

# Fatores que atenuam e agravam o prognóstico de neoplasia intraepitelial cervical: uma revisão integrativa de literatura

Aline Lelis Guimarães<sup>1</sup>, Felipe Caixeta do Nascimento<sup>1</sup>, Gabriel de Assis Andrade<sup>1</sup>, José Ricarto Bezerra Netto<sup>1</sup>, Victor Saraiva<sup>1</sup>, Wesley Cristian Ferreira<sup>1</sup>, Danilo Silva Almeida<sup>2</sup>.

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

**RESUMO:** O Papilomavírus Humano (HPV) está diretamente associado ao maior risco de progressão de lesões cervicais para câncer. Esse tipo de câncer é o terceiro tipo de câncer nos países em desenvolvimento. Verificar a relação entre as taxas de infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) com a evolução das neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC). Apresenta-se como um estudo descritivo fundamentado em uma revisão integrativa de literatura. A relação HPVxNIC apareceu em estudo onde 59% das mulheres infectadas apresentaram condiloma, sendo o ácido tricloroacético mais utilizado para tratar essas lesões. A prevalência de NIC em mulheres HIV negativo foi menor que em mulheres HIV positivas, 2,4% e 15,3% respectivamente. A presença de NIC estava associada à infecção pelo HPV em 82,8% das mulheres. O procedimento de conização foi eficaz e evitou recidiva em 86% dos casos com NIC III. Mulheres que fizeram acompanhamento correto após tratamento de lesões obtiveram menor índice de progressão das mesmas. A recidiva de lesões está relacionada a presença de imunomarcadores e estresse oxidativo. Existe íntima correlação entre a infecção do papiloma vírus humano (HPV) e a evolução de neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC), resultados que apontam para alta probabilidade de cura através de procedimentos, tais como conização e aplicação de ácido tricloroacético.

**Palavras-chave:** Neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC). Papilomavírus Humano (HPV). Lesões. Colpocitopatologia. Lesão intraepitelial cervical.

## INTRODUÇÃO

Em virtude da crescente quantidade de casos de neoplasia intraepitelial cervical e de mortes pelo por câncer do colo de útero observada nos últimos anos, tornou-se imprescindível a ascensão de estudos que, por estarem inseridos no contexto da pesquisa cientificamente embasada, são capazes de delimitar práticas mais eficazes no âmbito da área ginecológica, bem como de propiciar aos profissionais melhor utilização de evidências no tratamento das mulheres sujeitas a tal patologia. Dessa maneira, este assunto emerge com extrema relevância no tecido social, uma vez que proporciona a síntese do conhecimento, a incorporação e a aplicabilidade de resultados significativos em um espaço no qual as mulheres assumem posição de destaque e constante evolução (TALLON et al., 2020).

Diante do exposto, a tendência de aumento da doença nos países em desenvolvimento é atribuída à escolaridade, renda, comportamentos sexuais como início precoce da vida sexual, alto número de parceiros múltiplos, uso infrequente de preservativos e presença de infecções sexualmente transmissíveis (IST) (ANJOS et al., 2010). Vale ressaltar ainda que as mulheres uma vez infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), têm maior risco e persistência de infecções múltiplas por Papilomavírus Humano (HPV), que estão associadas a um maior risco de progressão para lesões cervicais pré-cancerosas em comparação com as não infectadas pelo vírus da imunodeficiência adquirida (RODRIGUES et al., 2016).

Apesar dos programas de rastreamento amplamente difundidos, o câncer cervical continua sendo o terceiro tipo de câncer mais comum nos países em desenvolvimento, representando no Brasil, cerca de 7,5% (INCA, 2020). Com base na implementação de programas de triagem endocervical e de métodos de rastreamento em citologia cervical – como o exame de prevenção ou citopatológico –, propicia um maior conhecimento do importante papel e de como age o papiloma vírus humano (HPV), fazendo com que sua incidência seja diminuída no mundo desenvolvido.

Entretanto, de acordo com o INCA, apesar da infecção cervical por HPV ser bastante comum, o câncer cervical é relativamente raro. Porém, de acordo com a OMS, o câncer do colo de útero é a patologia mais recorrente associada ao HPV, sendo que quase todos os casos dessa neoplasia podem ser atribuídos à infecção pelo HPV e, nesses casos, a infecção se dá por umas das formas oncogênicas da doenças, geralmente os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 e 59, sendo os tipos 16 e 18 os principais (DIÓGENES; VARELA; BARROSO, 2006).

Em suma, as orientações sobre o exame citopatológico exercem uma grande influência na detecção e tratamento da infecção por HPV e do câncer cervical, relacionando-se diretamente com o estado de saúde pública do país. Dessa forma, são muitas as dificuldades a serem vencidas para aumentar a adesão à prevenção, e é de fundamental significância a divulgação desse exame em unidades básicas de saúde e em hospitais, a fim de que a prevenção e o rastreio das lesões seja a melhor ferramenta no

combate contra esse vírus e as consequências geradas por ele (BRENNAN et al., 2001). Portanto, esse trabalho pretende elucidar quais fatores que atenuam e agravam o prognóstico de neoplasias intraepitelial cervical.

## METODOLOGIA

O presente trabalho apresenta-se como um estudo descritivo fundamentado em uma revisão integrativa de literatura, pautado na busca, análise e descrição de um corpo do conhecimento em busca de resposta a uma pergunta central. Assim, este estudo foi ordenado através da união de diversos estudos plausíveis e suficientes, publicados em sítios de respaldo científico, que possibilitam a elaboração de conclusões úteis para a sociedade como também para os profissionais da área da saúde.

Dessa maneira, a fim de estruturar este ofício, foram empregadas as seguintes etapas para a composição desta revisão: identificação do problema seguindo o critério de utilidade para o corpo social; pesquisa em plataforma de base e dados eletrônicos buscando literaturas reconhecidas de acordo com seus amparos científicos através da delimitação de palavras-chave e outros critérios tais como data de publicação e parâmetros de inclusão e exclusão; elaboração de crivo seletivo e interpretativo no qual foram extraídas e avaliadas as informações centrais para a abordagem deste estudo; interpretação dos expostos nos artigos e apresentação dos resultados e conclusões.

Desse modo, procurou-se aspectos acerca da questão norteadora vigente, definida como: Quais fatores atenuam e agravam o prognóstico de neoplasias intraepitelial cervical?

Para responder este questionamento, foi executada a busca nas seguintes bases de dados – em ordem de consulta –: National Library of Medicine and National Institutes of Health (PUBMED); Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Google acadêmico. Em relação aos critérios de inclusão, podem ser salientados: artigos disponíveis de forma gratuita com texto completo; estudos publicados preferencialmente em português, inglês e espanhol respectivamente (a fim de ser ter uma melhor amostragem relativa ao Brasil) e artigos publicados nos últimos cinco anos. Foram excluídos artigos elaborados no padrão de resumos; estudos que não continham elevado rigor metodológico e/ou científico como também assuntos publicados por autores sem nível profundo de especialização.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos com qualis A (1 e 2) e B (1, 2, 3 e 4) que trouxessem dados clínicos, epidemiológicos e histopatológicos sobre as alterações citopatológicas em exames cervicais. Para a realização da pesquisa, foram utilizadas combinações entre as seguintes palavras-chave (abordando os Descritores em Ciências de Saúde (DeCS) no manejo adequado

para as traduções português – inglês): “Lesions”, “colpocytology”, “progression”, “regression”, “cervical”, cytological”, “ progression ”and“ regression ”.

## RESULTADOS

Os resultados foram relacionados nas seguintes categorias: HPV x NIC, HIV x NIC, Conização x NIC, Colpocitológico x HPV e NIC, Estresse Oxidativo x Lesão Epitelial Cervical, HPV x Ácido Tricloroacético, Progressão x Regressão e HPV x Excisão Cervical.

### HPV x NIC

De acordo com Backes et al. (2019) identificou em estudo transversal observacional com mulheres acima de 60 anos, apenas 4% apresentaram alterações citológicas (n=500) e 0,8% com ressurgimento de lesão epitelial.

O estágio clínico de condiloma correspondeu a 59% (n=100) de exames citopatológicos efetuados para rastreio preventivo, onde 58% fizeram aplicação de ácido tricloroacético e 25% conização. Na evolução do seguimento a maioria das mulheres referiram diminuição ou ausência da libido, redução na frequência sexual, anorgasmia e disfunção orgásmica(ESCOLÁSTICO et al., 2014).

O estudo visou avaliar a correlação entre características específicas da população e sua tendência a fazer ou não alguma forma de exame de rastreamento e preventivo. Ficou claro que a grande maioria já tinha feito o exame de rastreamento e preventivo, seja o co-teste ou citológico, 90,3%. Outros fatores relevantes foram que vacinação contra HPV, vacinação contra HBV, uso de contracepção hormonal e histórico pessoal de câncer foram associados positivamente, enquanto idade avançada e menor renda familiar foram negativamente com co-teste (DOMGUE et al., 2019).

### HIV x NIC x HIV

Em estudo realizado com mulheres HIV positivas e negativas para identificação da presença de NIC e associação à infecção do HPV. A prevalência de NIC em mulheres HIV negativo foi menor que em mulheres HIV positivas, 2,4% e 15,3% respectivamente. A presença de NIC estava associado à infecção pelo HPV em 82,8% das mulheres, sendo que a maioria delas apresentou HPV de alto risco oncogênico (57,7%). Houve uma diferença significativa ( $p=0,001$ ) na prevalência de infecção cervical por HPV em mulheres HIV positivas (55,5%), enquanto que HIV negativas foram 37,1%. Neste estudo o subtipo de HPV com maior prevalência em ambos os grupos foi o 16 (CECCATO JUNIOR et al., 2015).

HERÁCLIO et al. (2015) em estudo de rastreio de HPV em mulheres com sorologia positiva para HIV 115 mulheres (n-234) foram detectadas com neoplasia intraepitelial de alto grau (NIC<sub>2/3</sub>), a maioria das mulheres iniciaram a vida sexual antes dos 20 anos, 79,8% tiveram até 5 parceiros sexuais e 51,3% relataram práticas de sexo anal. Após coleta de citologia anal em todas as mulheres participantes, 22,6% apresentaram anormalidades, sendo que destas, 12,2% apresentaram lesão intraepitelial anal de baixo grau e 3,4% lesão intraepitelial anal de alto grau.

### **Conização x NIC**

Em estudo retrospectivo, 31 mulheres foram submetidas ao procedimento de conização (n-419) por presença de NIC, mais de 80% com NICIII. Após seguimento ambulatorial 14% das mulheres tiveram recidiva de lesões e 86% alcançaram a cura. As pacientes que tiveram recidiva apresentaram estudo histopatológico com margens cirúrgicas comprometidas e comprometimento glandular (ROSA; LISBOA, 2018).

Em estudo, das 809 mulheres que aceitaram participar, 31 tiveram a positividade para hrHPV em Citologia de Base Líquida (LBC). Dessas 31, 22 (71%) fizeram uma biópsia em cone, e destas 10 (45%) apresentavam alterações histológicas ao exame, 5 LSIL e 5 HSIL. Destas 10, 6 tinham citologia aberrante e amostras anteriores de LBC. Após uma conização, uma nova triagem foi realizada em todas as mulheres de 4 a 6 meses após o cone e o resultado mostrou que 6 de 20 mulheres ainda possuíam amostras para hrHPV positiva. Uma das mulheres com HSIL foi encontrada para ser carcinoma de células escamosas em estágio IA em acompanhamento após 4 meses e passou para cirurgia conforme estipulado pelas diretrizes (BERGENGREN, KARLSSON, HELENIUS, 2020).

### **Colpocitológico x NIC e HPV**

De acordo com pesquisa descritiva retrospectiva, 4,57% (n-5.886) apresentaram alterações no exame citopatológico, sendo que dessas aproximadamente 4,17% apresentaram NIC. Dessas, apenas 7,32% voltaram em 6 meses para condutas de seguimento (DALMOLIN; DEXHEIMER; DELVING, 2016).

Estudo avaliou a citologia de mulheres acima dos 60 anos, foi observado que do total de 20 casos anormais (4%) das amostras avaliadas, quatro (20%) tomaram hormônios: dois casos foram classificados como células escamosas atípicas - não pode excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau (ASC-H), e dois como células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US). Vinte e um pacientes já haviam feito tratamento radioterápico e destes, apenas um apresentava lesão classificada como ASC-US.

Houve 40 pacientes histerectomizadas e nenhum deles apresentava lesão no momento da coleta. A incidência de anormalidades citológicas em mulheres na menopausa foi de aproximadamente 4% (BACKES et al., 2019).

No estudo, 1440 mulheres realizaram pelo menos um exame no período. Os gráficos demonstraram uma diferença na capacidade de predição para NIC 2, principalmente quando ambos os exames davam alterados, após o teste do HPV ter positivado. O teste do HPV apresentou-se mais sensível do que o exame de Papanicolau (88,7% e 73,6% respectivamente) (GIRIANELLI et al., 2016).

Foram analisados 2.346 laudos citopatológicos de 2015. Das alterações, 1,8% eram células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US); 0,6%, lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL); 0,2%, células escamosas atípicas, não sendo possível excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau (ASC-H); e 0,1%, lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) (FREDRICH; RENNER, 2019).

Em estudo de rastreamento de câncer cervical e HPV de alto risco, possibilitou a visualização da evolução dos casos, e estimou-se que a pesquisa de HPV de alto risco leva a uma maior descoberta, também, de NIC de alto grau e câncer cervical. Os aumentos nas taxas para NIC 2, NIC 3 e câncer são, respectivamente, de 23% a 50%, 36% a 48%, e 30%. Sendo ainda visto que esse método de pesquisa, de HPV de alto risco, por ser mais sensível, leva a diagnósticos mais precoces de NIC e câncer cervical, gerando um melhor prognóstico. Ainda, as taxas de diagnósticos de NIC1 aumentaram em 143,4%, gerando um melhor prognóstico. (LOOPIK et al.; 2020).

### **Imunomarcadores x NIC**

Em estudo com 83 pacientes com NIC 2 e 3, desses 30 com recorrência de lesões. O estudo revelou presença acentuada de imunomarcadores como a p16 e p53 mas com baixa especificidade (FONSECA et al., 2016).

### **Estresse Oxidativo x Lesão Epitelial**

Com objetivo de estabelecer relação do estresse oxidativo com presença de lesão epitelial cervical, foram acompanhadas 237 mulheres ribeirinhas da região amazônica. Foi associado aumento de estresse oxidativo do malondialdeído e glutathiona para pacientes infectadas pelo HPV, mas sem alterações significativas em lesões epiteliais (BORGES et al., 2018).

### **HPV x Ácido tricloroacético**

O estágio clínico de condiloma correspondeu a 59% (n=100) de exames citopatológicos efetuados para rastreio preventivo, onde 58% fizeram aplicação de ácido tricloroacético e 25% conização. Na evolução do seguimento a maioria das mulheres referiram diminuição ou ausência da libido, redução na frequência sexual, anorgasmia e disfunção orgásmica(ESCOLÁSTICO et al., 2014).

### **Progressão x Regressão**

O estudo avaliou 59 mulheres, sendo que 40 concluíram o estudo. O DNA do HPV foi detectado em 87% dos casos. Uma infecção por um único tipo de HPV ocorreu em 82,8% dos casos. Os tipos de HPV mais frequentes foram 16 e 18, encontrados em 32% e 20% dos casos, respectivamente. Durante a primeira rodada de genotipagem, coinfeção concorrente pelos tipos 16/18 e 6/11 foi detectada em 15% dos casos. A persistência da citologia LSIL caiu ao longo do tempo, de 74% em 12 meses para 40% em 18 meses e 23% em 24 meses. A taxa de regressão citológica LSIL aumentou ao longo do tempo: subiu de 14% em 12 meses para 43% em 18 meses e 60% em 24 meses. A taxa de progressão citológica LSIL foi de 14% em 12 meses, atingindo 17% em 18 e 24 meses. Ao analisar a associação entre o genótipo e a progressão para lesões mais graves, notou-se que 50% das lesões no grupo de alto risco oncogênico (tipos 16 e 18) regrediram ao final do estudo. Para o grupo de HPV oncogênico menos frequente, a taxa de regressão foi alta (71%). No grupo de HPV de baixo risco, a taxa de regressão foi ainda maior (75%), sem casos de progressão (SILVEIRA et al., 2015).

Foram analisadas 42.389 amostras, dos quais 4.427 estavam alterados e foram selecionados. As pacientes com células glandulares atípicas (AGC) eram as com a maior média de idade, e as com lesões epiteliais de baixo grau (LSIL) eram as mais jovens. Mulheres com diagnóstico de citologia de ASC ou lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL) não apresentavam diferenças em relação à idade. Também, não foi observada diferenças de idade para o fenômeno de regressão das alterações. Porém, para o evento de progressão, encontramos o menor tempo para progressão das anormalidades cervicais (49 meses) em mulheres com diagnóstico de citologia de AGC. Em contraste, o maior tempo para eventos de progressão (62,4 meses) foi encontrado em mulheres com diagnóstico citológico de ASC. As mulheres diagnosticadas com AGC apresentam risco 2 vezes maior de progressão das anormalidades cervicais quando comparadas às mulheres com diagnóstico de ASC. Quando analisado a idade no momento do diagnóstico citológico inicial (aHR), descobrimos que mulheres com idade <25 anos tinha risco de 1,4 para regressão de anormalidades cervicais quando comparadas com mulheres com 25-65 anos de idade. A razão de risco para regressão não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao diagnóstico citológico (SANTOS et al., 2019).

### **Espectroscopia estratégica x NIC**

Através de uma modalidade espectroscópica estratégica, utilizando a técnica de espalhamento Raman aprimorado de superfície ultrasensível sem rótulo (SERS) para gerar uma impressão digital espectral diferencial para a previsão de lesão intraepitelial normal (NRML), de alto grau (HSIL) e carcinoma de células escamosas cervicais (CSCC) de amostras de células esfoliadas do colo do útero, foram usadas três abordagens diferentes, ou seja, célula única, célula-pellet e DNA extraído da clínica de oncologia como confirmados por Papa Nicolau e HPV por PCR. A espectroscopia Raman com superfície livre de rótulo (SERS) foi introduzida para o diagnóstico diferencial de lesões pré-cancerosas saudáveis e estágios invasivos do câncer cervical usando amostras de células esfoliadas. Análise SERS juntamente com investigações citopatológicas convencionais, teste de Papanicolaou e análise baseada em DNA de HPV, PCR de HPV. O espectro resultante foi classificado empiricamente bem como quimiometricamente usando PCA, LDA, bem como análise de SVM e identificou uma precisão diagnóstica média de 93,84%, 74,26% e 92,21% dos três graus clínicos (KARUNAKARAN et al., 2020).

### **HPV x Excisão cervical**

Em um estudo cujo objetivo é determinar os fatores associados à persistência do Papilomavírus Humano (HPV) em mulheres submetidas à excisão cervical para lesões pré-invasivas, 395 pacientes foram sujeitas a esse tratamento. No primeiro ano após a excisão, o HPV 18 foi eliminado em quase todas (95,8%) casos, seguido por HPV 16 (69,9%) e outro hrHPV tipos (65,6%). Nos casos com dados disponíveis, foi descoberto que 88,6% das mulheres haviam alcançado a liberação no final do acompanhamento de dois anos. Entre essas mulheres, a grande maioria tinha conseguido isso no primeiro ano (90,2%), e as demais mulheres o alcançaram no segundo ano (9,8%) (KILIC et al., 2020).

Os agrupamentos aqui apresentados têm por objetivo demonstrar relação entre a infecções por HPV e a evolução das NIC, bem como a interação com outros agentes, avaliando o desenvolvimento e buscando uma comparação como base.

Primeiramente, essa revisão demonstra a relação entre casos positivos de HPV e a presença de NIC, de qualquer grau, indicando também uma prevalência na forma oncogênica do vírus nessas mulheres. Correlaciona-se, ainda, a presença de HIV, sendo as mulheres portadoras desse vírus mais propícias a adquirir o HPV e sofrer de maiores complicações com a evolução para NIC (CECCATO JUNIOR et al., 2015). Ademais, fora relatado um aumento no estresse oxidativo do malondialdeído e glutadiona para pacientes com HPV (BORGES et al., 2018) e a presença de imunomarcadores, principalmente p16 e p53, em pacientes com recorrência de lesões (FONSECA et al., 2016).

Relativo à progressão ou regressão, ou seja, a evolução, fica evidente que a realização de exames preventivos, principalmente o Colpocitológico, é extremamente positivo para a avaliação e tratamento

dos casos em todos os níveis e âmbitos, demonstrando uma taxa de regressão com valores muito acima das de progressão (LOOPIK et al.; 2020). Vale ressaltar a espectroscopia Raman com superfície livre de rótulo (SERS) que representa um método preciso e confiável para o diagnóstico diferencial do câncer cervical, podendo servir como uma técnica de detecção clínica em um futuro próximo e assim favorecer também na regressão dos casos (KARUNAKARAN et al., 2020).

Também, mostrou-se positivo a relação de conização e excisão cervical em casos com a presença de HPV e lesões, sendo que esses dois procedimentos relataram taxas efetivas de regressão nos casos, levando a um melhor prognóstico e tratamento das lesões, se mostrando efetivos no diagnóstico e tratamento (ROSA; LISBOA, 2018). Além desses, se mostrou efetivo a utilização do ácido tricloroacético (ESCOLÁSTICO et al., 2014).

Todavia, nos artigos abordados percebe-se algumas limitações referentes a aderência e realização de exames preventivos, como a baixa renda familiar e idade avançada e, mesmo sendo baixas as taxas de incidências de anormalidades nesse segundo grupo, elas ainda existem e podem ser responsáveis pelo surgimento de uma neoplasia.

Dessa forma, levando em consideração as falhas e dificuldades ainda existentes no Brasil, é possível afirmar que a monitorização constante dos casos de HPV e NIC são positivos para a sua involução, gerando um melhor prognóstico e facilidade no tratamento, além de que, melhoras e incentivos no rastreio de HPV também são positivos para a detecção precoce de NIC. Por isso, campanhas mais abrangentes de informação e execução de exames desse cunho devem ser estimuladas e implantadas no Programa de Prevenção do Câncer Cérvico-Uterino no Brasil.

## CONCLUSÃO

A análise dos artigos evidencia, de forma unânime, a correlação entre a infecção do papiloma vírus humano (HPV) e a evolução de neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC). Diante do exposto, todos os estudos apontam para a relevância do rastreio preventivo a fim de que se possa, em tempo hábil, aumentar a eficácia no tratamento diante de alguma possível adversidade. Além disso, o fator idade e vacinas administradas ao longo da vida se mostram bastante relevantes nessa questão. Destacam-se também, resultados que apontam para alta probabilidade de cura através de procedimentos, tais como conização e aplicação de ácido tricloroacético.

## REFERÊNCIAS

ADORNO, F. A.; LOUSADA, D. C. F.; COELHO, K. M. P. A. A utilidade da captura híbrida para o HPV de alto risco em pacientes com atipia de células escamosas na colpocitologia. **J Bras Patol Med Lab**, v. 56, p. 1-6, 2020.

ANJOS, S. J. S. B. et al. Fatores de risco para câncer de colo do útero segundo resultados de IVA, citologia e cervicografia. **Rev. esc. enferm. USP**, v. 44, n. 4, p. 912-920, 2010.

BACKES, L. T. H. et al. Cytomorphological analysis of cervical cytological smears of women aged over 60 years. **J Bras Patol Med Lab**, v. 55, n. 2, p. 136-147, 2019.

BERGENGREN, L.; KARLSSON, M. G.; HELENIUS, G. Prevalence of HPV and pathological changes among women 70 years of age, 10 years after exclusion from the Swedish cervical cancer screening program. **Cancer Causes & Control**, v. 31, n. 4, p. 377-381, 2020.

BORGES, B. E. S. et al. Human papillomavirus infection and cervical cancer precursor lesions in women living by Amazon rivers: investigation of relations with markers of oxidative stress. **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 16, n. 3, p. eAO4190, 2018.

BRENNNA, S. M. F. et al. Conhecimento, atitude e prática do exame de Papanicolaou em mulheres com câncer de colo uterino. **Cad. Saúde Pública**, v. 17, n. 4, p. 909-914, 2001.

CARVALHO, K. F.; COSTA, L. M. O.; FRANÇA, R. F. A relação entre HPV e câncer de colo de útero: um panorama a partir da produção bibliográfica da área. **Revista Saúde em Foco**, v. 11, p. 264-278, 2019.

CECCATO JUNIOR, B. P. V. et al. Prevalência de infecção cervical por papilomavírus humano e neoplasia intraepitelial cervical em mulheres HIV-positivas e negativas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, v. 37, n. 4, p. 178-185, 2015.

DALMOLIN, S. P.; DEXHEIMER, G. M.; DELVING, L. K. DE O. B. Mulheres com exames citopatológicos alterados: Avaliação do seguimento de acordo com as condutas preconizadas pelo Ministério da Saúde. **Rbac**, v. 48, n. 3, p. 235-9, 2016.

DE MELO, W. A. et al. Fatores associados a alterações do exame citopatológico cérvico-uterino no Sul do Brasil. **Revista Brasileira de Saude Materno Infantil**, v. 17, n. 4, p. 637-643, 2017.

DIÓGENES, M. A. R.; VARELA, Z. M. V.; BARROSO, G. T. Papillomavirus humano: repercussão na saúde da mulher no contexto familiar. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 27, n.2, p. 266-273, 2006.

DOMGUE, J. F. D. et al. Prevalence and determinants of cervical cancer screening with a combination of cytology and human papillomavirus testing. **Annals of Epidemiology**, v. 36, p. 40-47, 2019.

FONSECA, F. V. et al. O papel da expressão imunoistoquímica do P16INK4a e do P53 na predição da recorrência da nic-ag após tratamento por conização. **Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes**, v. 43, n. 1, p. 35-41, 2016.

FREDRICH, É. K.; RENNER, J. D. P. Alterações citopatológicas em exames de Papanicolaou na cidade de Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Alterações citopatológicas em exames de Papanicolaou na cidade de Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 55, n. 3, p. 246–257, 2019.

GIRIANELLI, V. R. et al. Predictive Capability of HPV and Pap Tests in Screening for Cervical Cancer over a Three-Year Follow-up. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 38, n. 3, p. 147-153, 2016.

HERÁCLIO, S. DE A. et al. Prevalência da lesão HPV induzida em canal anal de mulheres com neoplasia intraepitelial cervical 2 e 3: Um estudo de corte transversal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 37, n. 10, p. 480–485, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **HPV e câncer: Perguntas mais frequentes**. INCA: Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes>>. Acesso em: 28 out. 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estatísticas de câncer**. INCA: Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 28 out. 2020.

KARUNAKARAN, V. et al. Diagnostic spectro-cytology revealing differential recognition of cervical cancer lesions by label-free surface enhanced Raman fingerprints and chemometrics. **Nano-medicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 29, p. 102276, 2020.

KILIC, D. et al. Predictors of Human papillomavirus (HPV) persistence after treatment of high grade cervical lesions; does cervical cytology have any prognostic value in primary HPV screening?. **Annals of Diagnostic Pathology**, v. 49, p. 151-626, 2020.

LOOPIK, D. L. et al. Benefit and burden in the Dutch cytology-based vs high-risk human papillomavirus-based cervical cancer screening program. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, p. 1-9, 2020.

MOURA, E. et al. Panorama clínico, terapêutico e sexual de mulheres portadoras de Papiloma Vírus Humano e/ou Neoplasia Intraepitelial Cervical. **Revista de Enfermagem Referência**, v. 4, n. 3, p. 113–120, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Folha informativa: HPV e câncer do colo do útero**. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5634:folha-informativa-hpv-e-cancer-do-colo-do-utero&Itemid=839](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5634:folha-informativa-hpv-e-cancer-do-colo-do-utero&Itemid=839)>. Acesso em: 28 out. 2020.

RODRIGUES, B. G. et al. Infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) em mulheres portadoras de HIV/AIDS. **Enfermería global**, n. 44, p 13-24, 2016.

ROSA, B. R.; LISBOA, R. B. B. Análise quantitativa da recidiva de colpocitologia oncótica positiva em pacientes que foram submetidas à conização e seus fatores associados. **Revista da faculdade de medicina de Teresópolis**, v. 2, p. 3–22, 2018.

SILVEIRA, F. A. et al. The association of HPV genotype with the regression, persistence or progression of low-grade squamous intraepithelial lesions. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 99, p. 702–706, 2015.

SANTOS, A. V. et al. Follow-Up of Women with Cervical Cytological Abnormalities: Progression and Regression Events. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 19, n. 4, p. 1019-1024, 2019.

TALLON, B. et al. Tendências da mortalidade por câncer de colo no Brasil em 5 anos (2012-2016). **Saúdeem Debate** [online], v. 44, n. 125, p. 362-371, 2020.