixos do que duas ou três doses. Embora seja possível que uma única dose da vacina contra o HPV possa induzir, mesmo que baixos, títulos de anticorpos suficientes para bloquear a entrada do vírus nas células. Tem sido proposto que as funções de anticorpos não neutralizantes também possam desempenhar um papel na prevenção da infecção pelo HPV (QUANG et al., 2022). Foi mostrado que essa dosagem conseguiu proteger contra a infecção por 7 anos com estabilidade, o que mostra que esse esquema vacinal pode ser suficiente (KREIMER et al., 2018). Além disso, a estrutura VLP do HPV é altamente imunogênica, e essa resposta se mantém mesmo

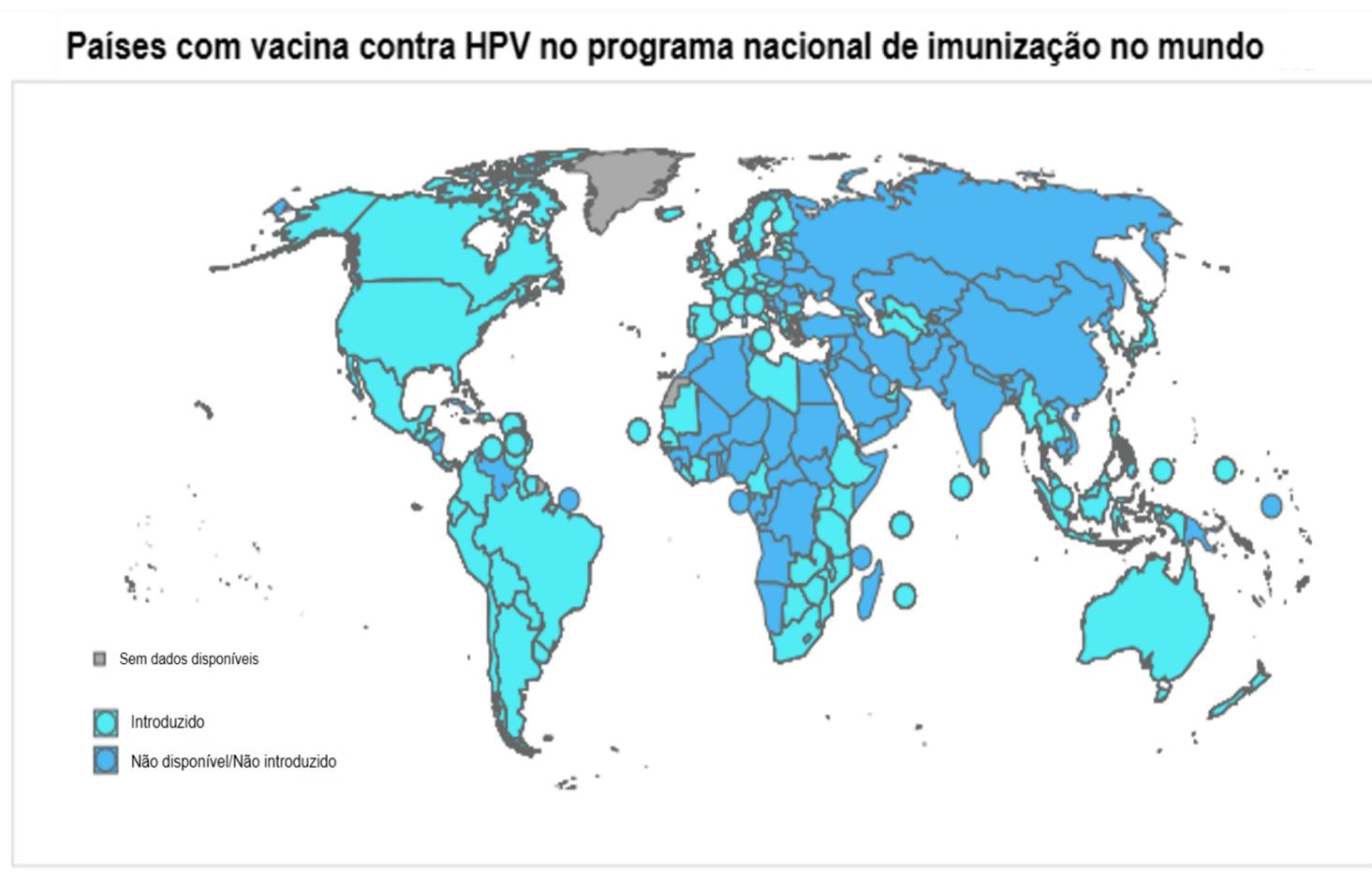
que seja administrada sem utilização de adjuvantes, como evidenciado por títulos de anticorpos semelhantes entre adultos que receberam a vacina VLP HPV16 com ou sem adjuvante, o que pode favorecer uma resposta robusta mesmo com a utilização de uma única dose (QUANG et al., 2022).

Isso pode ter um impacto global significativo no câncer de colo do útero, melhorando o acesso à vacina em ambientes com poucos recursos (QUANG et al., 2022). As vantagens oferecidas incluem distribuição simplificada, economia de custos e maior aceitabilidade (MARKOWITZ et al., 2020). Se os países adotarem a nova recomendação de dose única para a vacinação contra o HPV, poderão superar barreiras relacionadas ao custo e acesso à vacinação. Além disso, mudanças na formulação de vacinas para limitar a necessidade de refrigeração e co-formulação com outras vacinas aumentarão o acesso (RAHANGDALE et al., 2022).

Muitos países no mundo não possuem no programa de vacinação a vacina contra o HPV e a cobertura também varia significativamente, podendo ter programas mais limitados ou nenhum programa (Figura 9) (WHO, 2020). A Gavi (Global Alliance for Vaccines and Immunization), uma das maiores organizações que tratam da distribuição de vacinas em países em desenvolvimento, forneceu apoio a mais de 20 países elegíveis para projetos de demonstração de vacinas contra HPV entre 2013 e 2016, cobrindo todo o custo das vacinas e consumíveis de injeção e financiando parcialmente a entrega. No entanto, esses projetos restringiram-se a projetos de demonstração até que os países acumulassem experiência na entrega da vacina a jovens adolescentes (GALLAGHER et al., 2018).

Para facilitar a logística de entrega das vacinas, algumas estratégias incluem vacinar coortes plurianuais maiores com campanhas menos frequentes, aumentando tempo entre uma dose e outra (GALLAGHER et al., 2018), e administrar vacinas contra HPV ao mesmo tempo que outras imunizações ou intervenções de saúde que são recomendadas para adolescentes. Além disso, pelo menos três estudos mostraram que a co-administração de vacina contra HPV e outras vacinas é segura (PAHO, 2010).

**Figura 9** – Cobertura da vacinação para HPV. Países que introduziram ou não a vacina contra o HPV em seus programas nacionais de imunização.



Fonte: [HPV INFORMATION CENTRE \(hpvcentre.net\)](http://hpvcentre.net)

### 6.1.2 Dificuldades E Limitações Na Distribuição Das Vacinas

Algumas das dificuldades para uma expansão eficaz da vacinação contra o HPV incluem problemas relacionados à fabricação, fornecimento e entrega de vacinas (CANFELL, 2019). Para contornar essas barreiras e melhorar a cobertura, algumas estratégias incluem aumento da disponibilidade de vacinas de baixo custo, entrega localizada na escola, esquemas de vacinação de dose única e desenvolvimento de vacinas que não precisam de refrigeração (RAHANGDALE et al., 2022). A vacinação de adolescentes contra o HPV fora do ambiente escolar

dificulta a meta de erradicação do câncer de colo do útero na próxima década (PRIMO et al., 2021). Devido a isso, estratégias de distribuição na escola para alcançar as alunas são as estratégias predominantes escolhidas para atingir alta cobertura. Os custos de transporte e diárias para os profissionais de saúde e supervisores viajarem para as escolas são as maiores proporções dos custos de entrega (GALLAGHER et al., 2018). A experiência com a entrega rotineira e não relacionada à campanha em escala nacional é limitada e precisa ser expandida. Projetos demonstrativos na Índia mostraram que a vacinação contra HPV é aceitável e viável em áreas com menos recursos e que é possível atingir uma alta cobertura (PAHO, 2010).

A concorrência limitada no mercado atual pode estar mantendo os preços de aquisição de vacinas altos (GALLAGHER et al., 2018). O custo das vacinas contra o papilomavírus humano as torna inacessíveis para muitos países de baixa e média renda (LMICs) e desproporcionalmente acessíveis a países de alta renda. No entanto, os esforços da Gavi, da OMS e de outras organizações para fornecer as vacinas a custos dramaticamente mais baixos aumentaram o acesso aos LMICs (RAHANGDALE et al., 2022). Todos os países latino-americanos usam esse mecanismo para adquirir vacinas contra o HPV, exceto México e Brasil, por possuírem seus mecanismos nacionais de aquisição (LUCIANI et al., 2018). Estudos mostram que a vacinação de meninas contra o HPV pode ser custo-efetiva sob várias suposições sobre o preço da vacina, custos associados ao programa, incidência de câncer de colo do útero na população, cobertura que pode ser alcançada, eficácia da vacina e duração da imunidade (PAHO, 2010).

### 6.1.3 Vacinas Profiláticas De Segunda Geração

Desde a introdução das vacinas contra o HPV, um grande impacto global em relação à prevenção do câncer de colo do útero foi alcançado. No entanto, ainda existem muitos desafios a serem superados. A primeira vacina nonavalente, que pode ser considerada da nova geração, já está disponível comercialmente. Mas

esse foi apenas o primeiro passo (TYLER et al., 2014). As novas vacinas precisarão abordar muitas, senão todas, as questões associadas às vacinas atuais ao mesmo tempo que mantêm sua eficácia contra os tipos 16 e 18 do HPV. Essa próxima geração de vacinas vem para superar as limitações das vacinas VLP, as quais são a baixa estabilidade térmica, o custo, forma de administração invasiva, cobertura limitada de tipos de HPV não vacinais e falta de eficácia terapêutica (POUYANFARD E MÜLLER, 2017).

As vacinas profiláticas contra o HPV parecem ser a melhor escolha para prevenir o aparecimento da CCU (OLUSOLA et al., 2019). Em 2022, o *Serum Institute of India* anunciou o desenvolvimento da Cervavac, uma vacina profilática quadrivalente contra o papilomavírus humano. Atualmente a OMS já lista essa como uma vacina disponível, mas os dados indicam que ela estará disponível na Índia em 2023 e para exportação apenas em 2024. Essa vacina protege contra os mesmos sorotipos que a quadrivalente anterior, entretanto, seu preço é dez vezes menor do que as vacinas anteriores. O que a torna uma opção mais acessível, ao poder ser produzido localmente em grandes escala, fornecendo assim maior cobertura à população (BURNEY & ZAFAR, 2023; THE LANCETY ONCOLOGY, 2022).

Dentre as vacinas disponíveis comercialmente, 5 possuem seu sistema de expressão de VLPs baseado em organismos eucarióticos, apenas a Cecolin utiliza *E. coli* como sistema de expressão, e provou ser segura e eficaz. A expressão de proteínas recombinantes nesse sistema tem se mostrado eficiente e versátil. Uma vacina de segunda geração nonavalente produzida por *E. coli* está em fase de desenvolvimento e apresentou bons resultados de imunogenicidade e segurança. Contendo os mesmos antígenos VLP tipo 16 e 18 L1 do HPV com doses aumentadas que o Cecolin e mais 7 tipos adicionais, essa vacina tem o potencial de prevenir mais de 90% lesões de alto grau (CHU et al., 2023).

Atualmente a China tem um ensaio clínico para uma vacina profilática 11-valente contra o câncer cervical, esta vacina está em andamento e está atualmente na fase 3 (RAHANGDALE et al., 2022). Além disso, em 2021, haviam cerca de 32 tipos de vacinas chinesas em avaliação clínica, sendo que 10 estavam

em ensaios clínicos de fase 3. Dentre essas vacinas incluem vacinas bivalentes contra os principais tipos de alto risco, trivalente direcionada aos HPV16/18/58, quadrivalente direcionada aos HPV16/18/52/58, vacina 9-valente, vacina 11-valente e vacina 14-valente. A prioridade é incluir os tipos HPV16, 52, 58 e 18 para o desenvolvimento de vacinas multivalentes, a adição do HPV52 e 58 aumenta em 20% a proteção contra NIC2+ (LI et al., 2022).

Além das vacinas convencionais, vacinas profiláticas de segunda geração baseadas em L2 também podem ser uma alternativa. Existem vários testes de vacinas de próxima geração utilizando L2 para desenvolver resposta antigênica. Essas vacinas, mediante mudanças em suas formulações, podem não exigir refrigeração e também podem permitir proteção cruzada sobre vários genótipos (RAHANGDALE et al., 2022). Em relação ao L1, essa proteína apresenta menor imunogenicidade. No entanto, a utilização de adjuvantes proporciona imunidade duradoura em modelos animais. Outros estudos também indicam que baixos títulos podem ser suficientes para a neutralização (WANG et al., 2020).

Uma variedade de estratégias tem sido aplicada para provocar respostas imunes mais robustas (WANG et al., 2020). Uma vacina promissora foca no N-terminal conservado da proteína L2 utilizando um concatenador de epítomos da proteína L2 de quatro diferentes tipos de HPV. Nessa vacina foi utilizado como vetor o Adenovírus, que não possui habilidade de replicação, é seguro, consegue gerar boas respostas imunes antígeno-específicas e possui boa capacidade de fabricação. Os resultados da vacina mostraram bom potencial de fabricação e respostas imunes humorais amplamente reativas cruzadas sem utilização de adjuvante (VUJADINOVIC et al., 2018). Como abordagem para desenvolver uma candidata a vacina mucosa administrada por via oral, Yoon et al. geraram *Lactobacillus casei* recombinante (*L. casei*) com a região N-terminal L2 do HPV16, que induziu anticorpos neutralizantes capazes de proteger camundongos (HUBER et al., 2021). Outra abordagem para melhorar as respostas elevadas em L2 é a ligação com agentes imunoestimulatórios, com interações nos epítomos do linfócito T citotóxico específico (CTL) específico de E7 (HUBER et al., 2021). Outra vacina de DNA tem estudado a ligação das proteínas iniciais E6 e E7, bem como L2, à calreticulina

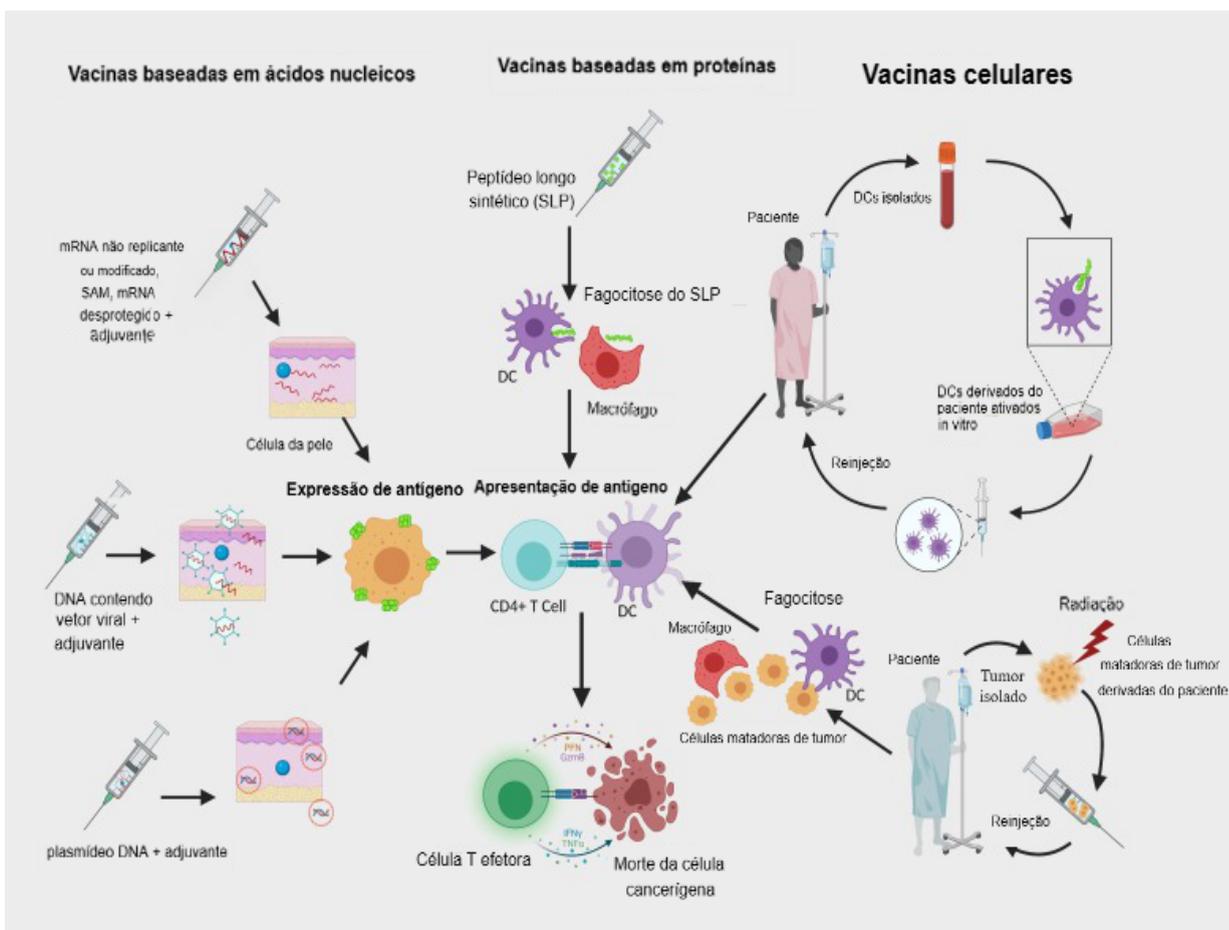
(CRT). Procedimentos de preparações conseguiram resistir a altas temperaturas de até 70 °C por um mês sem comprometimento da antigenicidade, uma vantagem competitiva sobre as vacinas licenciadas contra o HPV (HUBER et al., 2021).

#### 6.1.4 Vacinas Terapêuticas

Diferente das vacinas profiláticas, as vacinas terapêuticas possuem como principal mecanismo a estimulação da imunidade mediada por células e eliminar as células infectadas ao invés de neutralizar os anticorpos (Figura 10). Esse potencial de tratar as lesões pré-cancerosas e persistentes após a infecção levantou o crescente interesse na produção desse tipo de vacina, já que a vacina profilática só possui benefícios em casos onde o indivíduo não havia entrado em contato com o vírus ainda (WANG et al., 2020). Além disso, a implementação de programas de vacinação em países de baixa e média renda é dificultada pelos altos custos das vacinas. Em 2016, apenas 8% desses países haviam adotado a vacina contra o HPV, enquanto 71% dos países de alta renda já haviam feito isso.

A necessidade de manter a vacina refrigerada também dificulta sua distribuição em larga escala em países em desenvolvimento. As vacinas multivalentes contra o HPV são complexas e caras para fornecer proteção contra vários tipos do vírus. No entanto, as vacinas terapêuticas surgem como um potencial para a superação desses desafios, com expectativa de ser uma vacina com espectro de proteção mais amplo, formulação mais simples, produção mais barata, redução da dosagem e/ou administração sem agulhas. Além disso, elas podem reduzir os custos de armazenamento e distribuição ao oferecer independência da cadeia de frio e possibilitar uma abordagem combinada profilática e terapêutica (WANG et al., 2020; HUBER et al., 2021).

**Figura 10** – Vacinas terapêuticas contra o câncer. Modo de funcionamento de alguns exemplos de vacinas terapêuticas baseadas em ácidos nucleicos, podendo ser mRNA, DNA contendo vetor viral ou com plasmídeo de DNA; proteínas, utilizando peptídeo longo sintético; e celulares, com reinjeção dos DCs ou células matadoras de tumor.



Fonte: Adaptado de Sobhani et al. (2022)

#### 6.1.4.1 Vacinas terapêuticas usando L2

A proteína L2 é fundamental na infecção pelo vírus do HPV, pois está presente em várias etapas do ciclo de replicação. Ela é responsável pela entrada do vírus na célula hospedeira, integração do DNA através do tráfico vesicular e escape endossômico, transporte nuclear do L2 em direção ao núcleo, regulação de genes virais, transcrição inicial do gene viral, morfogênese e

montagem do capsídeo viral. Por estar envolvida em tantos processos precoces, a proteína L2 pode ser um alvo perfeito para vacinas terapêuticas, além de seu envolvimento com respostas profiláticas. Isso porque o término desses processos poderia evitar a persistência e progressão da infecção pelo HPV. Apesar de ainda serem os principais alvos, alguns estudos com vacinas terapêuticas contra as proteínas E6 e E7 não obtiveram bons resultados em termos de respostas imunológicas de longo prazo. Por isso, a proteína de capsídeo L2 pode ser uma opção interessante para pesquisas nesse sentido (GARDELLA et al., 2022).

Múltiplas abordagens têm sido empregadas para gerar possíveis novas vacinas contra o HPV utilizando L2. Os resultados promissores incluem amplitude de proteção, imunidade durável, imunogenicidade após dosagem reduzida, sucesso na regressão de lesões e termoestabilidade (HUBER et al., 2021). Em um estudo realizado por Gardella et al. (2022), foi mostrado que a fusão da L2 com proteínas virais precoces (particularmente E6 e E7) pode promover a incitação de uma resposta imunológica terapêutica. O estudo mostrou que os projetos experimentais visam combinar o peptídeo L2 conjugado com tioredoxina ou concatenadores da proteína L2 fundidos a uma proteína autoadjuvante para aumentar a imunogenicidade. As abordagens testadas demonstraram imunogenicidade dos peptídeos L2. A tecnologia da vacina terapêutica é baseada em dois pontos principais: induzir uma resposta de células T contra as proteínas virais L2, E6, E7 e mais recentemente E5 e promover a regressão da lesão e permitindo que a resposta imunológica identifique o local da infecção pelo HPV (CORDEIRO et al., 2018). Durante os estudos de Fase I/II, houve regressão das lesões e resolução dos sintomas, com forte resposta das células T CD4+ e CD8+ produzindo a depuração do vírus, enquanto nos não respondedores a prevalência foi de células T-Reg (GARDELLA et al., 2022).

#### 6.1.4.2 Vacinas vivas a base de vetores

Vacinas vetoriais vivas são compostas por vetores bacterianos ou

virais recombinantes capazes de se replicar dentro das células hospedeiras para disseminar antígenos. Esses vetores podem apresentar o antígeno através das vias de classe I e classe II do complexo de histocompatibilidade maior (MHC), estimulando as células T citotóxicas CD8<sup>+</sup> e as células T auxiliares CD4<sup>+</sup>, respectivamente. Isso resulta em altos níveis de imunogenicidade (CHABEDA et al., 2018). Embora as vacinas vetoriais vivas apresentem vantagens significativas na indução de respostas imunes contra o HPV, elas também enfrentam desafios. Um desses desafios é a geração de anticorpos neutralizantes (nAbs) contra vírus e bactérias pré-existentes. Isso pode limitar o uso desses vetores, pois o sistema imunológico do hospedeiro pode reconhecer e atacar o vetor viral ou bacteriano antes que ele possa entregar o antígeno do HPV às células hospedeiras. Como resultado, a eficácia da vacina pode ser comprometida e a possibilidade de terapia repetida pode ser restringida. Portanto, é importante considerar esses desafios ao desenvolver e implementar vacinas vetoriais vivas contra o HPV (WANG et al., 2020).

#### 6.1.4.3 Vacinas com vetores bacterianos

O uso de bactérias como vetores para entregar antígenos heterólogos é uma abordagem eficaz para o desenvolvimento de novas vacinas. Embora haja preocupações com segurança e eficácia que limitaram a fabricação de novas vacinas, vários vetores bacterianos, incluindo *Listeria monocytogenes* (Lm), *Lactobacillus casei* (*L. casei*), *Lactobacillus lactis* e *Salmonella*, tem sido testados em ensaios clínicos, como mostra no trabalho de Schoen et al. (WANG et al., 2020). Os vetores bacterianos têm várias vantagens em comparação com outras vacinas. Eles podem induzir respostas imunes inatas e adaptativas a patógenos e aumentar a resposta imune específica contra antígenos alvo usando bactérias atenuadas. Além disso, o uso de vetores bacterianos pode simplificar a purificação do antígeno alvo, tornando a produção e administração em larga escala mais fáceis e econômicas (WANG et al., 2020).

Um desses vetores que vem sendo muito utilizado é a *Lm*, que é considerada um vetor promissor por ter capacidade de infectar macrófagos sem ser capturada por fagocitose e de direcionar o processamento de antígenos através das vias MHC I e MHC II; além de conseguir evitar a lise fagossômica através da secreção de listeriolisina O (LLO). O interesse para o desenvolvimento de vacinas com *Lm* é também devido a sua capacidade de atuar como um adjuvante natural (CHABEDA et al., 2018). Um das vacinas sendo produzidas utilizando esse microorganismo como vetor é a Axalimogen filolisbac (ADXS11-001), utilizando a bactéria atenuada que secreta a proteína de fusão antígeno-adjuvante *Lm*-LLO-E7 visando tumores associados ao HPV (GALICIA-CARMONA et al., 2021, WANG et al., 2020). Outro trabalho envolveu a otimização do uso de códons em vacinas baseadas em vetores LM, usando a vacina LM4 $\Delta$ hly::E7-1. Com resultados positivos, esse estudo pode ser uma base importante na construção de vacinas bacterianas vivas que visam a geração de respostas eficazes de células T (DUAN et al., 2021). Um ensaio clínico de fase I de uma vacina baseada em E7 chamada *Lm*-LLO-E7 em pacientes com câncer cervical metastático ou avançado, mostrou um aumento nas células T IFN $\gamma$ + específicas de E7 e redução no tamanho do tumor (CHABEDA et al., 2018).

A vacina oral de vetor bacteriano *L. casei* que expressa a proteína E7 do HPV16 foi testada para NIC3 causadas por HPV16. Os autores descobriram que a vacina poderia provocar imunidade mucosa específica de E7 nas lesões cervicais uterinas, com um rebaixamento patológico para NIC2 em 70% das pacientes que tomaram as doses otimizadas (WANG et al., 2020). Além disso, a administração oral de uma vacina vetorial bacteriana GLBL101c de *L. casei* foi testada em um ensaio clínico e demonstrou efeitos na regressão do NIC3. Nenhum efeito colateral adverso foi experimentado por nenhum paciente e este estudo foi o primeiro relato de uma vacina terapêutica contra o HPV a induzir imunidade mucosa antineoplásica (CHABEDA et al., 2018; KOMATSU et al., 2018). Um estudo posterior foi realizado e trouxe dados mais otimistas ainda, os quais um novo agente *L. casei* com expressão endógena de E7 (IGMKK16E7) demonstrou indução 4 vezes maior de células produtoras de IFN $\gamma$  mucosal específicas para E7 em comparação com a

anterior (KOMATSU et al., 2018).

#### 6.1.4.4 Vacinas com vetores virais

Vetores virais têm sido amplamente estudados como uma ferramenta promissora para o desenvolvimento de vacinas. Devido à sua alta eficiência de infecção e expressão de antígenos de vacinas, eles têm sido extensivamente testados como uma plataforma para a entrega de antígenos (GHANAAT et al., 2021). Um dos principais benefícios dos vetores virais é a sua capacidade de transduzir informações genéticas no hospedeiro para replicação dos vírus. Um dos vírus mais usados é o Adenovírus, que possui estratégias que são utilizadas para aumentar a segurança como a deleção da região E1, que é essencial para o início da replicação do vírus. A substituição desta região por um gene estranho resulta em virions defeituosos de replicação que têm baixo risco de oncogênese insercional para uso humano. Outra estratégia é a supressão das regiões E2, E3 e E4, aumentando a capacidade de inserção de transgenes. Isso permite que múltiplos transgenes, como o antígeno alvo e outros genes que aumentam a resposta à vacinação, sejam inseridos nos vetores virais recombinantes. A utilização de vetores virais tem demonstrado induzir respostas imunes robustas associadas a citocinas pró-inflamatórias e à imunidade inata e adaptativa. Isso sugere que os vetores virais podem ser uma ferramenta eficaz para o desenvolvimento de vacinas (WANG et al., 2020).

O adenovírus, um vírus de DNA não envelopado e de fita dupla, representa uma das plataformas de vacinas mais promissoras usadas para terapia gênica e vetores de vacinas. Devido à sua forte imunogenicidade, alta capacidade de empacotamento de DNA estranho, segurança e capacidade de infectar uma infinidade de células, os adenovírus têm chamado a atenção dos pesquisadores. Vetores de adenovírus têm sido usados para diferentes fins, incluindo como agentes oncolíticos para matar células cancerígenas, portadores de RNAs de interferência para bloquear a expressão de oncoproteínas, vacinas para provocar respostas

imunes, especialmente em linfócitos T citotóxicos (CTLs) e veículos de terapia gênica para restaurar a função p53 e Rb (GHANAAT et al., 2021; WANG et al., 2020).

O adenovírus é presente em humanos e muitos adultos têm altos títulos de anticorpos para adenovírus tipo 5 (Ad5). Isso pode representar um desafio para o uso de vetores de Ad5 em vacinas e terapia gênica. No entanto, pesquisadores têm explorado o uso de sorotipos de Ad animais ou humanos raros, como Ad26 e Ad35, para superar a imunidade antivectorial específica do tipo. Como no trabalho de Khan et al., (2017) que desenvolveram vacinas vectoriais baseadas em Ad26 e Ad35 que consistiam em proteínas de fusão do HPV E2, E6 e E7 para doenças relacionadas ao HPV16 e HPV18. Eles encontraram uma eficácia terapêutica considerável em modelos de camundongo, indicando que os vetores de vacina desenvolvidos formam uma candidata vacina terapêutica promissora para imunoterapia ativa (WANG et al., 2020).

Um estudo mostrou que vetores virais recombinantes modificados do vírus vaccinia Ankara (MVA) expressando as proteínas E6 ou E7 do HPV16 ou 18 mostraram respostas positivas em pacientes com câncer cervical avançado. Além disso, uma vacina baseada no HPV16 E2 (MVA E2) demonstrou ter 90% de eficácia no tratamento de lesões intraepiteliais anogenitais induzidas pelo HPV em homens e mulheres. A vacinação com E2 pode suprimir a atividade de E6 e E7 no hospedeiro infectado, reduzindo a capacidade de transformação das células infectadas e a sobrevivência das células tumorais do HPV. Outro vetor MVA - TG4001, baseado no HPV-16 E6/E7 e IL-2 também mostrou resultados positivos em pacientes com NIC 2/3 (CHABEDA et al., 2018). Um estudo conduzido por Peng et al., (2021) investigou a segurança e eficácia de uma vacinação de DNA direcionada ao HPV16 E7 seguida por um vírus vaccinia recombinante expressando proteínas de fusão E6-E7 do HPV16/18 (TA-HPV) para NIC2/3. Os resultados mostraram que a vacinação foi segura e metade dos pacientes eliminou suas lesões.

#### 6.1.4.5 Vacina de DNA

As vacinas baseadas em DNA são um método atraente de imunoterapia para o tratamento do câncer devido às suas vantagens, como simplicidade, estabilidade e imunoterapia eficaz específica para antígenos-alvo. Essas vacinas são baseadas em plasmídeos bacterianos que codificam antígenos dirigidos por promotores eucarióticos de alta eficiência. As vacinas devem entrar no núcleo, preferencialmente de células dendríticas, após a injeção para induzir a expressão de antígenos que são entregues por moléculas de MHC classe I para ativar o sistema imunológico (MO et al., 2022). Ao contrário das vacinas baseadas em vetores vivos, as vacinas de DNA são relativamente seguras e não produzem anticorpos contra o vetor no corpo e podem ser usadas mesmo após vacinações repetidas para aumentar a imunidade (MO et al. 2022, CHABEDA et al., 2018). São uma alternativa segura às vacinas padrão vivas e inativadas para infecções humanas e animais. No entanto, a principal limitação das vacinas baseadas em DNA é a baixa imunogenicidade. Para aumentar a imunogenicidade, várias estratégias têm sido investigadas, como o uso de eletroporação, encapsulamento, pistola gênica ou terapia a laser, fusões de antígenos com moléculas ativadoras de células T, o uso de imunomoduladores, como adjuvantes potentes, priming com vetores de DNA seguido de reforço com vetores virais e modificação das propriedades das células apresentadoras de antígenos, especialmente células dendríticas (CHABEDA et al., 2018; MO et al., 2022; WANG et al., 2020).

A vacina de DNA GX-188E expressa os antígenos E6 e E7 do HPV16/18 e o ligante de tirosina quinase que pode ativar DCs (CHABEDA et al., 2018). A vacina foi capaz de induzir respostas de células T secretoras de IFN- $\gamma$  específicas para E6/E7 em 8 pacientes NIC3+ para HPV16/18 (WANG et al., 2020). Um ensaio clínico recente explorou o efeito terapêutico da vacina de DNA GX-188E na regressão da neoplasia intraepitelial cervical (CIN3). Neste ensaio, mais da metade dos pacientes apresentaram regressão histopatológica e a maioria dos pacientes com regressão histológica mostrou eliminação do HPV (MO et al., 2022).

O VGX-3100 é um plasmídeo sintético que tem como alvo as proteínas E6 e E7 do HPV16 e 18. VGX-3100 é uma das vacinas de DNA mais bem sucedidas. Apresentou bons resultados em todas as fases de estudo. Em um estudo clínico de fase IIb, essa vacina foi testada em mulheres com NIC2/3 e os resultados demonstraram eficácia contra essas lesões (CHABEDA et al., 2018). A regressão histopatológica foi observada em 49,5% dos receptores da vacina em comparação com 30,6% dos receptores do placebo (WANG et al., 2020). Em 2021, o VGX-3100 completou os ensaios clínicos de fase III nos EUA para pacientes com lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL) relacionadas ao HPV (TANG et al., 2022). Essa vacina é bem tolerada e sua eficácia clínica foi modesta quando comparada com placebo ou cirurgia, mas se provou altamente eficaz na eliminação da infecção pelo HPV (TANG et al., 2022).

Outras vacinas também estão sendo testadas, como um ensaio clínico de vacinação com a AMV 002, que mostrou em um ensaio clínico, resultados que mostraram uma boa tolerância da vacina em todos os níveis de dose e aumentou a imunidade específica aos antígenos associados ao tumor em pacientes previamente tratados (CHANDRA et al., 2021; MO et al., 2022). Além disso, outro ensaio clínico avaliou a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina de DNA pNGVL4a-CRT/E7 em pacientes com NIC 2/3 relacionados ao HPV. A vacina de DNA consiste no vetor de expressão pNGVL4a, que contém a sequência codificadora do HPV16 E7 ligada à calreticulina (CRT) (MO et al., 2022).

#### 6.1.4.6 Vacinas de RNA

As vacinas baseadas em RNA têm sido objeto de muita pesquisa nos últimos anos. Essas vacinas são baseadas em sistemas de replicação de RNA derivados de vírus de RNA de fita simples de polaridade positiva ou negativa e os vetores de vírus não são patogênicos (WANG et al., 2020). As vacinas de RNA de fita simples têm propriedades semelhantes às vacinas de DNA, por serem seguras e

mesmo que possam gerar anticorpos neutralizantes, não há neutralização do vetor vacinal, permitindo múltiplas administrações. Além disso, a replicação de versões baseadas em vírus de RNA pode se replicar em vários tipos de células e não representa risco de integração cromossômica ou transformação celular (CHABEDA et al., 2018).

Vetores virais de RNA auto-replicantes poderiam fornecer entrega eficiente e altos níveis de expressão de antígenos heterólogos recombinantes e que a administração desses vetores poderia gerar fortes respostas imunes e fornecer proteção contra desafios de agentes infecciosos e células tumorais. Além disso, os vetores são relativamente fáceis de produzir, têm ampla gama de células hospedeiras e segurança sem risco de integração cromossômica ou transformação celular. O RNA viral se degrada dentro de 3 a 5 dias e a combinação com estratégias de encapsulamento baseadas em polímeros ou lipossomas tornam os vetores virais de RNA uma abordagem atraente (WANG et al., 2020).

Até o momento, há poucos testes clínicos em vacinas baseadas em RNA associadas a doenças relacionadas ao HPV (WANG et al., 2020). No entanto, após o crescente sucesso de descobertas de vacinas de mRNA durante a pandemia de COVID-19, muitos esforços e recursos estão sendo direcionados para o desenvolvimento de vacinas de RNA contra o HPV (TANG et al., 2022). Embora as vacinas de RNA para outros tipos de câncer tenham progredido para ensaios clínicos, ainda há muito trabalho a ser feito no desenvolvimento de vacinas de RNA contra o HPV (CHABEDA et al., 2018).

#### 6.1.4.7 Vacina de célula dendrítica

As células dendríticas (DCs) são um tipo de célula do sistema imunológico que desempenha um papel importante na regulação imunológica. Devido à sua capacidade de mediar e induzir tanto a resposta imune inata quanto a resposta imune adaptativa, elas são consideradas candidatas ideais para estratégias

de imunoterapia (WANG et al., 2020). As DCs são as células apresentadoras de antígenos (APCs) mais fortes e eficazes na apresentação de antígenos e pode ajudar a aumentar a imunogenicidade das vacinas (MO et al., 2022). Existem diferentes tipos de vacinas baseadas em DC, incluindo aquelas que usam DCs pulsadas com peptídeos específicos do HPV ou antígenos proteicos, bem como aquelas que usam DCs transduzidas com DNA ou vetores virais que codificam antígenos estranhos. A maioria dos ensaios clínicos utilizou DCs maduras, pois os tipos imaturos não possuem a atividade co-estimulatória completa das células T (WANG et al., 2020).

O uso de células dendríticas (DCs) como vacinas é atraente devido à sua capacidade de ativar as células T CD4+ e CD8+ e ignorar a necessidade de aumentar a visibilidade do antígeno enfrentada pelas vacinas de proteína ou DNA (CHABEDA et al., 2018). No entanto, as vacinas DC também têm limitações. Devido à limitação da tecnologia de preparação, a quantidade e a qualidade das DCs extraídas não podem ser garantidas (MO et al., 2022). Além disso, é difícil produzir em larga escala e diferentes processos podem levar a uma qualidade inconsistente da vacina (MO et al., 2022). O manuseio de células humanas *in vivo* requer elevada competência técnica, é trabalhoso, demorado e dispendioso, tornando esta estratégia impraticável para vacinação em larga escala (CHABEDA et al., 2018).

A segurança e a imunogenicidade da vacinação com células dendríticas maduras (DC) pulsadas pelo antígeno E7 dos HPV16/18 e pela hemocianina da lapa (KLH) foram avaliadas para pacientes com câncer cervical em estágio IB ou IIA. Os pacientes que receberam vacinas contra DC mostraram boa tolerabilidade e sem efeitos tóxicos e colaterais significativos (MO et al., 2022). Além disso, um estudo de fase I mostrou um aumento nas células T CD8+ específicas de E7 em pacientes com câncer cervical em estágio Ib ou Ila (CHABEDA et al., 2018). Outra abordagem promissora é o uso de fragmentos de anticorpos de domínio único derivados de camelídeos que reconhecem proteínas da superfície celular em células apresentadoras de antígenos (APCs) e podem servir como veículos de entrega direcionados para antígenos ligados a elas (MO et al., 2022). Um estudo teve como alvo VHH+CD11b-E7 para células DC2.4 de murino, e a imunização vacinal de

camundongos resultou na produção de mais linfócitos CD8+ infiltrantes de tumores em camundongos portadores de tumor HPV (MO et al., 2022). Além disso, DCs pré-ímmunes (PIDCs) também demonstraram ser eficazes no tratamento de pacientes com câncer cervical avançado (CHABEDA et al., 2018).

#### 6.1.4.8 Terapia com células T

A terapia adotiva com células T (TCA) é um tratamento que envolve a seleção e crescimento de células T com características específicas em laboratório, seguido pela reintrodução dessas células no corpo do paciente. Essa técnica permite a manipulação e escolha adequada das células T para uso em imunoterapia. Embora tenham sido observadas respostas positivas em pacientes tratados com TCA, acredita-se que as células T sozinhas podem não ser suficientes para eliminar completamente as células cancerosas em pacientes com câncer avançado por HPV. Ainda existem desafios a serem superados, como a capacidade do câncer de escapar do sistema imunológico e o tratamento de tumores sólidos (WANG et al., 2020).

A transferência de células adotivas (TCA) é um método que envolve a criação de linfócitos T citotóxicos (CTLs) específicos para antígenos dentro do corpo. Essa técnica é benéfica porque permite a produção de grandes quantidades de CTLs específicas para antígenos em laboratório. Além disso, as CTLs podem ser modificadas ou ativadas fora do corpo para obter funções específicas. A TCA também permite a manipulação do paciente antes da transferência de células para remover células que inibem a resposta imunológica, como as células T reguladoras (Tregs), aumentando assim a eficácia do tratamento (CHABEDA et al., 2018)

Em uma pesquisa foi observada a regressão completa do câncer de colo do útero metastático em pacientes após a infusão com células T infiltrantes de tumor direcionadas às proteínas E6 e E7 dos HPVs 16 ou 18. Foi relatado como seguro, bem tolerado e o tratamento não foi acompanhado de “tempestade de

citocinas” (CHAUHAN E BHARADWAJ, 2018). Um estudo com 9 pacientes com câncer cervical metastático mostrou que 2 pacientes tiveram regressão completa após o tratamento com linfócitos T citotóxicos (CTLs) reativos às proteínas E6 e E7 do HPV-16. Outro estudo introduziu receptores de células T contra a proteína E6 em CTLs, que levaram a lise de células derivadas de amostras de câncer cervical e de cabeça e pescoço que eram positivas para HPV. Um ensaio clínico de fase I/II em vários cânceres relacionados ao HPV mostrou regressão do carcinoma metastático em 2 de 12 pacientes. Um novo tratamento experimental está usando células T específicas para HPV (HPVST) derivadas do sangue de pacientes com câncer relacionado ao HPV para determinar se essas células podem sobreviver no sangue e afetar o tumor (CHABEDA et al., 2018).

## 6.2 PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

### 6.2.1 Contexto Atual Da Prevenção

O câncer de colo do útero é um dos poucos cânceres com ferramentas eficazes para a prevenção primária. Enquanto a prevenção primária é centrada na vacinação contra o HPV, a prevenção secundária consiste nos pilares de detecção precoce e tratamento de lesões pré-malignas (OGILVIE et al., 2017). A prevenção do câncer de colo do útero é uma questão importante para a saúde das mulheres no rastreamento de lesões cervicais ou infecção por HPV em mulheres adultas que não puderam ser beneficiadas pelos cuidados primários de prevenção. De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (2010), o rastreamento continuará a ser uma prioridade para a prevenção do câncer de colo do útero durante várias décadas (BHATLA et al., 2018). Uma proposta recente sugere que o rastreamento com teste de HPV em 70% das mulheres em dois momentos, aos 35 e 45 anos, pode reduzir a mortalidade em cerca de um terço (PRIMO et al., 2021). Estima-se que a rápida ampliação da vacinação e do rastreamento cervical duas vezes ao longo da vida em todos os países pode evitar até 13,4 milhões de casos de câncer cervical nos próximos 50 anos, com a maioria dos países alcançando uma

incidência de menos de 4 por 100.000 mulheres até 2100 (CANFELL, 2019). A integração efetiva dos programas de vacinação contra o HPV com os testes baseados no HPV por meio de programas de rastreamento tem o potencial de praticamente eliminar o câncer de colo do útero em todos os países do mundo neste século (BRAY et al., 2018).

Embora as vacinas sejam eficazes e confirmam imunidade vitalícia, os programas de prevenção devem incluir o rastreamento. Isso é necessário porque duas a três gerações de mulheres não se beneficiarão da vacina contra o HPV, pois estarão além da idade recomendada quando as vacinas se tornaram disponíveis e/ou já estavam expostas ao HPV. Além disso, mulheres que vivem com HIV não são elegíveis para vacinação ou têm um risco mais elevado de pré-câncer de colo do útero e câncer (RAHANGDALE et al., 2022; PAHO, 2010; LOPEZ et al., 2017). Se a vacinação de alta cobertura puder ser implementada rapidamente, um impacto substancial na carga da doença será visto após 3-4 décadas. No entanto, o impacto anterior exigirá a entrega de triagem cervical às mulheres mais velhas que não se beneficiaram da vacinação contra o HPV (CANFELL, 2019; LOPEZ et al., 2017). Um modelo de previsão recente mostra que a implementação das duas estratégias de prevenção da infecção pelo HPV — introdução da vacinação para meninas de 12 anos e a expansão da cobertura populacional do rastreamento do câncer de colo do útero para mulheres — resultaria em uma diminuição expressiva na taxa de câncer cervical no início da década de 2070 (LI et al., 2022).

O rastreamento cervical tem sido eficaz na prevenção do câncer de colo do útero. Peto et al. (2004) estimaram que 1 em cada 80 mulheres do Reino Unido foram protegidas de desenvolver câncer do colo uterino ao acessar o programa nacional de rastreamento. Nos Estados Unidos, estima-se que 4 em cada 5 mulheres que desenvolveram câncer cervical não haviam feito um teste de Papanicolau nos últimos 5 anos (JEMAL et al., 2013). A vigilância periódica através de testes baseados em HPVs de alto risco e Papanicolau reduziu notavelmente a incidência de câncer de colo do útero em todo o mundo e nos Estados Unidos (OLUSOLA et al., 2019). Segundo dados do INCA (2016) Países com cobertura superior a 50% do exame citopatológico realizado a cada três a cinco anos

apresentam taxas inferiores a três mortes por 100 mil mulheres por ano. Para aqueles com cobertura superior a 70%, essa taxa é igual ou menor a duas mortes por 100 mil mulheres por ano. Depois de um exame citopatológico do colo do útero negativo, o exame subsequente pode ser realizado a cada três anos, com eficácia semelhante à realização anual. Esse estudo permitiu criar modelos que estimaram uma redução percentual da incidência cumulativa do câncer invasor de colo do útero em 93,5% para intervalos de até um ano entre os exames citopatológicos e em 90,8% para intervalos de até três anos entre os exames. À medida que aumenta o intervalo desde o último exame, há aumento discreto do risco de desenvolvimento de um novo carcinoma (INCA, 2016).

No entanto, há evidências de que o rastreamento em mulheres com menos de 25 anos seja menos eficiente do que em mulheres mais maduras. O rastreamento em mulheres com menos de 25 anos tem baixo impacto na redução da incidência ou mortalidade por câncer de colo do útero (INCA, 2016). Ademais, o câncer de colo do útero diagnosticado em mulheres muito jovens é mais agressivo e inclui tipos histológicos mais raros do que no grupo etário 25-29 anos. Os serviços públicos brasileiros apresentaram maiores frequências de resultados insatisfatórios/rejeitados (PEREIRA et al., 2022). Nas ações globais de rastreamento para o câncer de colo do útero em mulheres de 25 a 64 anos, a testagem é realizada de forma organizada, com citologia oncótica cérvico-vaginal e intervalo trienal abrangendo 70% dessa população. Isso resulta em uma redução significativa da mortalidade, com números abaixo de 2 óbitos por 100.000 mulheres por ano (PRIMO et al., 2021). Considerando uma população-alvo de 50 milhões de mulheres e um intervalo de 3 anos, a triagem atingiria 17 milhões de mulheres anualmente (PRIMO et al., 2021).

Em 2018, a Sociedade Internacional de Papilomavírus incentivou os governos a aderir aos padrões internacionais desenvolvidos pela OMS para eliminar o CCU como um problema de saúde pública. Até à data, foram implementadas abordagens organizadas e abrangentes do rastreio do colo do útero principalmente em países com renda per capita elevada e, como consequência direta, 85% dos cânceres do colo do útero ocorrem em regiões menos desenvolvidas (CANFELL,

2019). A necessidade de inovação no rastreio do câncer de colo do útero continuará a ser relevante mesmo em países que atinjam elevadas taxas de vacinação, uma vez que a elevada cobertura vacinal pode, eventualmente, reduzir a precisão dos atuais métodos de rastreio do câncer de colo do útero (RAHANGDALE et al., 2022). O rastreio baseado em citologia, que teve um impacto significativo nas taxas de CCU em países de alta renda não tem sido replicável em ambientes com poucos recursos devido à baixa sensibilidade do rastreio citológico e à necessidade de recursos logísticos e humanos substanciais (GALLAGHER et al., 2018).

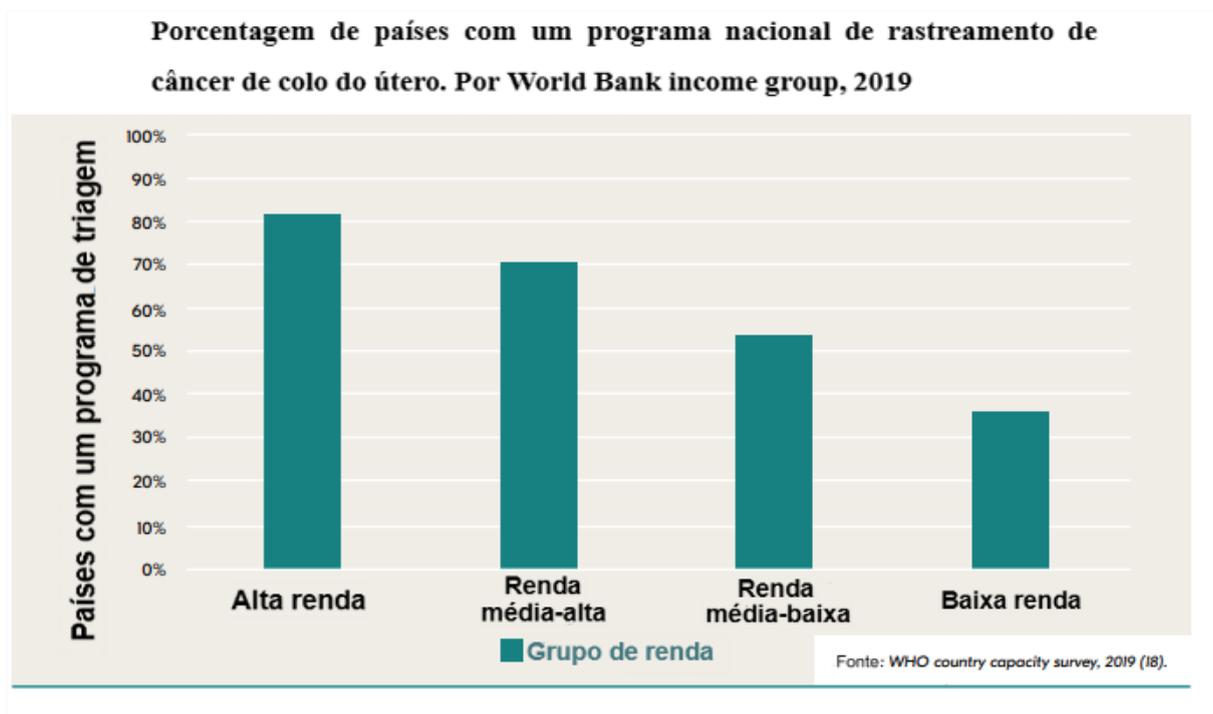
De acordo com uma análise de inquéritos de base populacional, a cobertura do rastreamento do câncer de colo do útero nos países em desenvolvimento é de apenas 19%, em comparação com 63% nos países desenvolvidos. A cobertura varia significativamente entre os países em desenvolvimento, com taxas entre 1% em Bangladesh até 73% no Brasil (SHRESTHA et al., 2018). Essas populações podem ter menos acesso ao rastreamento do câncer de colo do útero devido a barreiras econômicas, sociais, educacionais e geográficas. Alguns dos desafios enfrentados incluem falta de acesso à triagem e acompanhamento devido à infraestrutura médica e clínica limitada, altas taxas de morbidade e mortalidade por procedimentos cirúrgicos inseguros ou desnecessários, falta de consistência nos planos e políticas nacionais de controle do câncer e implementação de diretrizes clínicas (LOPEZ et al., 2017).

Existem disparidades significativas no acesso ao rastreio do CCU entre diferentes populações tanto por renda, quanto por raça (Figura 11). Por exemplo, no Brasil, mulheres com seguro de saúde privado têm três vezes mais acesso ao exame de Papanicolau do que as mulheres que dependem do sistema público de saúde (REIS et al., 2020). Nos Estados Unidos, mulheres afro-americanas e hispânicas/latinas têm maior incidência de CCU e maior risco de diagnóstico em estágio avançado (OLUSOLA et al., 2019). Em muitos países em desenvolvimento, o diagnóstico tardio do CCU é comum. Como no exemplo do Brasil, onde mais da metade dos casos são diagnosticados tardiamente (REIS et al., 2020). Ampliar o rastreio cervical em países de baixa e média-baixa renda, mesmo que apenas uma ou duas vezes na vida da maioria das mulheres, pode ter um

impacto significativo na redução do CCU (CANFELL, 2019).

De acordo com Rahangdale et al. (2022), os números de casos de câncer de colo do útero têm diminuído nas últimas décadas, em grande parte devido ao rastreamento. No entanto, inquéritos nacionais por amostragem indicam que as taxas de rastreamento de acordo com as orientações diminuíram entre 2005 e 2019 nos EUA. Essa queda é provavelmente mais significativa do que a relatada devido à tendência de relatar excessivamente o rastreamento em estudos de autorrelato, bem como à subsequente pandemia de COVID-19. O rastreio do câncer de colo do útero é fundamental para a prevenção e detecção precoce do câncer. Nos países em desenvolvimento, onde a maioria dos casos de CCU ocorre, é necessário enfrentar os desafios e aproveitar as oportunidades de inovação no rastreio desse câncer.

**Figura 11** – Rastreamento por renda dos países.



Fonte: [HPV INFORMATION CENTRE \(hpvcentre.net\)](https://www.hpvcentre.net)

### 6.2.2 Rastreio

Segundo a OMS, o rastreamento é o processo de identificar doenças não detectadas em indivíduos aparentemente saudáveis e sem sintomas, usando testes, exames e outros procedimentos que podem ser realizados de maneira rápida e fácil na população-alvo. Para ser eficaz, um programa de rastreamento deve incluir todos os elementos essenciais do processo de rastreamento (SAGAN et al., 2021). Os programas de rastreamento citológico de base populacional têm efeitos benéficos e aceleraram o declínio nas taxas de câncer de colo do útero após sua implementação em muitos países (BRAY et al., 2018). Concentrar-se em fases pré-analíticas e estabelecer um programa interno de controle de qualidade pode ajudar a melhorar essas taxas (PEREIRA et al., 2022). No entanto, alguns países tendem a ter recursos estruturais e financeiros reduzidos para apoiar programas robustos de rastreamento (BUSKWOFIE et al., 2020).

No Brasil, o padrão predominante do rastreamento é oportunístico, ou seja, as mulheres têm realizado o exame de Papanicolaou quando procuram os serviços de saúde por outras razões. Consequentemente, há um contingente de mulheres que foram muito rastreadas enquanto o outro não realizou sequer algum exame de rastreamento (INCA, 2016). A transferência do modelo oportunístico para um modelo de rastreamento organizado permitiu uma adesão no rastreio maior e melhora na periodicidade (INCA, 2016). No Reino Unido, em 1988 o rastreio cobria 42% das mulheres, introdução de um sistema de convocação das mulheres integrantes da população-alvo por meio de cartas-convites aumentou a cobertura para 85% em 1994. A adoção de novas estratégias são importantes para expansão da cobertura do rastreio, mas cada experiência deve se dar pela realidade de cada lugar.

Uma estratégia promissora está sendo disponibilizada para países em desenvolvimento. A abordagem “*screen-and-treat*” ou “*single-visit approach*”, que consiste em fazer o teste de HPV, e caso seja positivado, o tratamento é realizado imediatamente ou logo após triagem, com todos os procedimentos sendo

realizados em uma única visita. Essa estratégia foi considerada a mais eficiente e eficaz em ambientes com poucos recursos (PAHO, 2010).

No Brasil, o sistema Conecte sus, através de um aplicativo mobile, criou uma rede de integração de cuidados primários de saúde que fornece aos usuários informações sobre saúde como vacinas, exames, medicamentos e consultas, e ajuda a garantir a continuidade do atendimento. Ele também pode monitorar e sugerir atividades de triagem para o câncer de colo do útero, incluindo testes iniciais e evitando exames desnecessários fora da população-alvo ou excesso de triagem. Além disso, pode garantir que as mulheres na faixa etária adequada sejam convocadas para participar (RIBEIRO et al., 2021).

#### 6.2.2.1 Papanicolau

Desde a implementação do rastreamento de rotina com o esfregaço de Papanicolau, a mortalidade e incidência por câncer de colo do útero tem diminuído (GARZONE et al., 2019). O câncer de colo do útero é agora relativamente incomum em países de alta renda devido à introdução do teste, juntamente com a introdução de programas organizados de rastreamento, que levaram a uma diminuição de 70% na incidência e nas taxas de mortalidade do câncer de colo do útero nos últimos 60 anos (LOPEZ et al., 2017). Apesar dos seus bons resultados, o impacto não foi o mesmo observado em países como o México e Brasil (BASU et al., 2021). A implementação e manutenção do rastreamento de Papanicolau tem se mostrado difícil em muitos países de renda média com resultados insatisfatórios e em muitos países de baixa renda, até mesmo inexistente. Essa disparidade se deve principalmente à falta de recursos para criar programas eficazes de rastreamento de Papanicolau em comunidades subdesenvolvidas (PAHO, 2010; VU et al., 2018). A implementação desses programas de maneira bem-sucedida necessita de infraestrutura bem organizada com pessoal qualificado, acesso a materiais clínicos e laboratoriais e meios financeiros para implementação e sustentabilidade (BOUVARD et al., 2021).

O colo do útero é uma região facilmente acessível e a coleta de amostras é simples e indolor. O teste de Papanicolau é o mais comum e envolve a análise microscópica de células coletadas da zona de transformação do colo do útero e endocérvix. Se os resultados forem anormais, as mulheres são encaminhadas para avaliação adicional com colposcopia, citologia repetida ou teste de detecção de HPV. É um tipo de rastreamento citológico que requer testes mais frequentes, portanto precisa de mais testes ao longo da vida para alcançar a mesma redução na incidência de câncer (BOUVARD et al., 2021). Embora a citologia tenha sido amplamente aceita como ferramenta de triagem sem avaliação formal por meio de ensaios randomizados, estudos observacionais em diferentes países que introduziram programas organizados baseados na população mostraram sua eficácia na redução da incidência e mortalidade do câncer de colo do útero. A citologia baseada em líquido (LBC) é uma técnica que melhora a qualidade dos esfregaços de Papanicolau, permitindo uma leitura mais rápida das lâminas e reduzindo a proporção de esfregaços inadequados. No entanto, uma revisão sistemática e meta-análise de oito estudos transversais e um ensaio clínico randomizado não encontrou diferença significativa na sensibilidade entre LBC e citologia convencional (BASU et al., 2021).

#### 6.2.2.2 Teste baseado no HPV

Devido às limitações da citologia, vários testes moleculares foram avaliados para suprir essa falta, as tecnologias de detecção do HPV são as mais promissoras entre eles. Os testes de HPV disponíveis comercialmente detectam o DNA viral ou o mRNA das oncoproteínas E6 e E7 dos tipos de HPV mais oncogênicos (BASU et al., 2021). Uma maior integração e a implementação do rastreamento baseado no HPV se revelaram mais eficazes na prevenção do câncer de colo do útero do que a citologia (SUNDSTROM E ELFSTRÖM, 2020). O rastreamento baseado no HPV tem maior sensibilidade e acurácia, menor

variabilidade e melhor reprodutibilidade em comparação com a citologia convencional ou LBC (BHATLA et al., 2018).

Os testes de DNA do HPV detectam o material genético de vírus oncogênicos em amostras coletadas da vagina ou do colo do útero. Esses testes são ensaios multiplex que detectam o DNA dos tipos de HPV de alto risco alvo, usando um coquetel de sondas, seja por detecção genômica direta ou por amplificação de um fragmento de DNA viral usando reação em cadeia da polimerase (PCR) (BHATLA E SINGHAL, 2020). No entanto, os testes de DNA do HPV aprovados atualmente são mais sensíveis do que os métodos de inspeção visual ou citologia, mas até agora são inacessíveis em áreas com poucos recursos. O custo e os requisitos laboratoriais representam barreiras ao acesso em países em desenvolvimento, semelhantes aos testes de Papanicolaou, e dificulta a viabilidade de uma abordagem de visita única (SVA) (BHATLA E SINGHAL, 2020 ; PAHO, 2010). No entanto, um modelo utilizando como base os testes moleculares de HPV foi ampliado e agora foi adotado como parte do programa nacional de El Salvador. Embora os desafios do atual teste de HPV tenham resultado em uma absorção limitada de LMICs, este projeto demonstrou ser possível usar esse método ao nível nacional, e que pode servir como um modelo que pode ser adaptado e usado em outros LMICs (ALFARO et al., 2021).

#### 6.2.2.3 Auto coleta

O teste de HPV usando amostras autocoletadas tem o potencial de aumentar significativamente a cobertura dos serviços de rastreamento, especialmente em populações de difícil acesso. Em Uganda, o teste de HPV usando amostras autocoletadas alcançou 95% de absorção, em comparação com 48% de cobertura usando VIA. No entanto, até que os testes de baixo custo no local de atendimento se tornem amplamente disponíveis, o teste de HPV permanece caro para estabelecer e manter como um teste de triagem primária (GALLAGHER et al., 2018). O desenvolvimento de tecnologia e metodologias de produção de baixo custo

para a autocoleta do HPV e testes no local de atendimento pode ajudar a superar esse desafio (CANFELL, 2019). Uma revisão sistemática comparou os testes e mostrou que o teste de HPV realizado pelo menos uma vez na vida é mais sensível e reduz mais a incidência de câncer de colo do útero do que o teste VIA ou citologia em LMICs (VU et al., 2018).

O teste de HPV baseado na autocoleta é passível de rastreamento fora do posto de saúde, em campanhas, quando viável, e mais próximo de residências e locais de trabalho, mesmo em regiões remotas (RIBEIRO et al., 2021). Os kits de autoamostragem de HPV oferecem uma maneira de aumentar a participação em testes de rastreamento entre mulheres que podem ser difíceis de alcançar por motivos geográficos ou culturais, embora sejam menos sensíveis do que os testes convencionais. Eles podem ajudar a reduzir o estigma social, o constrangimento e as implicações de infidelidade associadas ao teste. No entanto, existem limitações na precisão da amostragem e no acompanhamento dos resultados (VU et al., 2018). Apesar das inovações no rastreamento e na autocoleta de amostras, o percentual estimado de mulheres que são acessadas por pelo menos um teste de rastreamento em sua vida e tratadas para pré-cânceres ainda é muito baixo em países de baixa renda e média-baixa renda (GALLAGHER et al., 2018).

#### 6.2.2.4 Inspeção visual

A Inspeção Visual com Ácido Acético (VIA) é um teste simples, de baixo custo e adequado para ambientes com poucos recursos. Baseia-se no fato de que lesões neoplásicas do colo do útero ficam brancas após a aplicação de ácido acético a 3-5% por 1 minuto (BASU et al., 2021). Essa técnica requer equipamento simples e treinamento relativamente breve e pode ser realizada por pessoal de saúde de nível médio (PAHO, 2010). Os resultados estão imediatamente disponíveis e o tratamento pode ser fornecido na mesma visita, sendo o teste usado para a estratégia “*single-visit approach*” (PAHO, 2010). Em comparação com o teste de Papanicolau, a VIA tem maior sensibilidade, mas menor especificidade (VU et al.,

2018).

A Inspeção Visual com Iodo de Lugol (VILI) é outra técnica de triagem. Algumas revisões sistemáticas sugerem que a VILI tem ainda maior sensibilidade do que a VIA (VU et al., 2018). No entanto, a VIA tem suas limitações. Sua natureza subjetiva pode levar às variabilidades extremas na positividade e precisão da triagem. Além disso, os programas VIA não tiveram o impacto esperado na redução da carga de doenças cervicais nas áreas mais afetadas (BASU et al., 2021, ALFARO et al., 2021).

### 6.2.3 Uso De Inteligência Artificial Na Prevenção Do Câncer Cervical

A colposcopia é um exame crucial para a detecção do câncer cervical. No entanto, seu desempenho diagnóstico pode ser problemático devido à várias circunstâncias. Alguns desses problemas podem ser a relacionados a dependência da experiência subjetiva dos operadores. Em LMICs, a falta de colposcopistas experientes e a dificuldade em implementar treinamentos dificultam o cumprimento das recomendações padronizadas. A precisão diagnóstica da biópsia cervical é baixa em LMICs, variando de 30 a 70%, e há variações na concordância entre impressões colposcópicas e patologia entre os operadores. Alterações na modalidade de rastreamento podem afetar negativamente o desempenho diagnóstico da colposcopia, desde a citologia, o coteste citologia-HPV até o rastreamento primário do HPV, resultando em sugestões de repetição do exame ou achados potencialmente falso-negativos, representando um fardo significativo para as mulheres afetadas (XUE et al., 2020).

O PAPNET foi o primeiro sistema de triagem automática comercializado em 1992 e foi aprovado para re-triagem de lâminas consideradas negativas. Em 2004, surgiram outros sistemas como o *Thinprep* e mais tarde o *Focal point GS*. No entanto, esses sistemas têm limitações em termos de custo-eficácia e adequação para países em desenvolvimento. Além disso, sua tecnologia ainda

apresenta fraquezas e depende da triagem final manual. Por isso, pesquisadores estão trabalhando para aprimorar o uso da inteligência artificial na citologia cervical (HOU et al., 2022).

A colposcopia digital aumentou a acurácia dos exames cervicais. No entanto, ela permanece não bem estabelecida na prática clínica, devido a um alto grau de variabilidade inter e intracolposcopista (XUE et al., 2020). A IA tem sido cada vez mais usada para o diagnóstico de inúmeras doenças, em relação ao câncer de colo do útero, tem sido usada para auxiliar no diagnóstico e estadiamento do câncer em colposcopia e ressonância magnética com resultados satisfatórios (HOU et al., 2022; ALLAHQOLI et al., 2022). A IA pode reconhecer imagens, aprender classificações e processar dados de forma autônoma através de algoritmos sofisticados (ALLAHQOLI et al., 2022).

A implementação de cursos de treinamento em colposcopia pode ser uma estratégia eficaz para melhorar a capacidade diagnóstica dos colposcopistas. No entanto, a viabilidade de implementação desses cursos pode ser limitada. Nesse contexto, a tecnologia de IA surge como uma ferramenta promissora para auxiliar os colposcopistas no julgamento de imagens de colposcopia e detecção de NICs subjacentes. O uso de fluxos de trabalho automatizados no exame de colposcopia pode proporcionar um novo modelo de rastreamento do câncer cervical e aumentar a precisão do diagnóstico. Além disso, a IA consegue fornecer resultados de diagnóstico em tempo real e pode ser utilizada para fins educacionais no treinamento de colposcopistas novatos. Avanços recentes em IA têm permitido a integração do aprendizado profundo com a colposcopia digital para o desenvolvimento de diagnósticos automáticos baseados em imagens (XUE et al., 2020).

A IA tem sido amplamente utilizada para o diagnóstico baseado em imagem em serviços de saúde. Combinando a colposcopia digital com aprendizagem profunda (deep learning), que consiste em ensinar um computador uma tarefa apresentando uma abundância de dados, e com isso, é possível oferecer diagnóstico automático baseado em imagem. Isso pode resolver o gargalo

colposcópico e melhorar o desempenho da colposcopia e do rastreamento do câncer cervical. O objetivo da colposcopia digital guiada por IA é auxiliar os colposcopistas em vez de substituí-los. Uma plataforma de nuvem baseada nessa tecnologia poderia criar um novo modelo de rastreamento do câncer de colo do útero e fornecer acesso igual as ferramentas de diagnóstico em qualquer região dos LMICs (XUE et al., 2020).

As técnicas de IA têm mostrado resultados promissores na triagem de lesões cervicais pré-cancerosas e cancerosas, com acurácia variando de 70% a 100% e precisão na distinção entre exames de Papanicolau cancerosos e normais de 80-100%. Estudos têm demonstrado a eficácia da IA na colposcopia para detecção de NIC2+, com sensibilidade e especificidade variando de 71,9-98,2% e 51,8-96,2%, respectivamente (ALLAHQOLI et al., 2022). Vários outros estudos têm explorado o uso de técnicas de IA, como redes neurais artificiais e máquinas de vetores de suporte (SVM), para melhorar a precisão do diagnóstico de lesões cervicais pré-cancerosas e cancerosas. Esses estudos têm mostrado resultados promissores, com acurácia variando de 72,15% a 89% e sensibilidade e especificidade variando de 75% a 94,79% (XUE et al., 2020). Um estudo realizado na China por Xue et al. (2020) mostrou que o Sistema Auxiliar de Diagnóstico de Inteligência Artificial Colposcópica (CAIADS) teve maior concordância com os achados patológicos do que as colposcopias interpretadas por colposcopistas (82,2% vs. 65,9%) e foi mais preciso na predição de locais de biópsia.

Em uma revisão sistemática realizada por Allahqoli et al. (2022), foi avaliado mediante 117 estudos o potencial da utilizando de IA em vários processos de prevenção, como na predição do CCU, no rastreio, na citologia e colposcopia. A predição teve uma acurácia dos algoritmos que variou de 70% a 100%. Para o rastreio os resultados foram contraditórios, conseguindo resultados melhores em abordagens híbridas de algoritmo e técnicas combinadas. O desempenho também foi aumentado segundo a gravidade das lesões. Na citologia, as investigações mostraram que os métodos assistidos por IA são promissores e alcançam alta sensibilidade e especificidade no rastreamento citológico cervical clínico.

Em um estudo observacional multicêntrico de base clínica, a leitura por IA identificou consideravelmente mais lesões de NIC 2/3+ do que a leitura manual e mostrou sensibilidade semelhante e maior especificidade em comparação com citologistas especialistas. Além disso, os algoritmos de IA conseguiram distinguir entre exames de Papanicolau normais e cancerosos com uma precisão de 80-100% e foram significativamente mais rápidos do que a leitura por um patologista típico. Na colposcopia foi notado que a abordagem diagnóstica de IA poderia apoiar ou mesmo potencialmente substituir a colposcopia convencional, além de permitir uma amostragem de tecido mais objetiva e reduzir o número de casos de câncer cervical em países em desenvolvimento, oferecendo uma opção de triagem econômica em ambientes de poucos recursos.

A IA tem mostrado resultados promissores na melhoria do diagnóstico de lesões cervicais pré-cancerosas e cancerosas, especialmente quando aplicada com novas técnicas (ALLAHQOLI et al., 2022). No entanto, a aplicação da IA ainda enfrenta desafios, incluindo a falta de dados e a necessidade de habilidades técnicas para manutenção. Além disso, os modelos estabelecidos usando IA ainda não foram amplamente aplicados e popularizados na prática clínica (HOU et al., 2022). No entanto, ainda é necessário mais esforço para tornar a IA uma opção viável para uso em ambiente clínico, principalmente em LMICs, onde a necessidade de expansão dos serviços de rastreamento são amplamente requisitados.

#### 6.2.4 Outras Estratégias De Rastreio E Tratamento

Em LMICs, não apenas existem disparidades nas oportunidades de prevenção do câncer de colo do útero, mas também em relação ao tratamento e mortalidade associadas a esse diagnóstico (BUSKWOFIE et al., 2020). A técnica de ablação térmica, pelo fato de necessitar de pouca ou nenhuma anestesia para o tratamento por congelamento ou queima, levou ao desenvolvimento de técnicas

ambulatoriais simples de triagem e prevenção (BHATLA et al., 2018). As diretrizes de tratamento da OMS foram recentemente expandidas para incluir a ablação térmica como uma modalidade terapêutica para mulheres que têm lesões pré-cancerosas elegíveis para esse tratamento. Esse tratamento possui menor implementação e custos logísticos do que a crioterapia, que continua sendo o tratamento mais difundido em LMICs (ALFARO et al., 2021; WHO, 2020).

Outra área potencial estudada é o microbioma vaginal (VMB). A base do seu estudo consiste no papel que o predomínio de determinadas espécies de lactobacilos podem ter na proteção contra infecções oportunistas, e com isso pode representar um novo alvo terapêutico. Os probióticos parecem ser uma alternativa de tratamento complementar da vaginose bacteriana (VB) e de doenças sexualmente transmissíveis, uma vez que não induzem inflamação, promovem resistência ou têm efeitos adversos. Dados recentes sugerem que a presença e abundância de algumas espécies bacterianas podem prevenir a infecção pelo HPV e contribuir para a depuração do vírus, reduzindo o risco de desenvolvimento de lesões precursoras do câncer nesses locais anatômicos (CASTANHEIRA et al., 2021).

O microbioma cervicovaginal é considerado um biomarcador promissor não apenas para o status de HPV, mas também para anormalidades citológicas. As bactérias do gênero *Sneathia* foram notavelmente associadas à positividade para o HPV e sugeridas como um biomarcador para o status viral. A associação observada em estudos transversais e longitudinais indica que o microbioma poderia ser utilizado como sensor de alteração cervical e risco de progressão da NIC. Novas abordagens para a administração de probióticos na saúde vaginal estão sendo desenvolvidas, incluindo um comprimido vaginal mucoadesivo contendo *Lactobacillus*. O uso de probióticos intravaginais poderia ser indicado em situações em que uma restauração mais rápida da saúde vaginal é necessária, enquanto os probióticos orais seriam recomendados para evitar infecções recorrentes (CURTY et al., 2019).

Existem alguns novos testes em desenvolvimento, um deles é a

metilação do DNA do HPV, sendo altamente específica e possui um alto valor preditivo positivo, que poderia ser utilizada como um marcador. Se validada em uma plataforma de teste acessível, pode se tornar uma abordagem promissora se for economicamente viável e possível de ser implementada a partir do mesmo material de autoamostra de triagem (RIBEIRO et al., 2021).

Os retrotransposons são uma classe de elementos endógenos encontrados em todos os organismos eucarióticos e compõem uma grande parte do genoma humano. Muitos estudos tem demonstrado sua expressão como biomarcadores e alvos imunoterapêuticos para o câncer. Eles são divididos em dois grupos principais: repetições terminais longas (LTR) e elementos não-LTR. A expressão desses retroelementos tem sido relacionada a diferentes tipos de câncer, incluindo o câncer do colo uterino. Estudos mostram que o nível de hipometilação L1 aumenta do tecido cervical normal para o tecido do câncer cervical e está associado à progressão dessa neoplasia. Além disso, a família DNA metiltransferase, que é responsável por catalisar a transferência de grupos metil da S-adenosilmetionina para o DNA, tem sido relacionada à repressão transcricional de vários genes através da hipermetilação em diversos tipos de câncer. Esses achados sugerem que a expressão de DNA metiltransferase 1 (DNMT1) também pode afetar a expressão de LINE no câncer de colo do útero (CURTY et al., 2021).

Outras áreas promissoras de pesquisa incluem alterações epigenéticas, que estão se mostrando determinantes críticos do destino celular no câncer cervical. Além disso, a reprogramação da dinâmica e função mitocondrial é uma característica do câncer. Estudos recentes também associaram polimorfismos genéticos em vários genes, incluindo variantes polimórficas de várias moléculas de antígeno leucocitário humano (HLA), ao risco de desenvolvimento de câncer de colo do útero. Com o avanço das tecnologias, como o sequenciamento nova geração e ferramentas de edição de genoma, é provável que a próxima década traga avanços significativos em nosso conhecimento e permita o desenvolvimento de estratégias mais eficazes para reduzir as disparidades na saúde do câncer cervical (OLUSOLA et al., 2019).

### 6.3 IMPACTOS DO CONHECIMENTO NA PREVENÇÃO

O conhecimento sobre o HPV desempenha um papel importante na prevenção do câncer cervical. Estudos mostram que o conhecimento do HPV, juntamente com fortes recomendações, tem um impacto significativo na iniciação da vacinação contra o HPV e pode ajudar a aumentar a adesão e diminuir as disparidades geográficas (BUSKWOFIE et al., 2020). Além disso, o conhecimento sobre o vírus e a vacina pode influenciar a decisão de um indivíduo de receber a vacina. Por exemplo, um estudo realizado nos EUA encontrou uma associação significativa entre os níveis de conhecimento do HPV dos estudantes universitários e as taxas de vacinação (KITUR et al., 2022). Uma diferença significativa nos níveis de conscientização sobre a vacina foi notada quando os participantes foram questionados se haviam recebido informações sobre a vacina a partir de seu médico ou outros provedores de saúde. As participantes do sexo feminino tinham maior chance de terem ouvido falar sobre o HPV de seus provedores de saúde (KITUR et al., 2022).

Outro estudo que investigou a eficácia das intervenções de vacinação contra o HPV em adultos em idade universitária avaliou que as abordagens adotadas nos estudos alcançaram maior nível de conhecimento relacionado ao HPV, intenções de vacinação e maiores taxas de vacinação em comparação com o status anterior à intervenção (OU E YOUNGSTEDT., 2022). Neste estudo, participantes não brancos demonstraram níveis significativamente mais baixos na escala de conhecimento relacionado ao HPV, em comparação com o grupo branco (OU E YOUNGSTEDT., 2022).

No entanto, os profissionais de saúde podem ter compreensão limitada do HPV e do câncer cervical e até mesmo questionar sua segurança e eficácia, limitando sua adoção mais ampla. Na Colômbia, foi observado que os clínicos gerais têm conhecimento muito limitado sobre o HPV, câncer de colo do

útero e vacinação contra o HPV. Na Argentina, um estudo mostrou que 30% dos provedores médicos especializados não estavam cientes da relação entre o HPV e o câncer cervical (LUCIANI et al., 2018). O conhecimento do HPV e fortes recomendações dos provedores de saúde têm um impacto importante na iniciação da vacinação contra o HPV e podem ser fundamentais para aumentar a adesão e diminuir as disparidades geográficas (BUSKWOFIE et al., 2020).

Além disso, os estudos nesta revisão fornecem evidências fundamentais para o potencial das mídias sociais terem um impacto significativo na conscientização, conhecimento, atitudes e comportamentos de algumas pessoas em relação ao HPV e à vacinação contra o HPV, de maneiras positivas e negativas (ORTIZ et al., 2019). Em uma pesquisa nos EUA, cerca de 75% da amostra de estudantes entrevistados buscaram suas informações de saúde mais recentemente através da internet (KITUR et al., 2022).

Abordar os principais componentes que contribuem para as intenções de comportamento vacinal, como a percepção dos riscos e benefícios da infecção da vacina, poderia levar a uma maior aceitabilidade da vacinação (OU E YOUNGSTEDT., 2022). Mudar a aceitação da vacinação contra o HPV requer estratégias personalizadas de comunicação e mudança de comportamento para alcançar comunidades com cobertura abaixo do ideal (LAHIJANI et al., 2021). As estratégias para aumentar a adesão à vacina contra o HPV incluem o aprimoramento das recomendações dos provedores, a correção da desinformação e as campanhas de conscientização pública (RAHANGDALE et al., 2022). Além disso, uma estratégia abrangente de prevenção do HPV deve incluir informações adequadas à idade sobre saúde sexual e reprodutiva, práticas sexuais mais seguras e cessação do uso do tabaco (WHO, 2020). A desinformação sobre vacinas pode ser combatida com inovações na comunicação (RAHANGDALE et al., 2022). Um exemplo de comunicabilidade foi na utilização da frase “vacina contra o câncer cervical” em comparação com “vacina contra o HPV”, que funcionou melhor para o público em geral em LMICs (PAHO, 2010).

## 7 CONCLUSÃO

A Organização Mundial de Saúde estipulou metas para os países conseguirem chegar nesse objetivo, o 90-70-90, que visa que pelo menos 90% das mulheres estejam vacinadas, 70% dos casos rastreados e 90% estejam recebendo tratamento. Porém, existem muitos obstáculos a serem cumpridos para que todas as metas para a erradicação do câncer de colo do útero sejam alcançadas. Para isso, avanços na tecnologia para a criação de novas vacinas e técnicas de detecção custo-efetivas devem ser conquistados, assim como melhorias nos programas para aumentar a adesão das populações a esses meios. Além disso, o combate às fontes de desinformação sobre as vacinas precisa ser superado.

Nesse estudo observou-se que, embora tenha havido avanços significativos na área, ainda há muito a ser feito para garantir que todas as mulheres tenham acesso a tratamentos eficazes e de qualidade. O estado atual da vacinação no mundo, as vacinas atualmente disponíveis e as próximas gerações de vacinas, tanto profiláticas quanto terapêuticas, foram discutidos. Os resultados são otimistas, principalmente para os países de baixa e média renda (LMICs), que não possuem muitos recursos para programas expansivos de vacinação.

Há muitas vacinas sendo produzidas em todo o mundo e vários modelos em estudo. A próxima geração de vacinas, seja profilática ou terapêutica, que pretende melhorar ainda mais o tratamento de lesões pré-cancerosas, tem potencial para superar os obstáculos à difusão desejável. No entanto, para que isso ocorra, é necessário um esforço conjunto de governos, organizações e sociedade civil para superar esses obstáculos e garantir que a vacinação contra o HPV seja amplamente disponível.

Também foi abordado o funcionamento do rastreamento e tratamento do câncer de colo do útero, destacando os principais problemas e sugerindo possíveis soluções com base em tecnologias emergentes e futuras que podem mudar o rumo do próximo século em relação à eliminação da doença. Entre essas abordagens, discutiu-se o uso da inteligência artificial para aumentar a

precisão e como alternativa às dificuldades na implementação de serviços de colposcopia em países em desenvolvimento. Por fim, foi examinado o impacto do conhecimento sobre medidas de prevenção contra o câncer de colo do útero na adesão à vacinação e rastreio, no qual foi observado que as informações da população e dos profissionais de saúde sobre o tema têm grande repercussão no sucesso da expansão da cobertura vacinal, assim como também podem impactar negativamente através de desinformação.

Espera-se que este trabalho possa contribuir para a discussão e avanço na prevenção e tratamento do câncer de colo do útero. Este estudo destaca a importância de abordagens integradas e inovadoras na luta contra o câncer cervical, incluindo o acesso à vacinação, o desenvolvimento de novas vacinas, a conscientização pública sobre o câncer cervical e o uso de tecnologias emergentes, como inteligência artificial. A colaboração entre governos, organizações e sociedade civil é fundamental para superar os desafios e garantir um futuro mais saudável e seguro para mulheres em todo o mundo.

## REFERÊNCIAS

AKSOY, P.; GOTTSCHALK, E. Y.; MENESES, P. I. HPV entry into cells. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 1 abr. 2017. Special Issue “ HPV and IGF axis in carcinogenesis”. v. 772, p. 13–22.

ALFARO, K. et al. Removing global barriers to cervical cancer prevention and moving towards elimination. *Nature Reviews Cancer*, out. 2021. v. 21, n. 10, p. 607–608.

ALLAHQOLI, L. et al. Diagnosis of Cervical Cancer and Pre-Cancerous Lesions by Artificial Intelligence: A Systematic Review. *Diagnostics*, nov. 2022. v. 12, n. 11, p. 2771.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Cervical Cancer Risk Factors | Risk Factors for Cervical Cancer. [s.d.]. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.h>

tml>. Acesso em: 10 abr. 2023.

ARBYN, M. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet. Global Health*, 4 dez. 2019. v. 8, n. 2, p. e191–e203.

ASTHANA, S.; BUSA, V.; LABANI, S. Oral contraceptives use and risk of cervical cancer-A systematic review & meta-analysis. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, abr. 2020. v. 247, p. 163–175.

BASU, P. et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *The Lancet Oncology*, 1 nov. 2021. v. 22, n. 11, p. 1518–1529.

BHATLA, N. et al. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2021. v. 155, n. S1, p. 28–44.

BHATLA; SINGHAL, S. Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 1 maio. 2020. *Advances in Screening and Prevention of Women's Cancers*. v. 65, p. 98–108.

BOSCH, F. X. et al. Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases. *Vaccine*, 22 nov. 2013. *Comprehensive Control of HPV Infections and Related Diseases in Israel*. v. 31, p. 11–131.

BOUVARD, V. et al. The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening. *New England Journal of Medicine*, 11 nov. 2021. v. 385, n. 20, p. 1908–1918.

BRANT, A. C. et al. Characterization of HPV integration, viral gene expression and E6E7 alternative transcripts by RNA-Seq: A descriptive study in invasive cervical cancer. *Genomics*, 1 dez. 2019. v. 111, n. 6, p. 1853–1861.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2018. v. 68, n. 6, p. 394–424.

BRUNI L, A. et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 10 March 2023*.

BURD, E. M. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clinical Microbiology Reviews*, jan. 2003. v. 16, n. 1, p. 1–17.

BURGER, E. A. et al. Choosing the optimal HPV vaccine: The health impact and

economic value of the nonavalent and bivalent HPV vaccines in 48 Gavi-eligible countries. *International Journal of Cancer*, 15 fev. 2021. v. 148, n. 4, p. 932–940.

BURNEY, A.; ZAFAR, R. HPV Vaccination as a Mode of Cervical Cancer Prevention in Pakistan. *South Asian Journal of Cancer*, jan. 2023. v. 12, n. 1, p. 51–52.

BUSKWOFIE, A.; DAVID-WEST, G.; CLARE, C. A. A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. *Journal of the National Medical Association*, 1 abr. 2020. v. 112, n. 2, p. 229–232.

CAMARA, G. N. N. De L. et al. Os papilomavírus humanos – HPV: histórico, morfologia e ciclo biológico. *Universitas: Ciências da Saúde*, 24 mar. 2008. v. 1, n. 1, p. 502.

CANFELL, K. Towards the global elimination of cervical cancer. *Papillomavirus Research (Amsterdam, Netherlands)*, dez. 2019. v. 8, p. 100170.

CARDOSO, J. C.; CALONJE, E. Cutaneous manifestations of human papillomaviruses: A review. 2011. v. 20, n. 3.

CARVALHO, N. S. De et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2021. v. 30, n. ESP1. Disponível em: <[http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1679-4974202100050014&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1679-4974202100050014&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 11 maio 2023.

CASCARDI, E. et al. Association between Cervical Microbiota and HPV: Could This Be the Key to Complete Cervical Cancer Eradication? *Biology*, 26 jul. 2022. v. 11, n. 8, p. 1114.

CASTANHEIRA, C. P. et al. Microbiome and Cervical Cancer. *Pathobiology*, 2021. v. 88, n. 2, p. 187–197.

CASTELLSAGUÉ, X.; BOSCH, F. X.; MUÑOZ, N. The male role in cervical cancer. *Salud Publica De Mexico*, 2003. v. 45 Suppl 3, p. S345-353.

CHABEDA, A. et al. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases. *Papillomavirus Research*, 1 jun. 2018. v. 5, p. 46–58.

CHANDRA, J. et al. A phase 1, single centre, open label, escalating dose study to assess the safety, tolerability and immunogenicity of a therapeutic human papillomavirus (HPV) DNA vaccine (AMV002) for HPV-associated head and neck cancer (HNC). *Cancer immunology, immunotherapy: CII*, mar. 2021. v. 70, n. 3, p. 743–753.

CHAUHAN, S. R.; BHARADWAJ, M. Gearing up T-cell immunotherapy in cervical cancer. *Current Problems in Cancer*, 1 mar. 2018. SI: Cervical Cancer. v. 42, n. 2, p. 175–188.

CHU, K. et al. Safety and immunogenicity of an Escherichia coli-produced 9-valent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine (types 6/11/16/18/31/33/45/52/58) in healthy adults: an open-label, dose-escalation phase 1 clinical trial. *The Lancet Regional Health – Western Pacific*, 12 mar. 2023. v. 0, n. 0. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065\(23\)00049-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065(23)00049-4/fulltext)>. Acesso em: 1º abr. 2023.

CORDEIRO, M. N. et al. Current research into novel therapeutic vaccines against cervical cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, abr. 2018. v. 18, n. 4, p. 365–376.

CROSBIE, E. J. et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*, 7 set. 2013. v. 382, n. 9895, p. 889–899.

CUBIE, H. A. Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology*, 1 out. 2013. Special Issue: The Papillomavirus Episteme. v. 445, n. 1, p. 21–34.

CURTY, G.; CARVALHO, P. S. DE; SOARES, M. A. The Role of the Cervicovaginal Microbiome on the Genesis and as a Biomarker of Premalignant Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, jan. 2020. v. 21, n. 1, p. 222.

D'ADDARIO, M. et al. Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 19 maio. 2017. v. 35, n. 22, p. 2892–2901.

DANTAS, D. B. et al. Mortality from cervical cancer in Brazil: an ecological epidemiologic study of a 22-year analysis. 25 jun. 2020. Disponível em: <<http://ecancer.org/en/journal/article/1064-mortality-from-cervical-cancer-in-brazil-an-ecological-epidemiologic-study-of-a-22-year-analysis>>. Acesso em: 2 fev. 2023.

DAVIES-OLIVEIRA, J. C. et al. Eliminating Cervical Cancer: Progress and Challenges for High-income Countries. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, set. 2021. v. 33, n. 9, p. 550–559.

DIMAIO, D.; PETTI, L. M. The E5 proteins. *Virology*, out. 2013. v. 445, n. 1–2. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23731971/>>. Acesso em: 18 mar. 2023.

DONKERS, H.; BEKKERS, R.; GALAAL, K. Systematic Review on Socioeconomic Deprivation and Cervical Cancer: Inequalities in Survival. *Journal of Health Care for the Poor and Underserved*, 2021. v. 32, n. 2, p. 751–766.

DOORBAR, 20, J. et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Reviews in medical virology*, mar. 2015. v. 25 Suppl 1, n. Suppl Suppl 1. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25752814/>>. Acesso em: 18 mar. 2023.

DUAN, F. et al. Enhanced therapeutic efficacy of Listeria-based cancer vaccine with codon-optimized HPV16 E7. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2021. v. 17, n. 6, p. 1568.

EINSTEIN, M. H.; GOLDBERG, G. L. Human papillomavirus and cervical neoplasia. *Cancer Investigation*, 2002. v. 20, n. 7–8, p. 1080–1085.

GALANI, E.; CHRISTODOULOU, C. Human papilloma viruses and cancer in the post-vaccine era. *Clinical Microbiology and Infection*, 1 nov. 2009. v. 15, n. 11, p. 977–981.

GALICIA-CARMONA, T. et al. ADXS11-001 LM-LLO as specific immunotherapy in cervical cancer. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 3 ago. 2021. v. 17, n. 8, p. 2617–2625.

GALLAGHER, K. E.; LAMONTAGNE, D. S.; WATSON-JONES, D. Status of HPV vaccine introduction and barriers to country uptake. *Vaccine*, 6 ago. 2018. v. 36, n. 32 Pt A, p. 4761–4767.

GARDELLA, B. et al. New Perspectives in Therapeutic Vaccines for HPV: A Critical Review. *Medicina*, jul. 2022. v. 58, n. 7, p. 860.

GARZONE, A.; SCHORR, M.; ROGERS, T. HPV Vaccine for Prevention of High-Grade Precancerous Cervical Lesions. *American Family Physician*, 1 abr. 2019. v. 99, n. 7, p. Online.

GHANAAT, M. et al. Virus against virus: strategies for using adenovirus vectors in the treatment of HPV-induced cervical cancer. *Acta Pharmacologica Sinica*, dez. 2021. v. 42, n. 12, p. 1981–1990.

GIULIANO, A. R. et al. Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. *Gynecologic Oncology*, jul. 2019. v. 154, n. 1, p. 110–117.

GRAHAM, S. V. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 1 set. 2017. v. 131, n. 17, p. 2201–2221.

HORVATH, C. A. et al. Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses: an overview. *Virology Journal*, 20 jan. 2010. v. 7, n. 1, p. 11.

HOU, X. et al. Artificial Intelligence in Cervical Cancer Screening and Diagnosis. *Frontiers in Oncology*, 2022. v. 12. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8963491/>>. Acesso em: 7 abr. 2023.

HUBER, B. et al. RG1-VLP and Other L2-Based, Broad-Spectrum HPV Vaccine Candidates. *Journal of Clinical Medicine*, jan. 2021. v. 10, n. 5, p. 1044.

HULL, R. et al. Cervical cancer in low and middle-income countries. *Oncology Letters*, set. 2020. v. 20, n. 3, p. 2058–2074. ,

HU, Z.; MA, D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. *Cancer Medicine*, out. 2018. v. 7, n. 10, p. 5217–5236.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (Org.). Human papillomaviruses: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 15 - 22 February 2005. Lyon: IARC, 2007.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer de colo do útero. INCA - Instituto Nacional de Câncer, 2 abr. 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/diretrizes-brasileiras-para-o-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero>>. Acesso em: 11 abr. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022

JAIN, M. A.; LIMAEM, F. Cervical Squamous Cell Carcinoma. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

KAJITANI, N.; SCHWARTZ, S. Role of Viral Ribonucleoproteins in Human Papillomavirus Type 16 Gene Expression. *Viruses*, 30 set. 2020. v. 12, n. 10, p. 1110.

KEETILE, M. et al. Factors associated with and socioeconomic inequalities in breast and cervical cancer screening among women aged 15–64 years in Botswana. *PLoS ONE*, 4 ago. 2021. v. 16, n. 8, p. e0255581.

KHAN, S. et al. Development of a replication-deficient adenoviral vector-based vaccine candidate for the interception of HPV16- and HPV18-induced infections and disease. *International Journal of Cancer*, 2017. v. 141, n. 2, p. 393–404.

KITUR, H. et al. HPV Knowledge, Vaccine Status, and Health Literacy Among University Students. *Journal of Cancer Education: The Official Journal of the American Association for Cancer Education*, dez. 2022. v. 37, n. 6, p. 1606–1613.

KOMATSU, A.; IGIMI, S.; KAWANA, K. Optimization of human papillomavirus (HPV) type 16 E7-expressing lactobacillus-based vaccine for induction of mucosal E7-specific IFN $\gamma$ -producing cells. *Vaccine*, 7 jun. 2018. v. 36, n. 24, p. 3423–3426.

KREIMER, A. R. et al. Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine—Review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies. *Vaccine*, 6 ago. 2018. v. 36, n. 32 Pt A, p. 4774–4782.

KYRGIYOU, M.; MOSCICKI, A.-B. Vaginal microbiome and cervical cancer. *Seminars in Cancer Biology*, 1 nov. 2022. v. 86, p. 189–198.

LAHIJANI, A. Y. et al. HPV Vaccine Promotion: The church as an agent of change. *Social Science & Medicine (1982)*, jan. 2021. v. 268, p. 113375.

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

LI, L. et al. Absolute Risk and Attributable Fraction of Type-Specific Human Papillomavirus in Cervical Cancer and Precancerous Lesions—A Population-Based Study of 6286 Women in Rural Areas of China. *Journal of Clinical Medicine*, jan. 2022. v. 11, n. 21, p. 6483.

LIU, G. et al. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *AIDS (London, England)*, 27 mar. 2018. v. 32, n. 6, p. 795–808.

LJUBOJEVIC, S.; SKERLEV, M. HPV-associated diseases. *Clinics in Dermatology*, 1 mar. 2014. *Update on Sexually Transmitted Infections*. v. 32, n. 2, p. 227–234.

LLAVE, C. L. et al. The cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in the

Philippines. *Vaccine*, 15 jun. 2022. v. 40, n. 27, p. 3802–3811.

LOPEZ, M. S. et al. Cervical cancer prevention and treatment in Latin America. *Journal of Surgical Oncology*, abr. 2017. v. 115, n. 5, p. 615–618.

LUCIANI, S. et al. HPV vaccine implementation and monitoring in Latin America. *Salud Publica De Mexico*, 2018. v. 60, n. 6, p. 683–692.

LURIA, L.; CARDOZA-FAVARATO, G. *Human Papillomavirus*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

MARIANI, L. et al. Overview of the benefits and potential issues of the nonavalent HPV vaccine. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, mar. 2017. v. 136, n. 3, p. 258–265.

MARKOWITZ, L. E. et al. Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness Against HPV Infection: Evaluation of One, Two, and Three Doses. *The Journal of Infectious Diseases*, 2 mar. 2020. v. 221, n. 6, p. 910–918.

MO, Y. et al. Prophylactic and Therapeutic HPV Vaccines: Current Scenario and Perspectives. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022. v. 12. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.909223>>. Acesso em: 3 abr. 2023.

NETO, J. C. S. *Citologia clínica do trato genital*. Segunda Edição ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter, 2020.

OGILVIE, G. et al. Optimizing secondary prevention of cervical cancer: Recent advances and future challenges. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2017. v. 138, n. S1, p. 15–19.

OKUNADE, K. S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, jul. 2020. v. 40, n. 5, p. 602–608.

OLUSOLA, P. et al. Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. *Cells*, 21 jun. 2019. v. 8, n. 6, p. 622.

ORTIZ, R. R.; SMITH, A.; COYNE-BEASLEY, T. A systematic literature review to examine the potential for social media to impact HPV vaccine uptake and awareness, knowledge, and attitudes about HPV and HPV vaccination. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2019. v. 15, n. 7–8, p. 1465–1475.

OU, L.; YOUNGSTEDT, S. D. The Role of Vaccination Interventions to Promote HPV Vaccine Uptake Rates in a College-Aged Population: a Systematic Review. *Journal of Cancer Education*, 2022. v. 37, n. 2, p. 244–250

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Outlook: Progress in preventing cervical cancer: updated evidence on vaccination and screening, 2010 - PAHO/WHO | Pan American Health Organization. [s.d.]. Disponível em: <<https://www.paho.org/en/documents/outlook-progress-preventing-cervical-cancer-updated-evidence-vaccination-and-screening>>. Acesso em: 11 abr. 2023.

PANGARKAR, M. A. The Bethesda System for reporting cervical cytology. *CytoJournal*, 2022. v. 19. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9168399/>>. Acesso em: 7 abr. 2023.

PAPPA, K. I. et al. Novel structural approaches concerning HPV proteins: Insight into targeted therapies for cervical cancer (Review). *Oncology Reports*, 1 abr. 2018. v. 39, n. 4, p. 1547–1554.

PENG, S. et al. Development of DNA Vaccine Targeting E6 and E7 Proteins of Human Papillomavirus 16 (HPV16) and HPV18 for Immunotherapy in Combination with Recombinant Vaccinia Boost and PD-1 Antibody. *mBio*, 19 jan. 2021. v. 12, n. 1, p. e03224-20.

PETROSKY, E. et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 27 mar. 2015. v. 64, n. 11, p. 300–304.

POUYANFARD, S.; MÜLLER, M. Human papillomavirus first and second generation vaccines-current status and future directions. *Biological Chemistry*, 26 jul. 2017. v. 398, n. 8, p. 871–889.

PRIMO, W. Q. S. P. et al. Call to Eliminate Cervical Cancer in the Next Decade with a Focus on Brazil. *Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetricia: Revista Da Federacao Brasileira Das Sociedades De Ginecologia E Obstetricia*, jan. 2021. v. 43, n. 1, p. 1–2.

QIAO, Y.-L. et al. Efficacy, Safety, and Immunogenicity of an Escherichia coli-Produced Bivalent Human Papillomavirus Vaccine: An Interim Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 1 fev. 2020. v. 112, n. 2, p. 145–153.

QUANG, C. et al. Single-dose HPV vaccine immunity: is there a role for

non-neutralizing antibodies? Trends in Immunology, out. 2022. v. 43, n. 10, p. 815–825.

RAHANGDALE, L. et al. Human papillomavirus vaccination and cervical cancer risk. BMJ, 15 dez. 2022. v. 379, p. e070115.

REIS, N. V. S. et al. The Global Burden of Disease Study Estimates of Brazil's Cervical Cancer Burden. Annals of Global Health, 9 jun. 2020. v. 86, n. 1, p. 56.

REGAUER, S.; REICH, O. The origin of Human Papillomavirus (HPV) - induced cervical squamous cancer. Current opinion in virology, dez. 2021. v. 51. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34655910/>>. Acesso em: 21 mar. 2023.

RIBEIRO, A. et al. Rethinking Cervical Cancer Screening in Brazil Post COVID-19: A Global Opportunity to Adopt Higher Impact Strategies. Cancer Prevention Research, 1 out. 2021. v. 14, n. 10, p. 919–926.

RODRIGUES, A. N. et al. Lack of Impact of Race Alone on Cervical Cancer Survival in Brazil. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP, 2018. v. 19, n. 5, p. 1209–1214.

SAGAN A., R. S., et al., Screening: When Is It Appropriate and How Can We Get It Right? WHO. Policy Brief. No. 35. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330810/Policy-brief-35-1997-8073-eng.pdf>, acesso em: 25 mar 2021.

SANTELLA, B. et al. Microbiota and HPV: The role of viral infection on vaginal microbiota. Journal of Medical Virology, set. 2022. v. 94, n. 9, p. 4478–4484.

SAWAYA, G. F.; SMITH-MCCUNE, K.; KUPPERMANN, M. Cervical Cancer Screening. JAMA, 28 maio. 2019. v. 321, n. 20, p. 2018–2019.

SCHWARZ, T. F. et al. A ten-year study of immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in adolescent girls aged 10-14 years. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2019. v. 15, n. 7–8, p. 1970–1979.

SELLORS, J. W.; SANKARANARAYANAN, R. Colposcopia e tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical: manual para principiantes. Colposcopia e tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical: manual para principiantes, 2004. p. 132–132.

SHRESTHA, A. D. et al. Cervical Cancer Prevalence, Incidence and Mortality in Low and Middle Income Countries: A Systematic Review. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 26 fev. 2018. v. 19, n. 2, p. 319–324.

SILVA, R. L. DA et al. Role of HPV 16 variants among cervical carcinoma samples from Northeastern Brazil. *BMC Women's Health*, 1 ago. 2020. v. 20, n. 1, p. 162.

SILVA VIANA, L. DA et al. Incidence Trends of Cervical Cancer in Adolescents and Young Adults: Brazilian Population Based Data. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*, fev. 2018. v. 7, n. 1, p. 54–60.

SMITH, J. S. et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet (London, England)*, 5 abr. 2003. v. 361, n. 9364, p. 1159–1167.

SMITH, J. S. et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *International Journal of Cancer*, 1 ago. 2007. v. 121, n. 3, p. 621–632.

SOBHANI, N. et al. Therapeutic cancer vaccines: From biological mechanisms and engineering to ongoing clinical trials. *Cancer Treatment Reviews*, 1 set. 2022. v. 109, p. 102429.

SUNDSTRÖM, K.; ELFSTRÖM, K. M. Advances in cervical cancer prevention: Efficacy, effectiveness, elimination? *PLoS medicine*, jan. 2020. v. 17, n. 1, p. e1003035.

TANG, J. *et al.* Therapeutic DNA Vaccines against HPV-Related Malignancies: Promising Leads from Clinical Trials. *Viruses*, 25 jan. 2022. v. 14, n. 2, p. 239.

THE LANCET ONCOLOGY. HPV vaccination in south Asia: new progress, old challenges. *The Lancet Oncology*, 1 out. 2022. v. 23, n. 10, p. 1233.

TYLER, M.; TUMBAN, E.; CHACKERIAN, B. Second-generation prophylactic HPV vaccines: successes and challenges. *Expert Review of Vaccines*, fev. 2014. v. 13, n. 2, p. 247–255.

VELDHUIJZEN, N. J. et al. Factors affecting transmission of mucosal human papillomavirus. *The Lancet Infectious Diseases*, dez. 2010. v. 10, n. 12, p. 862–874.

VIEIRA, G. V. et al. Proteases and HPV-Induced Carcinogenesis. *Cancers*, 21 jun. 2022. v. 14, n. 13. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35804810/>>. Acesso em: 20 mar. 2023.

VILLIERS, E.-M. DE. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *International Journal of Cancer*, 2003. v. 103, n. 6, p. 705–708.

VU, M. et al. Cervical cancer worldwide. *Current Problems in Cancer*, 1 set. 2018. HPV related Cancers. v. 42, n. 5, p. 457–465.

WANG, R. et al. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Letters*, 28 fev. 2020. v. 471, p. 88–102.

WANG, X.; HUANG, X.; ZHANG, Y. Involvement of Human Papillomaviruses in Cervical Cancer. *Frontiers in Microbiology*, 28 nov. 2018. v. 9, p. 2896.

WHO. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. [s.d.]. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240014107>>. Acesso em: 11 abr. 2023.

WHO. One-dose Human Papillomavirus (HPV) vaccine offers solid protection against cervical cancer. *Saudi Medical Journal*, maio. 2022. v. 43, n. 5, p. 538.

WOOD, N. H. et al. The pathobiology and mechanisms of infection of HPV. *SADJ: journal of the South African Dental Association = tydskrif van die Suid-Afrikaanse Tandheelkundige Vereniging*, abr. 2010. v. 65, n. 3, p. 124–126.

XUE, P.; NG, M. T. A.; QIAO, Y. The challenges of colposcopy for cervical cancer screening in LMICs and solutions by artificial intelligence. *BMC Medicine*, 3 jun. 2020. v. 18, n. 1, p. 169.

YOUSEFI, Z. *et al.* An Update on Human Papilloma Virus Vaccines: History, Types, Protection, and Efficacy. **Frontiers in Immunology**, 2022. v. 12. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.805695>>. Acesso em: 12 maio 2023.

YU, L.; MAJERCIK, V.; ZHENG, Z.-M. HPV16 and HPV18 Genome Structure, Expression, and Post-Transcriptional Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 29 abr. 2022. v. 23, n. 9, p. 4943.

YUAN, Y. et al. HPV post-infection microenvironment and cervical cancer. *Cancer Letters*, 28 jan. 2021. v. 497, p. 243–254.

ZANINI, L. A. G. et al. Análise do manejo cirúrgico de pacientes com câncer cervical recidivado após radioterapia e quimioterapia. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 2020. v. 47, p. e20202443.

ZHANG, S. et al. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. Chinese Journal of Cancer Research = Chung-Kuo Yen Cheng Yen Chiu, 31 dez. 2020. v. 32, n. 6, p. 720–728.