

# VACINA QUADRIVALENTE ASSOCIADA À PREVENÇÃO DO HPV E SUAS LESÕES

## QUADRIVALENT VACCINE ASSOCIATED WITH THE PREVENTION OF HPV AND ITS INJURIES

LETICIA COELHO DUARTE<sup>1</sup>, KELVIN ALVES NAZARÉ<sup>1</sup>, BRUNA TALIA FERREIRA RODRIGUES<sup>1</sup>, ISADORA ALVES DE OLIVEIRA<sup>1</sup>, LIVIA MARTINS MOREIRA<sup>1</sup>, LIVIA FERNANDA DA SILVA VIEIRA<sup>1</sup>, LUCAS D' LÚCIO SOUSA MORAES<sup>1</sup>, ARILTON JANUÁRIO BACELAR JÚNIOR<sup>2\*</sup>

1.Acadêmicos do Curso de Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga; 2.Professor de Imunologia e Parasitologia da Única de Ipatinga M.G.

Faculdade Presidente Antônio Carlos, Ipatinga – Rua Marquês de Caravelas, 148, Cidade Nobre, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35162-148 [dr.arilton@gmail.com](mailto:dr.arilton@gmail.com)

Recebido em 07/06/2021. Aceito para publicação em 23/07/2021

### RESUMO

Considerada uma infecção de alta prevalência em todo o mundo, o papilomavírus humano (HPV) é um DNA viral capaz de infectar a mucosa genital, além de possuir potencial atividade oncogênica. Sabe-se, portanto, que o câncer do colo do útero pode ser ocasionado por alguns tipos de HPV, entre eles os subtipos HPV-16 e HPV-18, considerado os mais frequentes nas mulheres, portanto, responsáveis por cerca de 70% dos cânceres cervicais. Se tratando de um problema de saúde pública, considera-se como um método profilático muito eficaz e com melhor custo benefício, o desenvolvimento de vacinas. Neste contexto, a vacina quadrivalente que foi adotada e aprovada pelo Ministério da Saúde, têm se mostrado como uma boa opção para controle desta doença infecciosa. A vacina contra o HPV é preparada a partir de partículas análogas virais, produzidas por tecnologia recombinante, proveniente da proteína L1 do capsídeo viral dos tipos de HPV, sendo capazes de gerar resposta imunológica. Diante do exposto, esta revisão de literatura, objetiva apresentar as características gerais dos vírus HPV e associar com as lesões cérvico-vaginais, apresentando os aspectos imunológicos da vacina quadrivalente e sua eficácia na prevenção do câncer do colo do útero.

**PALAVRAS-CHAVE:** HPV; lesões cérvico-vaginais; câncer do colo do útero; Papanicolau; vacina quadrivalente.

### ABSTRACT

Considered a highly prevalent infection worldwide, the human papilloma virus (HPV) is a viral DNA capable of infecting the genital mucosa, in addition to having potential oncogenic activity. It is known if, therefore, that cervical cancer can be caused by some types of HPV, among them the subtypes HPV-16 and HPV-18, considered the most frequent in women, therefore, responsible for about 70% of cervical cancers. When dealing with a public health problem, vaccine development it is considered a very effective and most cost-effective prophylactic method. In this context, the quadrivalent vaccine was adopted and approved by the Ministry of Health has been shown to be a good option for controlling this infectious disease. The HPV vaccine is prepared from analogous viral particles, produced by recombinant technology, from the L1 protein of the viral capsid of the HPV types, being able to

generate an immune response. Given the above, this literature review aims to present the general characteristics of HPV viruses and associate them with cervical-vaginal lesions, presenting the immunological aspects of the quadrivalent vaccine and its effectiveness in preventing cervical cancer.

**KEYWORDS:** HPV; vicarious-vaginal lesions; cervical cancer; Papanicolau; quadrivalent vaccine.

### 1. INTRODUÇÃO

Em 2009, a infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) foi considerada a doença sexualmente transmissível com maior prevalência em todo o mundo<sup>1</sup>.

Sabe-se, entretanto, que o câncer do colo do útero pode ser ocasionado por alguns tipos de HPV, especialmente pelos subtipos HPV-16 e HPV-18. É um dos mais frequentes na população feminina, responsáveis por cerca de 70% dos cânceres cervicais, sendo o segundo tipo de câncer mais frequente em mulheres que residem em regiões menos desenvolvidas<sup>2</sup>. Estima-se que em 2020, foram 16.590 novos casos da infecção<sup>3</sup>. Devido à alta incidência do câncer de colo do útero associado a infecção pelo HPV, esta se tornou uma questão de saúde pública.

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2018, foram registrados 570 mil novos casos, o que representa aproximadamente 84% dos novos casos no mundo<sup>2</sup>.

Com a diminuição da imunidade do organismo, podem ocorrer lesões características da infecção pelo HPV, como as verrugas genitais ou condilomas acuminados, podendo aparecer no colo do útero, vagina e vulva, além da região pubiana, perineal, perianal e ânus<sup>4</sup>.

Diante do exposto, vale ressaltar que a vacinação é um método eficaz e de relevante custo-benefício para se combater essa doença infecciosa<sup>5</sup>. Com base neste princípio, em 2006, a *Food and Drug Administration* (FDA), aprovou a vacina quadrivalente como agente imunizador contra o HPV, e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil (Anvisa) regulamentou a comercialização dessa vacina<sup>6</sup>.

É importante salientar que o potencial profilático da vacinação não torna inválido o exame preventivo, também conhecido como Papanicolau. Este método de prevenção do câncer do colo do útero é realizado por meio de um esfregaço ou raspagem de células do epitélio cérvico-vaginal, e quando associado a vacinação, potencializa a prevenção do câncer de colo do útero<sup>7</sup>.

Neste contexto, objetiva-se com esta revisão bibliográfica apresentar as características gerais do HPV e sua associação com as lesões cérvico-vaginais, além de expor os aspectos imunológicos da vacina quadrivalente e sua eficácia na prevenção do câncer do colo do útero.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada através de um estudo descritivo, por meio de uma revisão bibliográfica. Foi feito um levantamento de dados através de artigos publicados na internet, nas bases de dados: SciELO, PubMed, Ministério da Saúde, INCA e Google Acadêmico, com a associação dos seguintes termos: “Papilomavírus humano”, “Lesões do HPV”, “Vacina quadrivalente” e “Imunogenicidade da vacina quadrivalente”. Posteriormente foi realizada a leitura e análise crítica dos artigos para selecionar aqueles que melhor se adequaram aos objetivos do trabalho, com o intuito de explorar, compreender e conhecer ao máximo a relação da vacina quadrivalente na prevenção de lesões causadas pelo HPV. Foram utilizados artigos completos dispostos em português, inglês e espanhol, publicados entre os anos de 2009 a 2020, com exceção de um artigo do ano de 2002, os quais compõem o referencial teórico deste trabalho.

## 3. DESENVOLVIMENTO

### Papilomavírus humano

Os Papilomavírus são membros da família *Papillomaviridae* e infectam o epitélio de animais, incluindo os seres humanos (Papilomavírus Humano ou HPV), causando tumores benignos de células escamosas, como verrugas (HPV tipos 6 e 11, por exemplo)<sup>8</sup>. São vírus relativamente pequenos, não envelopados, com 55 nm de diâmetro com seu DNA (ácido desoxirribonucleico) de fita dupla circular<sup>9</sup>. Além disto, atualmente já se sabe que alguns desses tipos podem resultar em carcinoma da cérvix e do pênis (especialmente os tipos 16 e 18).

A infecção inicial pelo HPV decorre através das pequenas partículas virais liberadas, direcionadas as células do epitélio escamoso, a partir de microlesões<sup>10</sup>. Estes vírus podem se manter sob a forma epissomal (ou latente) no núcleo das células infectadas, o que é comumente encontrado nas lesões classificadas como de baixo grau<sup>11</sup>. Os HPV's causam infecções nas localidades cutâneas e mucosas, podendo levar diversas vezes a evolução de diferentes tipos de verrugas ou condilomas: verrugas chatas, condilomas genitais, verrugas plantares, verrugas de pele, verrugas anogenitais e/ou papilomas de laringe<sup>9</sup>.

O HPV pode ser transmitido sexualmente por

contato com a pele infectada ou durante a relação sexual, podendo acometer homens e mulheres. Atualmente, existem poucas informações a respeito da infecção em indivíduos do sexo masculino<sup>12</sup>. Entretanto, estudos indicam o homem como um importante agente transmissor e propagador do vírus, contribuindo diretamente para o alto número de neoplasias cervicais em mulheres<sup>13</sup>.

Vale ressaltar que o diagnóstico inicial pode ser feito através da observação clínica da presença das verrugas. Segundo o Ministério da Saúde (2014)<sup>14</sup>, a maioria das mulheres obtém o diagnóstico a partir da realização do exame Papanicolau, cujo objetivo é a detecção de células anormais presentes no colo do útero e que podem estar associadas a este vírus. Apesar de não se diagnosticar a presença do vírus especificadamente, este exame é considerado o melhor método para detecção das lesões precursoras associadas ao câncer do colo do útero. Caso seja identificada alguma alteração ou lesão, é retirado um fragmento do tecido para a realização de estudo histopatológico ou biópsia. A confirmação da infecção pelo HPV deve ser realizada por exames moleculares, cujo objetivo é detectar a presença do DNA viral e o tipo específico (grupos de baixo ou alto risco oncogênico).

Santos *et al.* (2011)<sup>13</sup>, afirmam que a maior parte das infecções por HPV em homens apresentam caráter benigno, geralmente de forma subclínica, podendo se manifestar como pápulas geralmente múltiplas ou como lesões carnudas e semelhantes à “couve-flor”, localizadas no pênis, glândula, escroto, sulco balanoprepucial, região perianal e, mais raramente, no meato uretral. Lesões presentes na cavidade oral também podem ser observadas. Um diagnóstico correto requer, além da anamnese, o exame físico e, se necessário, exames complementares para a pesquisa direta dos vírus. Outra técnica complementar é a da inspeção com ácido acético, utilizada para facilitar a detecção da infecção.

A forte associação da infecção por HPV durante as relações sexuais resultou na adoção de medidas de prevenção, como o uso de preservativos, além da realização do preventivo (Papanicolau) anualmente pelas mulheres, e aplicação da vacina quadrivalente contra o HPV. Os preservativos não impedem totalmente a infecção pelo HPV, pois as verrugas ou lesões podem estar presentes em áreas que não estejam protegidas pelo preservativo. Todavia, o uso correto da camisinha apresenta potencial chance de minimizar os casos de infecção, além deste ser um método eficaz na prevenção de doenças como a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), hepatites e outras DST's<sup>14</sup>.

De tal forma, a vacinação contra o HPV tem por objetivo reduzir a incidência e a mortalidade pelo câncer de colo de útero, sendo indicada como método preventivo especialmente para adolescentes entre nove e quatorze anos. A vacina tem se mostrado eficaz quando administrada dentro desta faixa etária, quando ainda não houve contato com este vírus (especialmente os HPV 6, 11, 16 e 18), por induzir a produção de anticorpos em

grandes quantidades, que resultam em melhor resposta de proteção ao desenvolvimento de lesões.

### Lesões associadas ao HPV

Dos mais de 200 tipos de HPV identificados, cerca de 45 subtipos infectam o trato anogenital masculino e feminino<sup>15</sup>. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), pelo menos 13 tipos de HPV são considerados oncogênicos e apresentam potencial para provocar infecções frequentes, ocasionadas por lesões precursoras. Estas lesões quando não tratadas podem evoluir para o câncer vaginal, vulvar, anal, peniano, orofaringe e boca, e principalmente o câncer cervical, correspondendo a cerca de 70% dos casos<sup>16</sup>.

De modo geral, a infecção pelo HPV tanto em homens quanto em mulheres pode ser observada nas formas clínica, subclínica e latente. Nas mulheres a infecção clínica é manifestada na forma de verruga. A forma subclínica se apresenta no colo do útero, e representa 80% dos casos, já a forma latente pode ser identificada somente por meio de biópsia fazendo uso da biologia molecular<sup>17</sup>.

Estudos apresentam cofatores não virais como o polimorfismo da proteína P53, tabagismo, uso de contraceptivos orais, e a síndrome da imunodeficiência humana associados em diferentes níveis ao aparecimento e desenvolvimento de lesões e carcinoma escamoso cervical, tendo como principal agente causador o HPV. Segundo Pinto, Tulio e Cruz (2002)<sup>18</sup>, a resposta imune humoral parece estar relacionada ao controle da infecção por HPV, impedindo o aparecimento e progressão de lesões associadas ao vírus. Já a resposta imune local, é considerada importante para o desenvolvimento e progressão do câncer cervical.

O câncer do colo do útero se evidencia com a proliferação desordenada do epitélio que reveste o órgão, comprometendo o tecido subjacente denominado estroma, podendo acometer estruturas e órgãos próximos. De forma geral, os casos progridem lentamente antes de atingir o estágio invasor da doença. Nestes casos, onde a detecção ocorre de forma tardia, o tratamento se torna ainda mais difícil, e está associado a um pior prognóstico<sup>19</sup>.

O carcinoma de cérvix uterina, tem como local de progressão a zona de transformação da cérvix, região localizada entre os epitélios glandular e estratificado, na parte externa da iminência do canal do colo<sup>20</sup>. Mulheres com cânceres cervical e vulvar aumentam o risco de desenvolverem câncer anorretal, sabendo-se que o canal anal tem as mesmas características histológicas do colo do útero<sup>21</sup>.

Para rastreamento e controle de câncer de colo do

útero, o exame citopatológico e/ou preventivo, foi introduzido no Brasil em 1998<sup>19</sup>. O preventivo compreende a coleta de células esfoliadas da ectocérvice e endocérvice que são extraídas por raspagem do colo do útero, permitindo a detecção de atípicas celulares, objetivando avaliar a presença de lesões precursoras, não detectáveis clinicamente, e a partir dessa primeira identificação, encaminhar o paciente para exames subsequentes que permitirão um diagnóstico mais preciso<sup>20</sup>. Alguns métodos de diagnóstico utilizados são a histopatologia das lesões, e detecção de DNA viral com hibridização e polimerização em cadeia (PCR)<sup>21</sup>.

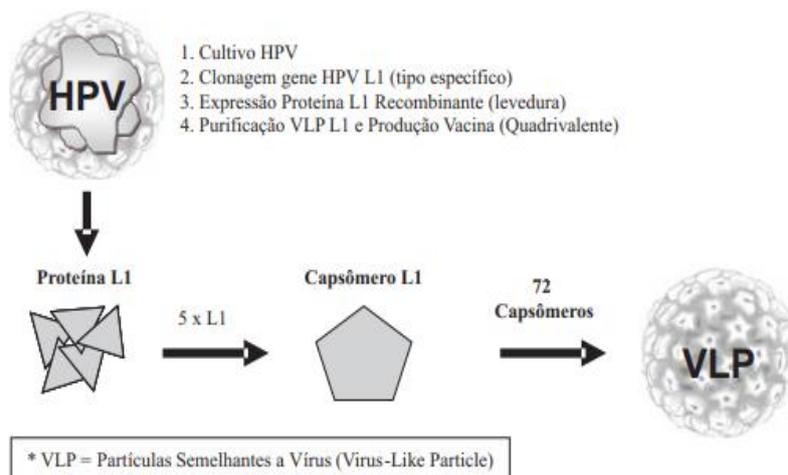
O INCA recomenda a realização do Papanicolau em mulheres na faixa etária de 25 a 64, ou as que já tiveram relação sexual anteriormente. O exame deve ser repetido a cada três anos, se após dois exames normais consecutivos realizados no intervalo de um ano, os resultados forem negativos<sup>23</sup>.

### Vacina quadrivalente

No Brasil a vacina profilática adotada pelo Ministério da Saúde contra o HPV, é a quadrivalente<sup>24</sup>. Essa vacina protege contra o HPV de baixo risco (tipos

#### Vacina HPV VLPs L1

- L1 principal proteína do capsídeo viral (L1 – HPV 6; L1 – HPV 11; L1 – HPV 16; L1 – HPV 18).
- L1 auto-arranjo formando VLPs não infecciosos/ não oncogênicos (ausência material genético) ⇒ Vacina inativada (Engenharia Genética).
- L1 VLPs induzem Altos títulos de Anticorpos neutralizantes



**Figura 1.** Vacina contra HPV – Tecnologia de Produção. **Fonte:** Junior (2006)<sup>28</sup>.

6 e 11, que causam verrugas anogenitais) e de alto risco (tipos 16 e 18, que causam câncer de colo uterino)<sup>25</sup>.

A vacina contra o HPV é preparada a partir de partículas análogas virais, produzidas por tecnologia recombinante, proveniente da proteína L1 do capsídeo viral dos tipos de HPV, que são capazes de gerar resposta imunológica<sup>26</sup>.

De tal forma, a vacina quadrivalente estimula a resposta humoral, através do contato com partículas

semelhantes ao vírus ou VLP (*virus like particles*), porém, sem capacidade para causar os danos decorrentes da infecção. O capsídeo do HPV contém duas proteínas, a L1 e a L2 que se expressam gerando os VLP's, principal fonte de antígenos. Os anticorpos induzidos pela vacina são liberados na mucosa genital, impedindo o quadro infeccioso precocemente (Figura 1)<sup>27</sup>.

Segundo Sorpreso & Kelly (2018)<sup>29</sup>, desde 2014, a vacina quadrivalente para os subtipos HPV 6,11,16 e 18, foi implementada pelo Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde (PNI-MS) para meninas de nove a quatorze anos, ampliando para mulheres que vivem com HIV, com até 26 anos. No sexo masculino, a vacinação ocorre entre os doze e treze anos, e homens com HIV de nove à vinte e seis anos, sob orientação médica.

Para uma prevenção mais eficaz, é indicado que a vacina seja aplicada antes da exposição ao vírus. Por se tratar de uma infecção que geralmente é transmitida por via sexual, a imunização deve ser realizada antes do início da atividade sexual. Adolescentes entre onze e quatorze anos constituem a faixa etária alvo da vacinação. Além disso, alguns estudos corroboram para uma resposta imune mais eficaz quando aplicada antes da puberdade<sup>30</sup>.

Segundo Paavonen (2009)<sup>31</sup>, a vacina quadrivalente apresenta eficácia comprovada de aproximadamente 100% na prevenção de lesões provocadas pelos tipos de HPV 16 e 18 quando administrada ainda na infância, antes do início da vida sexual. Porém, quando administrada em mulheres em idade adulta, principalmente, com vida sexual ativa e com maior probabilidade de já terem sido expostas ao vírus, a eficácia cai para 44%.

Semelhantemente, de acordo com Cox & Palefsky (2020)<sup>32</sup>, dois grandes ensaios clínicos randomizados compararam a vacina quadrivalente contra o HPV com placebo em mais de 17.000 mulheres entre 15 a 26 anos. Após três anos, observou-se que a eficácia da vacina quadrivalente contra o HPV com intuito de prevenir neoplasias cervicais ou doença mais grave foi de 97% à 100% entre as mulheres virgens, e 44% entre a população geral. De forma complementar, concluiu-se que a eficácia para prevenir neoplasias na vagina e vulva foi de aproximadamente 100% entre as populações virgens, e 62% entre a população geral.

Sabe-se, portanto, que a vacina quadrivalente contra HPV é expressamente imunogênica, sendo capaz de induzir a produção de grandes quantidades de anticorpos específicos para o vírus. Alguns estudos apontam que a vacina apresentou ação imunizante durante um período de 8 anos e meio, demonstrando oferecer uma proteção duradoura<sup>33</sup>.

Em um estudo realizado por Borsatto<sup>34</sup>, descobriu-se que um mês após a terceira dose da vacina, quase 100% das mulheres entre 15 e 26 anos possuíam a presença de anticorpos para cada sorotipo. Além disso, este estudo demonstrou que a vacina quadrivalente induziu melhor resposta em adolescentes entre nove e quinze anos, quando comparadas com jovens entre dezesseis e vinte

e três anos. Nas mulheres entre nove e quinze anos, a vacina é altamente imunogênica, pois duas doses produziram títulos de anticorpos equivalentes a três doses em mulheres entre 16 e 26 anos.

Neste contexto, são considerados fatores indispensáveis para o controle e prevenção do HPV e suas lesões, o uso de preservativos, a realização do exame preventivo Papanicolau, e especialmente, a vacinação da população<sup>20</sup>.

Vale ainda ressaltar, que a vacinação serve para prevenir o HPV e não para tratá-lo<sup>31</sup>.

#### 4. CONCLUSÃO

Diante do exposto, conclui-se que a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) se tornou um problema de Saúde Pública. Diante do reconhecimento de sua associação com a ocorrência do câncer uterino e lesões cervico-vaginais, a vacina quadrivalente se tornou imprescindível para prevenção desta enfermidade, tanto para homens, quanto para mulheres, minimizando os casos de infecções por outros tipos de HPV ou de sua forma mais grave.

Portanto é fundamental a prevenção desta doença, através da vacina, da realização do exame preventivo e do uso de preservativos, resultando em uma população cada vez mais protegida e números cada vez menos expressivos nos índices de acometidos.

#### 5. REFERÊNCIAS

- [1] Silva MJPMA, Gonçalves AKS, Giraldo PC, Pontes AC, Dantas GL, Silva RJO, Silva LGP. A eficácia da vacina profilática contra o HPV nas lesões HPV induzidas. *Femina*. 2009. 37(10), 1-8. [acesso em 27 de julho de 2021]. Disponível em: [http://www.hu.ufsc.br/projeto\\_hpv/A%20eficacia%20da%20vacina%20profilatica%20contra%20o%20HPV.pdf](http://www.hu.ufsc.br/projeto_hpv/A%20eficacia%20da%20vacina%20profilatica%20contra%20o%20HPV.pdf)
- [2] OPAS/OMS, Organização Pan Americana da Saúde e Organização Mundial da Saúde. Folha informativa - HPV e câncer do colo do útero: Principais informações. [acesso em 03 de jun. 2021]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/hpv-e-cancer-do-colo-do-uterio>.
- [3] Fundação Oswaldo Cruz. Prevenção e tratamento do HPV. 2018. [acesso em 03 de jun. 2021]. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/prevencao-e-tratamento-do-hpv>
- [4] INCAb. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Quais são as manifestações da infecção pelo HPV? [acesso em 03 de jun. 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/quais-sao-manifestacoes-infeccao-pelo-hpv>
- [5] Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, *et al.* Segurança no final do estudo, imunogenicidade e eficácia da vacina quadrivalente de HPV (tipos 6, 11, 16, 18) em mulheres adultas de 24 a 45 anos de idade. *Br J Cancer*. 2011. 105, 28–37. [acesso em 27 de julho de 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3137403/>
- [6] Pomfret TC, Gagnon JMJR, Gilchrist AT. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoconomics. *J Clin Pharm*

- Ther. 2011. 36(1), 1-9. [acesso em 27 de julho de 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21198715/>
- [7] Libera LS, Alves GN, Souza HG, *et al.* Avaliação da infecção pelo PapilomaVirus Humano (HPV) em exames citopatológicos. *Brazilian Journal of Clinical Analysis*.2016. 48(2), 138-43. [acesso em 27 de julho de 2021]. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/avaliacao-da-infeccao-pelo-papiloma-virus-humano-hpv-em-exames-citopatologicos-48-n2/>
- [8] Levinson W. *Microbiologia Médica e Imunologia*. Artmed. 10<sup>a</sup> ed. 2010.
- [9] Nakagawa JTT, Schirmer J, Barbieri M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. *Revista Brasileira de Enfermagem* 2010. 63(2), 307-311. [acesso em 27 de julho de 2021]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/b7Xh54fHGTFGWtwqkXxcBmy/?lang=pt>
- [10] Brooks G F, Carroll KC, Butel JS, *et al.* *Microbiologia Médica: de Jawetz, Melnick e Adelberg*. Editora EAMGH. 25<sup>a</sup> ed. 2012.
- [11] Ferraz LC, Santos ABR, Discacciati MG. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos. *J Health Sci Inst*. 2012. 30(2), 107-111. [acesso em 27 de julho de 2021]. Disponível em: [https://repositorio.unip.br/wp-content/uploads/2020/12/V30\\_n2\\_2012\\_p107-111.pdf](https://repositorio.unip.br/wp-content/uploads/2020/12/V30_n2_2012_p107-111.pdf)
- [12] Panobianco MS, Lima ADF, Oliveira ISB, *et al.* O conhecimento sobre o HPV entre adolescentes estudantes de graduação em enfermagem. *Texto e Contexto - Enfermagem* 2013. 22(1), 201-207. [acesso em 27 de julho de 2021]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/L34XwsHPgshmjFTCBx6PjnL/?format=pdf&lang=pt>
- [13] Santos IM, Maiores MF, Haas P. Infecção por HPV em homens: Importância na transmissão, tratamento e prevenção do vírus. *Revista Estudos de Biologia* 2010/2011.32/33(76-81),111-18. [acesso em 27 de julho de 2021]. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/325159475\\_Infeccao\\_por\\_HPV\\_em\\_homens\\_Importancia\\_na\\_transmissao\\_tratamento\\_e\\_prevencao\\_do\\_virus](https://www.researchgate.net/publication/325159475_Infeccao_por_HPV_em_homens_Importancia_na_transmissao_tratamento_e_prevencao_do_virus)
- [14] Brasil. Ministério da saúde (MS). Programa Nacional de Imunizações. Guia Prático Sobre o HPV: Perguntas e respostas. Brasília: Ministério da saúde (MS). 2017. 1-44.[acesso em 03 de jun. 2021]. Disponível em:<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/07/Perguntas-e-respostas-HPV-.pdf>
- [15] Silva SS, Nakajima GS, Guimarães RA, *et al.* Associação entre achados histológicos sugestivos de lesões por papilomavírus humano em espécimes de hemorroidectomias. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2015. 28(4), 255-257. [acesso em 27 de julho de 2021]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/jysfjdXpvmBLSxHnzbXz3St/?lang=pt&format=pdf>
- [16] ] Inca. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Quais são os tipos de HPV que podem causar câncer?.[acesso em 03 de jun. 2021]. Disponível em:<https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/quais-sao-os-tipos-hpv-que-podem-causar-cancer#:~:text=Dentre%20os%20HPV%20de%20alto%20risco%20oncog%C3%AAnico%2C%20os,genitais%20e%20papilomas%20lar%C3%ADngeos%2C%20s%C3%A3o%20considerados%20n%C3%A3o%20oncog%C3%AAnicos.>
- [17] Castro TMPPG, Filho IB, *et al.* Detecção de HPV na mucosa oral e genital pela técnica PCR em mulheres com diagnóstico histopatológico positivo para HPV genital. *Rev. Bras. Otorrinolaringol*. 2009. 75(2), 167-71. [acesso em 27 de julho de 2021]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rboto/a/S9z7MKr7Rz5mn6TQnC7nFNM/?lang=pt&format=pdf>
- [18] Pinto AP, Tulio S, Cruz OR. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2002. 48, (1), 73-8. [acesso em 27 de julho de 2021]. Disponível em:<https://www.scielo.br/j/ramb/a/rbvrFCYNLMCMttstQyYt8h/?format=pdf&lang=pt>
- [19] INCA, Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2020. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2020. [acesso em 03 de jun. 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
- [20] De Andrade CB, Souza C, Campos NPS, *et al.* Percepção dos enfermeiros da atenção básica à saúde do município de Jeremoabo frente à resistência das mulheres na realização do exame citopatológico de colo de útero. *Revista Saúde em Foco*. 2017. ed. 9, 1-22. . [acesso em 27 de julho de 2021]. Disponível em: [https://portal.unisepe.com.br/unifia/wpcontent/uploads/sites/10001/2018/06/006\\_percepcao\\_dos\\_enfermeiros\\_da\\_atencao\\_basica\\_a\\_saude.pdf](https://portal.unisepe.com.br/unifia/wpcontent/uploads/sites/10001/2018/06/006_percepcao_dos_enfermeiros_da_atencao_basica_a_saude.pdf)
- [21] Monteiro BKSM, Santos JGC, Maia MM, *et al.* Papiloma virus humano em região anal: Revisão de literatura. *Rev Med Minas Gerais* 2019. 29: e-2027. [acesso em 27 de julho de 2021]. Disponível em: <http://www.rmmg.org/exportar-pdf/2546/v29e2027.pdf>
- [22] Leto MGP, Junior GFS, Porro AM, *et al.* Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. *An. Bras. Dermatol*. 2011. 86 (2), 306-17. [acesso em 27 de julho de 2021]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/W8xQS6MSSk7tT8CLR Cnbs8f/?lang=pt&format=pdf>
- [23] Inca, Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. 2<sup>o</sup> Ed. ampliada e atualizada. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2011. [acesso em 03 de jun. 2021]. Disponível em:[https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizesparaorastreamentodocancerdocolodoutero\\_2016\\_corrigido.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizesparaorastreamentodocancerdocolodoutero_2016_corrigido.pdf)
- [24] Ministério da saúde. HPV: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. 2019. [acesso em 03 de jun. 2021]. Disponível em:<http://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/hpv>
- [25] Zardo GP, Farah FP, Mendes FG, *et al.* Vacina como agente de imunização contra o HPV. *Ciênc. Saúde coletiva*. 2014. 19(9), 3799-3808. [acesso em 27 de julho de 2021]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/vhx9ghBGgKKWCL6CXJ69X7N/?lang=pt&format=pdf>
- [26] Sus-Conitec, Incorporação de Tecnologias. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Vacina contra HPV na prevenção de câncer de colo do útero. 2013. [acesso em 03 de jun. 2021]. Disponível em: [conitec.gov.br/images/Incorporados/VacinaHPV-final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Incorporados/VacinaHPV-final.pdf)
- [27] Luvisaro BMO. Determinantes e impacto da vacina contra o HPV na mortalidade por câncer do colúterino

- no Brasil. Dissertação. Universidade Federal de Minas Gerais. 2018.
- [28] Junior NV. Vacina Quadrivalente contra HPV 6, 11, 16, 18: a Mais Nova Ferramenta de Prevenção. DST – J bras Doenças Sex Transm. 2006. 220-223. [acesso em 27 de julho de 2021]. Disponível em: <http://www.dst.uff.br/revista18-4-2006/EDITORIAL.pdf>
- [29] Sorpreso ICE, Kelly PJ. HPV vacina: conhecer e aceitar para assegurar a eficácia. J. Hum. Growth Dev. 2018. 28(1), 5-8. [acesso em 27 de julho de 2021]. Disponível em: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0104-12822018000100001&lng=pt&nrm=i](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0104-12822018000100001&lng=pt&nrm=i)
- [30] Tatti SA Benzano D, Matos PNJC. Colposcopias e patologias do trato genital inferior: vacinação contra o HPV. Editora Artmed. 1ª ed. 2010.
- [31] Paavonen J, Naud P, Salmeron J, *et al.* Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. Lancet (London, England).2009. 374(9686), 301–314. [acesso em 27 de julho de 2021]. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61248-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61248-4/fulltext)
- [32] Cox JT, Palefsky JM. Human papillomavirus vaccination. Editora Upto date. 2020. [acesso em 03 de jun. 2021]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-vaccination#!>
- [33] Saito MI, Bricks LF, Hirschheimer MR. Vacinaquadrivalente contra HPV: O que mais se deve saber?. Sociedade de Pediatria de São Paulo. 2014. [acesso em 03 de jun. 2021]. Disponível em: <https://www.spsp.org.br/2014/03/17/vacina-quadrivalente-contra-hpv-o-que-mais-se-deve-saber/>
- [34] Borsatto AZ, Vidal MLB, Rocha RCNP. Vacina contra o HPV e a Prevenção do Câncer do Colo do Útero: Subsídios para a Prática. Revista Brasileira de Cancerologia 2011. 57(1), 67-74. [acesso em 27 de julho de 2021]. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/690/462>