

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL

CAMPUS PASSO FUNDO

CURSO DE MEDICINA

GREICE BOZZA

**PREVALÊNCIA DE HPV DE ALTO RISCO EM MULHERES ATENDIDAS EM
AMBULATÓRIO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE NO NORTE GAÚCHO**

PASSO FUNDO – RS

2023

GREICE BOZZA

**PREVALÊNCIA DE HPV DE ALTO RISCO EM MULHERES ATENDIDAS EM
AMBULATÓRIO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE NO NORTE GAÚCHO**

Trabalho de Curso de Graduação apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo, RS.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani

Coorientador: Prof^a. Dr^a. Ivana Loraine Lindemann

Coorientador: Prof^a. Dr^a. Jossimara Polettini

PASSO FUNDO – RS

2023

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Bozza, Greice
PREVALÊNCIA DE HPV DE ALTO RISCO EM MULHERES
ATENDIDAS EM AMBULATÓRIO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE NO
NORTE GAÚCHO / Greice Bozza. -- 2023.
71 f.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani
Coorientadores: Prof^a. Dr^a. Ivana Loraine Lindemann,
Prof^a. Dr^a. Jossimara Polettini

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Passo Fundo,RS, 2023.

1. Papilomavírus Humano. 2. Câncer do Colo do Útero.
3. Reação em Cadeia da Polimerase. 4. Exame Papanicolau.
5. Sistema Único de Saúde. I. Acrani, Gustavo Olszanski,
orient. II. Lindemann, Ivana Loraine, co-orient. III.
Polettini, Jossimara, co-orient. IV. Universidade
Federal da Fronteira Sul. V. Título.

GREICE BOZZA

**PREVALÊNCIA DE HPV DE ALTO RISCO EM MULHERES ATENDIDAS EM
AMBULATÓRIO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE NO NORTE GAÚCHO**

Trabalho de Curso de Graduação apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo, RS.

Este Trabalho de Curso foi defendido e aprovado pela banca em:

28/11/2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani – UFFS
Orientador

Prof.^a Ma. Daniela Augustin Silveira

Prof.^a Ma. Silvane Nenê Portela

APRESENTAÇÃO

O presente Trabalho de Curso (TC) de Graduação, elaborado como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina pela Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), *campus* Passo Fundo – RS foi desenvolvido pela acadêmica Greice Bozza sob a orientação do Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani e coorientação da Prof^a. Dr^a. Ivana Loraine Lindemann e da Prof^a. Dr^a. Jossimara Poletini, de acordo com as normas do Manual de Trabalhos Acadêmicos da UFFS e do Regulamento de TC do Curso. O volume final é composto pelo projeto de pesquisa, relatório de atividades e artigo científico, realizados ao longo de três semestres do curso de Medicina da UFFS. O primeiro capítulo consiste no Projeto de Pesquisa, desenvolvido no componente curricular de Trabalho de Curso I, durante o segundo semestre de 2022. O segundo capítulo apresenta o Relatório de Pesquisa, desenvolvido no componente curricular de Trabalho de Curso II, durante o primeiro semestre de 2023. O terceiro capítulo, desenvolvido durante o componente curricular de Trabalho de Curso III, contém o Artigo Científico, produzido a partir da finalização do projeto de pesquisa no segundo semestre de 2023.

RESUMO

As Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) constituem-se como um grave problema de saúde pública. Uma das mais preocupantes infecções é a causada pelo Papilomavírus Humano (HPV), especialmente pelas cepas consideradas de alto risco, as quais possuem elevado potencial oncogênico. Dessa forma, o presente trabalho objetiva investigar a prevalência de HPV de alto risco em mulheres atendidas em ambulatório do Sistema Único de Saúde no norte gaúcho. Trata-se de um estudo de natureza quantitativa, do tipo transversal, descritivo e analítico, a ser desenvolvido no período de agosto de 2022 a dezembro de 2023. A população do estudo compreende mulheres adultas encaminhadas ao exame citológico (Papanicolau) em Ambulatório. Estima-se incluir 300 participantes. Serão incluídas no estudo mulheres acima de 18 anos, em idade reprodutiva, não gestantes, atendidas no Ambulatório para realização de exame de citologia cérvico-vaginal de rotina. Participantes com limitações que inviabilizem a aplicação de questionário e com histórico de antibioticoterapia (nos últimos quarenta dias) para infecções genitais serão consideradas inelegíveis. Ainda, serão excluídas aquelas que, no momento da realização da entrevista, estiverem menstruadas. Será considerada como variável dependente a positividade para HPV de alto risco. A coleta de dados será feita por meio de questionário e de exame ginecológico. Serão consideradas variáveis independentes características sociodemográficas, de saúde e clínicas. Com os resultados, espera-se encontrar uma amostra composta por mulheres de 25 a 64 anos de idade, predominantemente branca, de baixo nível socioeconômico, com HPV 16, 18, 33, 45, 51, 52 e 58, com prevalência de 20% de HPV de alto risco, mais frequente entre aquelas com sexarca precoce, múltiplos parceiros sexuais e infecção bacteriana.

Palavras chave: Papilomavírus Humano; Mulheres; Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Sexually Transmitted Infections (STIs) constitute a serious public health problem. One of the most worrying infections is caused by Human Papillomavirus (HPV), especially by strains considered high risk, which have high oncogenic potential. Thus, the present study aims to investigate the prevalence of high-risk HPV in women treated at an outpatient clinic of the Unified Health System in northern Rio Grande do Sul. This is a quantitative, cross-sectional, descriptive and analytical study, to be developed from August 2022 to December 2023. The study population comprises adult women referred for cytological examination (Pap smear) in an Outpatient Clinic. It is estimated to include 300 participants. Women over 18 years of age, of reproductive age, non-pregnant, attended at the outpatient clinic for routine cervical-vaginal cytology will be included in the study. Participants with limitations that make it impossible to apply the questionnaire and with a history of antibiotic therapy (in the last forty days) for genital infections will be considered ineligible. Also, those who, at the time of the interview, are menstruating will be excluded. Positivity for high-risk HPV will be considered as a dependent variable. Data collection will be done through a questionnaire and gynecological examination. Independent variables will be considered sociodemographic, health and clinical characteristics. With the results, it is expected to find a sample composed of women between 25 and 64 years of age, predominantly white, of low socioeconomic status, with HPV 16, 18, 33, 45, 51, 52 and 58, with a prevalence of 20% of high-risk HPV, more frequent among those with early sexarache, multiple sexual partners and bacterial infection.

Keywords: Human Papillomavirus; Women; Unified Health System.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. DESENVOLVIMENTO.....	10
2.1. PROJETO DE PESQUISA.....	10
2.1.1. Tema	10
2.1.2. Problemas	11
2.1.3. Hipóteses.....	11
2.1.4. Objetivos.....	11
2.1.4.1 Geral	11
2.1.4.2 Específicos	11
2.1.5. Justificativa	12
2.1.6. Referencial Teórico.....	12
2.1.6.1. Infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV).....	12
2.1.6.2. HPV e a carcinogênese	14
2.1.6.3. Rastreamento, diagnóstico e seguimento do HPV e de suas alterações.....	16
2.1.6.4. Prevenção contra o HPV e suas complicações	19
2.1.7. Metodologia.....	22
2.1.7.1. Tipo de estudo	22
2.1.7.2. Local e período de realização	22
2.1.7.3. População e amostragem.....	22
2.1.7.4. Variáveis, instrumentos e coleta de dados.....	23
2.1.7.5. Processamento, controle de qualidade e análise de dados	24
2.1.7.5.1. Consulta, coleta e Técnica de citologia em meio líquido.....	24
2.1.7.5.2. Extração de DNA viral das amostras.....	25
2.1.7.5.3. Detecção e genotipagem do HPV.....	26
2.1.7.6. Aspectos éticos	27
2.1.8. Recursos.....	27
2.1.9. Cronograma	28
2.1.10. Referências	29

2.1.11 Anexos.....	32
2.2. RELATÓRIO DE PESQUISA	43
2.2.1. Anexo	45
3. ARTIGO	53
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	70

1. INTRODUÇÃO

O Papilomavírus Humano (HPV) é um DNA-vírus de cadeia dupla, não encapsulado, do gênero Papillomavírus, membro da família Papillomaviridae. Atualmente, são identificados mais de 200 tipos de HPV, sendo que, desses, aproximadamente 40 tipos possuem tropismo pelo trato anogenital. Eles são divididos de acordo com seu potencial oncogênico, sendo classificados como de baixo risco oncogênico os tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81 e de alto risco os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82. Os tipos 26, 53 e 66 provavelmente também são de alto risco oncogênico, enquanto os tipos 34, 57 e 83, são de risco indeterminado (BRASILa, 2022).

Cerca de 90% das infecções pelo HPV regredem espontaneamente em um período máximo de 24 meses após a exposição, sendo combatidas pelo sistema imune, principalmente entre as mulheres mais jovens, segundo o Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomez da Silva – INCA (2022). No entanto, quando persistentes, podem causar um amplo espectro de atipias celulares, as quais podem evoluir para malignidade de acordo com fatores predisponentes, especialmente quando associadas a cepas de alto risco, como 16 e 18 (BRASILa, 2022).

Dentre as consequências da infecção pelo HPV, destaca-se o câncer do colo do útero (CCU), do qual 99% dos casos são causados por essa infecção viral. Apesar de ser altamente evitável, cerca de 311 mil óbitos/ano são decorrentes dessa neoplasia, o que representa 7,5% de todas as mortes femininas e configura o CCU como o quarto câncer mais prevalente em mulheres no mundo. No Brasil, em 2019, 6.596 mulheres foram a óbito por CCU, representando uma taxa ajustada de mortalidade de 5,33/100 mil mulheres. Para cada ano do triênio 2020-2022, o número esperado de novos casos é de 16.590, com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2021).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o HPV é considerado uma das infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) mais incidentes no mundo (CIRININO; BARBOSA, 2020). Estima-se que 80% das mulheres sexualmente ativas serão infectadas por um ou mais tipos desse vírus em algum momento de suas vidas e que entre 25% e 50% da população feminina mundial esteja infectada por ele (INCA, 2022). Os genótipos de HPV mais prevalentes são o HPV-16 (3,2%), o HPV-18 (1,4%), o HPV-52 (0,9%), o HPV-31 (0,8%) e o HPV-58 (0,7%), assim, estimam-se cerca de 105 milhões de pessoas portadoras do HPV 16 ou

18 no mundo (BRASIL, 2021). No Brasil, estima-se que haja de 9 a 10 milhões de infectados por esse vírus e que, a cada ano, 700 mil novos casos ocorram (FEDRIZZI, 2011).

A infecção decorre principalmente do contato sexual sem proteção, que permite, por meio de microabrasões, a penetração do vírus na camada profunda do tecido epitelial. Ainda, a transmissão pode ser dar por via não sexual, pelo contato direto ou indireto com lesões em outras partes do corpo, e por via vertical durante a gestação ou parto (ABREU, 2018). As lesões apresentam-se na forma de verruga comum, verruga genital ou condiloma. Entretanto, na maioria das vezes, as pessoas desconhecem que são portadoras do vírus, principalmente quando não possuem verrugas visíveis; todavia, mesmo assintomático, o indivíduo pode vir a desenvolver alterações citológicas (ABREU, 2018; BRASIL, 2021).

O diagnóstico clínico se dá pela presença de lesões únicas ou múltiplas, granulares e verrugosas, prurido, hiperemia variável e descamação local. Ainda, a infecção por HPV pode ser detectada a partir de lesões celulares sugestivas observadas no exame citopatológico, por técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR) e vulvo, colpo e anoscopia, acompanhadas de biópsia ou não. O sexo seguro e a imunização, por meio da vacina quadrivalente, são opções seguras e eficazes na prevenção da infecção pelo HPV e suas complicações (BRASILa, 2022).

De fato, o HPV representa um grave problema de saúde pública. Assim, o presente estudo tem o objetivo de investigar a prevalência de HPV de alto risco em mulheres atendidas em ambulatório do Sistema Único de Saúde no norte gaúcho, a fim de conscientizar a população feminina sobre os riscos dessa infecção, demonstrar a importância do rastreamento de alterações celulares geradas por ela, contribuir para a adoção de medidas e estratégias necessárias para o enfrentamento dessa problemática, dar o seguimento adequado a essas pacientes e diminuir os impactos gerados pelo HPV.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. PROJETO DE PESQUISA

2.1.1. Tema

Prevalência de HPV de alto risco em mulheres atendidas em ambulatório do Sistema Único de Saúde no norte gaúcho.

2.1.2. Problemas

Qual a prevalência de HPV de alto risco em amostras cérvico-vaginais de pacientes atendidas em consultas de um ambulatório de ginecologia?

Quais os principais genótipos de HPV encontrados nestas amostras?

Quais as características sociodemográficas, de saúde e clínicas da amostra estudada?

Quais características sociodemográficas, de saúde e clínicas das mulheres estão relacionadas à presença de HPV de alto risco?

2.1.3. Hipóteses

Será observada uma prevalência de 20% de HPV de alto risco.

Os genótipos mais encontrados serão os HPV 16, 18, 33, 45, 51, 52 e 58.

A população estudada compreende mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos de idade, predominantemente branca, de baixo nível socioeconômico, com sexarca precoce, múltiplos parceiros sexuais e infecção bacteriana.

Faixa etária adulto jovem, sexarca precoce, múltiplos parceiros sexuais e presença de infecção bacteriana são características relacionadas à infecção de HPV de alto risco.

2.1.4. Objetivos

2.1.4.1 Geral

Investigar a prevalência de HPV de alto risco em mulheres atendidas em ambulatório do Sistema Único de Saúde no norte gaúcho.

2.1.4.2 Específicos

Identificar os genótipos de HPV encontrados na amostra estudada.

Descrever as características sociodemográficas, clínicas e de saúde da amostra.

Verificar quais características, sociodemográficas, de saúde e clínicas das mulheres estão relacionadas à presença de HPV de alto risco.

2.1.5. Justificativa

As Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) constituem-se como um grave problema de saúde pública, e uma das mais preocupantes infecções é a causada pelo Papilomavírus Humano (HPV). Considerando a alta incidência de HPV na população feminina, seu potencial oncogênico, bem como o fato de que, com o advento da imunização contra o HPV, novos genótipos de alto risco podem emergir, é de extrema importância a investigação da prevalência de HPV de alto risco em mulheres atendidas em ambulatório do Sistema Único de Saúde (SUS) no norte gaúcho. Ainda, este estudo mostra-se relevante ao passo que é inusitado na região de Passo Fundo – RS e que possibilita acesso ao método diagnóstico molecular do HPV às mulheres atendidas no SUS, uma vez que esse exame só é disponibilizado nas redes especializadas de saúde.

Com isso, o presente trabalho visa conscientizar a população feminina sobre os riscos dessa infecção, demonstrar a importância do rastreamento de alterações celulares geradas por ela, contribuir para a adoção de medidas e estratégias necessárias para o enfrentamento dessa problemática, dar o seguimento adequado a essas pacientes e diminuir os impactos gerados pelo HPV.

2.1.6. Referencial Teórico

2.1.6.1. Infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV)

Do gênero Papillomavírus e da família Papillomaviridae, o Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus de 55 nanômetros, com capsídeo icosaédrico e dupla fita de DNA circular, constituindo-se de aproximadamente 8.000 pares de base. O genoma viral é dividido em regiões: *early* (E), *late* (L) e *long control region* (LCR). A região E é formada pelos genes de E1 a E7 e contém estruturas proteicas necessárias à replicação viral e propriedades de transformação oncogênica. A região L é formada pelos genes L1 e L2, os quais codificam as proteínas do capsídeo viral expressas somente em células produtivamente infectadas. A região LCR, localizada entre L1 e L6, controla os elementos de transcrição e replicação viral. (AZEVEDO, 2012; MIYASAKI; JUNIOR, 2021).

Para que ocorra a infecção pelo HPV, ele necessita atingir as células da membrana basal do epitélio estratificado, pelo qual possui tropismo. Isso se dá – principalmente – por meio de microtraumas que ocorrem comumente o contato íntimo e que alteram a conformação da proteína L2, a qual permite a ligação da proteína L1 a receptores específicos nos queratinócitos.

Ao ocorrer diferenciação celular, o vírus migra para outras camadas celulares e replica seu DNA (VERONESI; FOCACIA, 2015). Algumas partículas virais mantêm o seu DNA em formato circular, não se integrando ao genoma do hospedeiro e produzindo, então, lesões mais brandas como verrugas genitais, relacionadas ao HPV de baixo risco (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81). Outras, por sua vez, ficam com DNA linearizado, o que possibilita a sua integração ao genoma do hospedeiro. Nesses casos as lesões geradas são mais graves, estão relacionadas ao HPV de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82) e podem evoluir para carcinoma (MIYASAKI; JUNIOR, 2021; BRASIL; 2022).

Existem dois tipos de infecção por HPV: infecção produtiva (infecção subclínica/clínica) ou infecção latente. Na primeira, o vírus se reproduz rapidamente gerando espessamento epitelial, coilocitose, acantose, atipia citológica, multinucleação e vacuolização citoplasmática. Na segunda, o DNA viral reside no núcleo em forma episomal, porém não produz nenhuma alteração no tecido. A infecção latente pode persistir por tempo indeterminado e se tornar ativa por mecanismos desencadeantes como imunodepressão fisiológica ou patológica (VERONESI; FOCACIA, 2015).

A infecção pelo HPV é, na maioria das vezes, transitória e pode ocorrer por diferentes tipos ou pelo mesmo tipo viral no decorrer da vida. Cerca da metade das infecções pelo HPV são indetectáveis até um ano após o contato com o vírus e na maioria das vezes ele é eliminado espontaneamente pelo sistema imune em um período aproximado de dois anos sem deixar sequelas e sem manifestar sintomas, uma vez que as microlesões geradas pelo HPV são detectáveis por imunoglobulinas G (IgG) e por células B de memória circulantes. Em uma pequena minoria dos indivíduos, a infecção pelo HPV torna-se persistente e gera malignidade (VERONESI; FOCACIA, 2015). Reforçando este entendimento, sabe-se que aproximadamente 34% de todas as lesões intraepiteliais escamosas regredem, 41% persistem, e 25% progridem para lesões escamosas de alto grau. Destas, 10% evoluem para carcinoma in situ e 1% para câncer invasivo. Nesse sentido, 75% das lesões intraepiteliais escamosas de todos os graus não progridem (SCHUSTER et al., 2020).

Dentre as proteínas codificadas pelo HPV, as E6 e E7 estão associadas aos HPVs de alto risco e têm capacidade de gerar malignidade. A proteína E6 liga-se à proteína de supressão tumoral do hospedeiro (p53) e evita o reparo do dano genético e o processo de apoptose da célula infectada. E7 liga-se à proteína reguladora do ciclo celular (pRB) e libera fatores de transcrição E2F, que participam do estímulo à síntese de DNA viral na célula do hospedeiro. Dessa forma, há uma instabilidade genética capaz de levar à carcinogênese (AZEVEDO, 2012).

2.1.6.2. HPV e a carcinogênese

A carcinogênese é um processo de múltiplas etapas que envolve mudanças genéticas e epigenéticas, as quais culminam em lesão celular. Nos últimos anos, o conhecimento sobre a infecção pelo HPV e seu papel no desenvolvimento de cânceres ampliou-se drasticamente. Sabe-se que o HPV de alto risco tem íntima relação com esse desenvolvimento, especialmente do cervical, visto que ativa proto-oncogenes e/ou inativa genes supressores de tumor, e que o aumento da expressão das oncoproteínas virais E6 e E7 nas células infectadas em divisão é fundamental para a progressão para malignidade (AZEVEDO, 2012; GRAHAM, 2017).

A causa primária da progressão para o câncer parece ser a infecção persistente de células epiteliais basais por um período de aproximadamente 20 anos. Para o câncer do colo do útero (CCU), a infecção por HPV na região entre a ecto e a endocérvice é mais propensa a resultar em uma infecção persistente, pois a replicação produtiva do HPV não pode ser adequadamente controlada nesta camada de transição epitelial. No entanto, embora a infecção persistente seja um evento necessário, pode não ser suficiente para conduzir a tumorigênese completa (GRAHAM, 2017). Outros cofatores são importantes para a progressão para câncer, como, carga viral, imunossupressão, tabagismo, desnutrição, outras ISTs e fatores genéticos que impedem a supressão ou eliminação do vírus pelo sistema imune (BRASILa, 2022).

Destaca-se que a imunossupressão crônica é um dos principais fatores de risco para a aquisição, persistência e progressão do HPV para lesões pré-neoplásicas e neoplasias, especialmente nos indivíduos portadores de HIV/Aids, transplantados de células tronco-hematopoiéticas e órgãos sólidos e indivíduos em tratamento de câncer com radio e/ou quimioterapia. O risco de desenvolvimento de cânceres associados ao HPV, é cerca de quatro vezes maior entre pessoas vivendo com HIV/Aids e transplantados do que na população sem essa doença. Além disso, ressalta-se que, mulheres HIV-positivo estão cinco vezes mais propensas ao desenvolvimento de lesões intraepiteliais cervicais do que mulheres HIV-negativo devido à imunossupressão (BRASILb, 2022).

Ainda, estudos abordam outros fatores associados à infecção pelo HPV e a progressão para câncer. A infecção por HPV ocorre com maior frequência em mulheres com sexarca entre 10 a 19 anos, com nove ou menos anos de estudo e com idades entre 18 a 49 anos, sendo que a faixa etária entre 20 a 40 anos apresenta maior susceptibilidade à infecção por HPV (FARIAS et al., 2020). A etnia não branca está fortemente associada ao desenvolvimento de lesões de colo uterino, visto que mulheres não brancas apresentaram duas vezes mais chances de desenvolverem lesões citológicas de alto risco ao comparar com mulheres brancas (MELO et

al., 2017). A multiplicidade de parceiros sexuais, quando correlacionado com a positividade para HPV, apresenta associação com uma grande prevalência de CCU quando há 6 a 15 parceiros. Há uma interação significativa entre a microbiota vaginal e a infecção pelo HPV (SCHUSTER et al., 2020). Acredita-se que infecções genitais, como vaginose bacteriana, que geram ruptura do equilíbrio da microbiota vaginal, podem modular a suscetibilidade ao Papilomavírus Humano, desempenhar um papel na fisiopatologia dessa infecção e estimular a progressão da doença cervical (TAMARELLE et al., 2019; LEBEAU et al., 2022).

O HPV de alto risco é responsável pelo desenvolvimento de alterações celulares nas regiões que comumente infectam. Os locais mais frequentes são aqueles suscetíveis ao microtrauma durante o contato íntimo, ou seja, o colo do útero, a vulva, a vagina, o períneo e o ânus. Ainda, o HPV também pode acometer a orofaringe. As alterações celulares que compreendem o colo do útero são classificadas de acordo com a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais, adaptada do Sistema de Bethesda de 2001: lesão intra-epitelial de baixo grau (LIEBG), incluindo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intra-epitelial cervical grau I (NIC I); lesão intra-epitelial de alto grau (LIEAG), incluindo neoplasias intra-epiteliais cervicais graus II e III (NIC II e NIC III); lesão intra-epitelial de alto grau, não podendo excluir micro-invasão; e carcinoma epidermóide invasor (BRASIL, 2006). As alterações celulares vulvares são denominadas de neoplasia intra-epitelial vulvar (NIV), as vaginais de neoplasia intra-epitelial vaginal (NIVA), as perineais de neoplasia intra-epitelial perineal (NIPE) e as anais de neoplasia intra-epitelial anal (NIA) (FEBRASGO, 2021).

Segundo dados do Sistema de Informações de Câncer (SISCAN), processado pelo Departamento de Informática do SUS (DATASUS), foi registrado, no período de 2018 a 2021, 717.443 exames citopatológicos de colo de útero alterados no Brasil. Tais exames correspondem ao total de exames que apresentaram uma ou mais alterações de atipia (não incluindo alterações consideradas benignas) e ao somatório dos exames que apresentam pelo menos um resultado alterado nos campos: Células Atípicas Escamosas de Significado Indeterminado, Células Atípicas Glandulares de Significado Indeterminado, Células Atípicas de Origem Indefinida, Lesão Intra-epitelial de Baixo Grau, Lesão Intra-epitelial de Alto grau, Carcinoma Epidermóide Invasor, Adenocarcinoma *in situ* e Adenocarcinoma Invasor. Esse dado equivale à 60.850 exames alterados no estado do Rio Grande do Sul (RS) e à 760 no município de Passo Fundo – RS.

Em um estudo transversal, realizado em 2016 e 2017 pelo Hospital Moinhos de Vento (HMV) em parceria com o Ministério da Saúde, através do Programa de Apoio ao

Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), cujo objetivo foi avaliar a prevalência nacional do HPV e seus tipos no Brasil e nas diferentes regiões do país, foi encontrada uma prevalência de 53,6% de HPV positivo na população estudada, sendo que 35,2% apresentaram pelo menos um HPV de alto risco. Do total de 7.694 participantes considerados válidos para o estudo, 5.569 eram mulheres. Das 7.694 amostras genitais coletadas para análise, 1.306 amostras foram consideradas inadequadas, resultando em 5.268 amostras provenientes de mulheres e 1.120 provenientes de homens. De acordo com tal apontamento, infere-se que o sexo feminino possui uma alta prevalência de HPV de alto risco, uma vez que a maior parte do material de análise do estudo advém das mulheres (HMV; PROADI-SUS, 2020).

2.1.6.3. Rastreamento, diagnóstico e seguimento do HPV e de suas alterações

O diagnóstico da infecção por HPV e das lesões malignas e pré-malignas do colo uterino, da vulva, da vagina e do ânus geradas por ele leva em conta os dados da história da paciente, exame físico geral, exame ginecológico e exames complementares com a pesquisa direta ou indireta do HPV através das alterações provocadas pela infecção nas células e no tecido. As técnicas utilizadas são: exame citopatológico (Papanicolau), colposcopia, vulvoscopia, anoscopia, biópsia e biologia molecular, como teste de hibridização molecular, captura híbrida, reação em cadeia de polimerase (PCR), hibridização *in situ*, entre outros. A ciência está em constante busca pela inovação e aperfeiçoamento de tecnologias para detecção do HPV de forma menos invasiva, como por exemplo amostras colhidas do soro e da saliva da paciente (ARAÚJO et al., 2019).

O exame citopatológico ou Papanicolau é um exame preventivo, simples, indolor, rápido e que tem como objetivo principal detectar lesões celulares precursoras de câncer no colo do útero, diagnosticando a doença em sua fase inicial, antes do aparecimento dos sintomas. A análise das células com efeito citopático compatível com HPV permite que sejam observadas células intermediárias com citoplasma arredondado, halos claros (coilocitos), disqueratose e anormalidades nucleares como binucleações e irregulares nucleares. As lesões disqueratóticas podem ser vistas a olho desarmado como áreas esbranquiçadas no tecido suspeitos de lesões pelo HPV após a aplicação de ácido acético 4% em Teste de Schiller (MIYASAKI; JUNIOR, 2021).

A reação em cadeia de polimerase (PCR) é um teste molecular de alta sensibilidade utilizado, principalmente, na pesquisa da existência ou não do DNA do Papilomavírus Humano

nas amostras biológicas. Essa técnica consiste na amplificação do DNA viral utilizando como iniciadores (primers), sequências conservadas da região L do HPV, que quando detectadas possibilitam a identificação do genótipo do HPV por meio da amplificação de regiões específicas (genes E6 e E7) para cada subtipo viral de alto ou baixo risco (MIYASAKI; JUNIOR, 2021).

Há uma diferença entre o exame citopatológico e o teste molecular por PCR. O primeiro permite a visualização de alterações celulares causadas pela infecção do vírus, no entanto não permite sua detecção. O segundo pode comprovar a presença e fazer a identificação do exato sorotipo de HPV infectante. Assim, a citologia associada ao teste de diagnóstico de HPV por PCR melhora a eficácia do rastreamento. Entretanto, o teste molecular é disponibilizado apenas por redes especializadas e particulares de saúde, enquanto o exame citológico é fornecido pelo SUS (OGILVIE et al., 2018).

Segundo as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo Uterino (Ministério da Saúde), o Papanicolau é utilizado como método de rastreamento do câncer de colo de útero e de suas lesões precursoras a partir dos 25 anos de idade para as mulheres que iniciaram vida sexual. Os exames devem seguir até os 64 anos de idade, e nas mulheres sem história prévia de doença pré-neoplásica, eles devem ser interrompidos quando elas apresentarem pelo menos dois exames negativos nos últimos cinco anos. Para mulheres com mais 64 anos de idade e que nunca se submeteram ao exame, devem-se realizar dois exames com intervalo de um a três anos. Se ambos os exames forem negativos, essas mulheres podem ser dispensadas do rastreamento. A periodicidade recomendada é trienal após dois exames negativos com intervalo de um ano. Nas mulheres imunossuprimidas, devem ser realizados após o início da atividade sexual com intervalos semestrais no primeiro ano, sendo mantido seguimento anual. Em mulheres HIV positivo, com contagem de linfócitos TCD4+ abaixo de 200 células/mm³, deve-se manter o rastreamento semestral (OLIVEIRA, et al., 2021).

O HPV pode manifestar-se em lesão intra-epitelial de baixo grau (LIEBG). A LIEBG corresponde à alteração citológica da infecção pelo HPV com elevado potencial de regressão, mas que também pode progredir para lesão intra-epitelial de alto grau (LIEAG) e câncer invasivo. O diagnóstico é feito por meio do exame citopatológico. As recomendações para pacientes com diagnóstico citopatológico positivo variam entre o encaminhamento imediato para a colposcopia, a repetição da citologia ou a realização do teste de detecção de DNA-HPV, com encaminhamento para colposcopia caso o resultado seja positivo. Pode-se repetir o exame colpocitopatológico em seis meses. Se a citologia de repetição for negativa em dois exames

consecutivos, a paciente deverá retornar à rotina de rastreamento citológico trienal. Se uma das citologias subsequentes no período de um ano for positiva, realiza-se colposcopia. Se a colposcopia não apresentar lesões, pode-se repetir a citologia em seis meses. Se apresentar, é necessário biópsia e recomendação específica. A observação continuada é recomendada por um período de dois anos (OLIVEIRA, et al., 2021; FEBRASGO, 2021).

O HPV pode manifestar-se em lesão intra-epitelial de alto grau (LIEAG). De 70% a 75% das mulheres com LIEAG terão confirmação diagnóstica na histopatologia de 1% a 2% de carcinoma invasor. O diagnóstico é feito por meio da citologia, sendo obrigatório o encaminhamento para colposcopia, não devendo repetir o exame citológico. A biópsia está indicada na presença de achados colposcópicos maiores ou discrepantes. Quando existir concordância citocoloscópica (citologia de LIEAG e achados maiores) em pacientes acima de 25 anos de idade e não grávidas, com zona de transformação visível, sem suspeita de invasão ou doença glandular, o procedimento “Ver e Tratar” está indicado. Esse método evita retornos desnecessários e diminui custos. Quando a lesão não for totalmente visível, deve-se procurar expor a junção escamocolunar (JEC) com um bom exame da vagina para excluir a presença de lesões e indicar exérese da zona de transformação como tratamento. Vale salientar a possível utilização de teste de DNA-HPV de alto risco na discordância de métodos, com alto valor preditivo negativo reconhecido (OLIVEIRA, et al., 2021).

O seguimento pós-tratamento da LIEAG deverá ser feito com o teste baseado em HPV (DNA-HPV ou coteste) seis meses após o procedimento e depois anualmente, até haver três exames consecutivos negativos. Se um dos testes for positivo, a colposcopia está indicada. Outra opção é o acompanhamento com citologia e colposcopia semestrais por dois anos e citologia anual por cinco anos no caso de margens comprometidas, quando o teste de DNA-HPV não estiver disponível. A vigilância continuada trienal deverá ser recomendada por 25 anos, mesmo que se ultrapassem os 65 anos de idade, pois o risco de câncer permanece duas vezes maior e parece aumentar após os 50 anos de idade. As mulheres imunossuprimidas são conduzidas como as imunocompetentes, com seguimento pós-tratamento anual por toda a vida, pelo maior risco de recidivas (OLIVEIRA, et al., 2021). O prognóstico no câncer de colo uterino depende da extensão da doença no momento do diagnóstico, estando sua mortalidade fortemente associada ao diagnóstico em fases avançadas, bem como ao tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento efetivo (CARVALHO; O'DWER; RODRIGUES, 2018).

O HPV pode manifestar-se em condiloma acuminado. Tal alteração se caracteriza por lesões exofíticas causadas principalmente pelos sorotipos 6 e 11. Podem ser dolorosas e/ou

pruriginosas e se localizam no colo uterino, vulva, vagina, períneo e região perianal. O diagnóstico se dá de forma clínica e há indicação de biópsia nos casos de dúvida no diagnóstico, suspeita de neoplasia, ausência de resposta ao tratamento convencional, localização na zona de transformação do colo uterino ou canal anal e presença de imunodeficiência. Pode-se indicar terapia autoadministrada, ambulatorial ou associada (OLIVEIRA, et al., 2021).

A neoplasia intra-epitelial vulvar (NIV) tem como sintoma mais frequente prurido vulvar de grau variado e em 20% dos casos é assintomática. A NIV HPV induzida é multicêntrica, com envolvimento cervical e perianal em aproximadamente 50% dos casos, destacando-se que de 60 a 80% das pacientes são tabagistas. Para o diagnóstico, é necessário o exame ginecológico do colo do útero, vagina e genitália externa. A aparência clínica da lesão vulvar é variável e pode ser unifocal ou multifocal; de coloração branca, cinza, vermelha ou marrom; com superfície lisa, áspera ou micropapilar; com grau variável de acetobranqueamento e alteração vascular. Pode ser realizada vulvoscopia utilizando-se lupas dermatológicas ou colposcópico com lentes de menor aumento que ajuda a escolher os locais a serem biopsiados, se necessário. O diagnóstico definitivo é obtido por meio do estudo histopatológico de biópsia. A neoplasia intra-epitelial perineal se assemelha em sintomatologia e método diagnóstico à NIV. A neoplasia intra-epitelial anal (NIA) também possui sintomatologia semelhante à NIV, mas é diagnosticada a partir da anoscopia e do estudo histopatológico de biópsia (FEBRASGO, 2021).

A neoplasia intra-epitelial vaginal (NIVA) é assintomática na maioria dos casos. Geralmente, a lesão se localiza no terço superior da vagina, em 54% a 92% das vezes, no terço inferior, em 32% das vezes, e no terço médio, em 14% das vezes. Em 50% dos casos a doença é multifocal. O diagnóstico é feito com base em uma colpocitologia anormal. A colposcopia, a seu turno, identifica as áreas de eleição para a realização da biópsia (FEBRASGO, 2021).

Diante do exposto, salienta-se a importância do combate às consequências geradas pelo HPV, principalmente ao câncer de colo de útero, através do rastreio, detecção de lesões precursoras associadas ou não ao vírus e seu devido seguimento clínico, quando necessário.

2.1.6.4. Prevenção contra o HPV e suas complicações

O sexo seguro se constitui como um método seguro eficaz na prevenção da infecção pelo HPV, bem como das demais ISTs. A utilização de preservativo durante relações sexuais, incluindo também a proteção para sexo oral e anal, é de extrema importância. Ao evitar o contato direto com pele e mucosas, o HPV, se presente, não consegue atingir e lesar as células

da membrana basal do epitélio estratificado, impedindo assim, a infecção. Geralmente, o termo “sexo seguro” é associado ao uso exclusivo de preservativos. Todavia, por mais que os preservativos sejam uma estratégia fundamental a ser sempre estimulada, o seu uso possui limitações. Dessa forma, outras medidas de prevenção são importantes e complementares para uma prática sexual segura: realizar exame preventivo de câncer de colo do útero (Papanicolau), conhecer o status sorológico para HPV e HIV da parceria sexual, testar regularmente para ISTs, tratar todas as pessoas vivendo com HIV e realizar profilaxia pré-exposição (PrEP) e pós-exposição (PEP), quando indicado. Nesse sentido, é essencial ampliar as possibilidades de prevenção e tornar o cenário mais completo e efetivo (BRASILa, 2022).

Ademais, a vacinação é uma opção competente na prevenção da infecção pelo HPV e suas complicações. Existe robusta evidência do benefício individual e populacional, com demonstração de redução da ocorrência de lesões benignas e malignas (BRASILa, 2022). Inicialmente, as vacinas nas formas bivalente (Cervarix®) e quadrivalente (Gardasil®) foram desenvolvidas para a prevenção da infecção pelo HPV, sendo ambas licenciadas e comercializadas no Brasil. A vacina bivalente foi aprovada em 2009 pelo *Food and Drug Administration* (FDA), agência regulatória americana, garantindo proteção contra os tipos virais 16 e 18, enquanto a quadrivalente foi aprovada pelo FDA em 2006, prevenindo infecção dos tipos 6, 11, 16 e 18. Mais recentemente, em dezembro de 2014, o FDA aprovou uma terceira vacina desenvolvida a partir da quadrivalente, a nonavalente (Gardasil-9®), que incorpora proteção contra os tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58, mas que não é utilizada no Brasil. As vacinas são produzidas a partir da proteína L1 do capsídeo viral por tecnologia de DNA recombinante resultando em *virus-like particles* (VLP), partículas semelhantes aos vírus, mas que não possuem DNA e, portanto, não são infectantes. Elas são capazes de induzir a produção de anticorpos contra os tipos específicos de HPV contidos na vacina. O gene que codifica a proteína L1 de cada tipo é expresso na levedura *Saccharomyces cerevisiae*, a qual, juntamente com o VLP, é adsorvida no adjuvante constituinte de cada vacina profilática (CALUMBY et al., 2020; SANTOS; DIAS, 2018).

A vacina bivalente previne lesões genitais pré-cancerosas do colo do útero, relacionadas aos HPVs 16 e 18. Com a proteção adicional contra os tipos HPV6 e HPV11, a vacina quadrivalente previne também verrugas anogenitais, relacionadas aos HPVs 6 e 11, além das lesões genitais pré-cancerosas de colo do útero, vulva, vagina e ânus, relacionadas aos HPVs 16 e 18. Para garantir a eficácia máxima, a vacina quadrivalente deve ser preferencialmente utilizada em mulheres que não iniciaram a atividade sexual por ainda não terem contato com o

HPV. Se o esquema vacinal for seguido corretamente, a vacina quadrivalente apresenta 98% de eficácia. A vacina novovalente apresenta um perfil de segurança compatível com a quadrivalente e a cobertura adicional oferecida pode prevenir uma proporção significativa de cânceres associados ao HPV, variando entre 8% e 18%, dependendo da distribuição local de tipos de HPV de alto risco na população. Entretanto, ainda não é conhecido o verdadeiro impacto da utilização da vacina nonavalente em comparação com o uso das vacinas bivalente e quadrivalente, visto que existem muitas variáveis envolvidas, como a duração da proteção, a proteção cruzada e o efeito de rebanho (SANTOS; DIAS, 2018).

Em 2006, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) regulamentou a comercialização da vacina quadrivalente no Brasil. Em 2011, ela foi incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS). Em 2014, o Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunização, introduziu a vacina quadrivalente contra o HPV no Calendário Nacional de Vacinação. Atualmente, a imunização para HPV está disponível no esquema de duas doses, com intervalo de 6 meses para meninas e meninos de 9 a 14 anos. Também é indicada para pessoas vivendo com HIV (PVHIV), pessoas transplantadas de órgãos sólidos ou medula óssea e pacientes oncológicos, na faixa etária de 9 a 26 anos, sendo o esquema de vacinação composto por três doses (0, 2 e 6 meses). Em mulheres e homens com imunossupressão, a faixa etária da vacina de HPV foi ampliada até 45 anos. A imunização no SUS pode ser realizada em todos os postos de vacinação e também nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) e nos Serviço de Atendimento Especializado (SAE) que possuam salas de vacina. Mantém-se a necessidade de prescrição médica com indicação do motivo da vacinação nos casos de PVHIV, transplantados de órgãos sólidos ou de medula óssea e pacientes oncológicos (AVELINO; RODRIGUES; DE SOUSA, 2021; BRASILa, 2022).

A vacina quadrivalente não interfere no curso da doença preexistente, mas o indivíduo fica protegido das cepas as quais não teve contato e a vacina bivalente mostra-se eficaz em mulheres com até 45 anos. Estas devem ser utilizadas o mais precocemente possível, de preferência antes das mulheres se tornarem sexualmente ativas, pois a contaminação por HPV ocorre concomitantemente ao início da atividade sexual, o que torna a utilização da vacina neste período potencialmente mais eficaz. A pré-adolescência e a adolescência são as melhores fases da vida para a imunização contra o HPV, pois previne infecções persistentes, verrugas anogenitais, que geralmente iniciam na idade adulta jovem, e câncer cervical, vaginal, vulvar e anal, que ocorrem mais tardiamente. É estimado que se houver vacinação completa da população brasileira, os casos de câncer cervical podem ser reduzidos em dois terços. Além

disso, existe produção de anticorpos em quantidade dez vezes maior que a encontrada na infecção naturalmente adquirida em um prazo de dois anos (BRASILa, 2022).

É provável que as vacinas forneçam proteção a longo prazo (dez a vinte anos), mas ainda não se sabe por quanto tempo a população vacinada está de fato protegida após a realização do esquema vacinal completo. Para saber a duração da imunidade conferida, ainda é necessário um maior tempo de acompanhamento da população vacinada para o conhecimento da persistência da proteção. É importante ressaltar, que as vacinas são profiláticas e não terapêuticas, não possuindo ação em caso de infecção preexistente ou doença já instalada. Entre as mulheres infectadas com um ou mais tipos presentes na vacina, a eficácia é limitada a prevenção da doença relacionada aos outros sorotipos (CALUMBY et al., 2020).

O impacto da imunização contra o HPV na saúde é determinante para combater a infecção por HPV. No entanto, as vacinas existentes até o momento são específicas para determinados tipos virais (6, 11, 16 e 18), o que pode propiciar a emergência de novos genótipos. O sucesso evolutivo dos vírus está relacionando com o contexto ambiental no qual o vírus e o hospedeiro estão inseridos. Ao não serem cobertos pela vacina, outros sorotipos de HPV ganham proporção através de uma pressão seletiva que favorece a infecção de sorotipos diferentes dos sorotipos 6, 11, 16 e 18 (RAMOS; SOBUCKI, 2021).

2.1.7. Metodologia

2.1.7.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de natureza quantitativa, do tipo transversal, descritivo e analítico.

2.1.7.2. Local e período de realização

O estudo será realizado no Ambulatório de Ginecologia da Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo – RS, no período de março a dezembro de 2023.

2.1.7.3. População e amostragem

Este estudo será um recorte da pesquisa intitulada: “Citologia cérvico-vaginal em meio líquido e detecção de Papilomavírus Humano (HPV), infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) e alteração de microbiota vaginal em mulheres atendidas no Sistema Único de Saúde”.

A população do estudo compreende mulheres adultas encaminhadas ao exame citológico (Papanicolau) em Ambulatório. A amostra, não probabilística e composta por

conveniência, será formada por pacientes encaminhadas ao exame, atendidas no Ambulatório de Ginecologia da Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo – RS, vinculado ao Hospital São Vicente de Paulo (HSVP) e no Ambulatório SUS do referido hospital. O tamanho da amostra da pesquisa maior foi calculado considerando um nível de confiança de 95%, poder de estudo de 80% e prevalência total do desfecho de 10%, sendo aceitável cinco pontos percentuais de margem de erro, tendo como resultado 268 participantes. Somando-se a esse número 15% para fatores de confusão, a amostra necessária estimada é de 300 participantes. O presente recorte será realizado com a amostra total do estudo contendo todos os dados sociodemográficos, clínicos e de saúde das participantes coletados desde o início do projeto até a data de finalização do estudo conforme consta no cronograma de atividades. Deste modo, pretende-se incluir pacientes atendidas no período de 3 de novembro de 2020 (data de início do projeto maior) a 30 de julho de 2023.

Serão incluídas no estudo mulheres acima de 18 anos, em idade reprodutiva, não gestantes, atendidas no Ambulatório para realização de exame de citologia cérvico-vaginal de rotina. Serão consideradas inelegíveis as participantes que possuam limitações que inviabilizem a aplicação de questionário (Anexo A) e as que tiverem histórico de antibioticoterapia (nos últimos quarenta dias) para infecções genitais. Ainda, serão excluídas aquelas que, no momento da realização da entrevista, estiverem menstruadas.

2.1.7.4. Variáveis, instrumentos e coleta de dados

As participantes serão convidadas a participar da pesquisa e as que concordarem serão entrevistadas pela equipe do projeto, da qual a acadêmica responsável pelo projeto faz parte, que coletará dados através de um questionário padronizado, pré-testado e pré-codificado desenvolvido especificamente para este estudo (Anexo A), após ter assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Posteriormente, as pacientes serão atendidas pela equipe médica da UFFS, composta por médicos preceptores e docentes da instituição e por residentes do programa de Ginecologia e Obstetrícia do HSVP, examinadas de acordo com o protocolo ginecológico padrão e submetidas ao Papanicolau em sala reservada com privacidade garantida.

Será considerada como variável dependente a positividade para HPV de alto risco, a qual será aferida por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) convencional, conforme protocolo descrito abaixo. Serão consideradas variáveis independentes características sociodemográficas (idade, se sabe ler e escrever e quantos anos de estudo completos e com aprovação, ter ou não companheiro e renda familiar), de saúde (se é ou não fumante, idade da

primeira relação sexual, atividade sexual, número de parceiros sexuais nos últimos 12 meses, se usa ou não camisinha, faz uso de algum método ou não para evitar gravidez, se alguma vez na vida fez exame ginecológico preventivo, se teve infecção prévia por Papilomavírus Humano e se tomou vacina para HPV) e clínicas (leucorreia, prurido, dispaurenia, vulvite, endocervicite, ectopia e lesão), discriminadas no Anexo A. O genótipo do HPV será detectado também por PCR convencional utilizando primers específicos para os subtipos 16, 18, 33, 45, 51, 52 e 58.

2.1.7.5. Processamento, controle de qualidade e análise de dados

Os questionários e os laudos dos resultados dos exames citopatológicos e da PCR serão duplamente digitados em um banco criado no EpiData versão 3.1, de distribuição livre. Após a limpeza e validação do banco a análise estatística descritiva consistirá de distribuição de frequências absolutas e relativas das variáveis independentes e prevalência da variável dependente (positividade para HPV de alto risco) com intervalo de confiança de 95% (IC95), através do programa PSPP versão 3.03, de distribuição livre. Para a análise da relação da variável dependente com as independentes será empregado o Teste de Qui-quadrado, considerando-se o nível de significância estatística de 5%.

2.1.7.5.1. Consulta, coleta e Técnica de citologia em meio líquido

Durante a consulta ginecológica será realizado um exame especular não invasivo, empregando-se o espéculo bi-valvo de Collins esterilizado e isento de qualquer lubrificante para afastamento das paredes vaginais. O pH vaginal será aferido utilizando-se fitas comerciais que serão colocadas em contato com a parede vaginal e comparadas ao padrão oferecido pelo fabricante. Amostras do conteúdo vaginal serão coletadas do terço médio da parede vaginal utilizando-se zaragatoas estéreis para a confecção de esfregaços vaginais em lâminas de vidro em duplicata e o Whiff test, através da adição de 1 ou 2 gotas de KOH a 10% ao conteúdo vaginal. Esses dados, juntamente com outras informações relevantes dos aspectos clínicos das pacientes, serão informados no questionário (Anexo A).

As duas lâminas serão utilizadas para realização do exame microscópico corado pela técnica de Gram e identificação do padrão de microbiota: análise quanto à morfologia, coloração e quantidade das bactérias nos esfregaços vaginais e atribuição de escores, variando de 0 a 10, segundo critérios de Nugent et al para classificação da microbiota em normal (escore de 0 a 3), intermediária (escore de 4 a 6) ou vaginose bacteriana (escore de 7 a 10).

As amostras cérvico-vaginais serão obtidas pela técnica de citologia em meio líquido (CML). A coleta de material será realizada com espátula de Ayres e escova cervical descartável-Kolplast (Kolplast, Itupeva, SP, Brasil) para obtenção das células escamosas e glandulares, respectivamente, de acordo com as instruções do fabricante. A escova será vigorosamente agitada no frasco contendo fluido preservador CellPreserv® (Kolplast) previamente identificado. As amostras serão mantidas à temperatura ambiente e transportadas ao laboratório de acordo com a rotina. As amostras serão recebidas e triadas no Laboratório de Patologia do Hospital São Vicente de Paulo, local este em que será feita a análise do exame citológico.

Previamente à preparação das lâminas para avaliação citológica coletada em meio líquido, 1mL do conteúdo coletado será separado em microtubo para posterior extração de DNA e pesquisa de DNA-HPV, seguindo descrição a seguir. Para o processamento e confecção das lâminas, o material coletado em meio líquido será submetido ao processo de rotina utilizando-se o sistema automatizado ThinPrep 2000 system LBC slide, com uso de lâminas CellPreserv e posterior coloração pelo método de Papanicolau. As lâminas resultantes da citologia em meio líquido serão avaliadas e revisadas por citopatologistas experientes do grupo de pesquisa e serão classificadas de acordo com a nomenclatura brasileira para laudos cervicais, adaptada do Sistema de Bethesda de 2001 (FEBRASGO, 2021).

Serão consideradas amostras insatisfatórias as que contiverem, em mais de 75% do esfregaço, material acelular ou hipocelular, presença de sangue, artefatos de dessecação, intensa sobreposição celular e contaminantes externos. As amostras satisfatórias serão classificadas como: Dentro dos limites da normalidade; Inflamação; Células atípicas de significado indeterminado: o Escamoso: possivelmente não neoplásica (ASC-US), ou não se pode afastar lesão de alto grau (ASC-H); o Glandular: possivelmente não neoplásica (AGCUS), ou não se pode afastar lesão de alto grau (AGC-H); o De origem indefinida: possivelmente não neoplásica (AOCUS), ou não se pode afastar lesão de alto grau (AOC-H); Lesão intra-epitelial de baixo grau (LSIL); Lesão intra-epitelial de alto grau (HSIL); Lesão intra-epitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão (HSIL micro); Carcinoma epidermóide invasor (CA); Adenocarcinoma in situ (Adeno in situ); Adenocarcinoma invasor; Outras neoplasias malignas.

2.1.7.5.2. Extração de DNA viral das amostras

O volume de amostra separado do meio líquido será submetido à centrifugação e coleta do *pellet* celular com subsequente extração de DNA total utilizando-se os reagentes comerciais de purificação de DNA (ilustra DNA tissue and cellsgenomicPrep, GE Healthcare) seguindo

as instruções do fabricante. As amostras serão armazenadas a -20°C até sua utilização na detecção e genotipagem do DNA-HPV através da técnica de PCR. Esse protocolo será realizado no laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular da UFFS, Bloco A, *campus* Passo Fundo.

2.1.7.5.3. Detecção e genotipagem do HPV

Para pesquisa de HPV será empregada a técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), utilizando os iniciadores MY09 e MY11, os quais flanqueiam uma região do gene L1 do HPV e que gera um produto amplificado de 450pb, seguido de Nested-PCR com os primers e GP5+/GP6+, os quais flanqueiam um fragmento interno à região anterior, de 150 pares de base, para ampliar a sensibilidade da reação.

As reações serão realizadas em volume final de 20 uL, composto por 10 uL de PCR Buffer 2x GoTaq® Green Master Mix (Promega); 1,0 uL de cada primer na concentração de 10 uM; água estéril q.s.p. e 2 uL de cada amostra pesquisada. As incubações serão realizadas em termociclador com os parâmetros de 95°C durante 5 minutos e 95°C durante 45 segundos para desnaturação, $47,7^{\circ}\text{C}$ durante 45 segundos para anelamento dos iniciadores e 72°C durante 1 minuto para polimerização, seguido de mais 44 ciclos idênticos ao descrito. Finalizando, a temperatura de extensão final será de 72°C por 7 minutos e resfriamento a 4°C . Em todas as reações realizadas será utilizado um controle negativo, através da substituição do ácido nucléico por água estéril, e um controle positivo contendo DNA de HPV extraído de células HeLa.

A eficiência das amplificações será monitorada pela eletroforese da reação em gel de agarose 1,5% preparada em tampão 1X TBE (Tris/Ácido Bórico/EDTA) e corada com Brometo de Etídio. O tamanho dos produtos amplificados será comparado com o padrão de 50 pb e posteriormente fotografados sob transiluminação ultravioleta. Para a determinação dos tipos virais de alto risco presentes nas amostras que apresentaram positividade para DNA de HPV será empregada a técnica de PCR-multiplex. Serão utilizados primers específicos para os tipos 16, 18, 33, 45, 51, 52 e 58 (GUPTA et al., 2020), cujos primers estão descritos na Tabela 1. As reações serão realizadas com volume final de 20 uL, composto por 10 uL de PCR Buffer 2x GoTaq® Green Master Mix (Promega); 1,0 uL de cada primer na concentração de 10 uM; água estéril q.s.p. e 2uL de amostra de DNA. Os parâmetros utilizados serão 94°C durante 5 minutos e 94°C durante 1 minuto para desnaturação, temperatura de anelamento específica durante 30 segundos e 72°C durante 1 minuto para polimerização, seguido de mais 37 ciclos idênticos ao descrito. Finalizando, a temperatura de extensão final será de 72°C por 7 minutos e resfriamento a 4°C .

Tabela 1 - Primers específicos

Tipos de HPV	Primer direto (5'-3')	Primer reverso (5'-3')
HPV 16	ATGCATGGAGATACACCTACA TTGCAT	GTTTCTGAGAACAGATGGGGC ACAC
HPV 18	GCTTTGAGGATCCAACACGG	TGCAGCACGAATGGCACTGG
HPV 33	TGAGGATGAAGGCTTGGACC	TGACACATAAACGAACTGTG
HPV 45	CCCACGCGAACCACAG	TCTAAGGTCCTCTGCCGAGC
HPV 51	TACGTGTTACAGAATTGAAG	AACCAGGCTTAGTTCGCCATT
HPV 52	GCAGAACAAGCCACAAGCAA	TAGAGTACGAAGGTCCGTCG
HPV 58	CGAGGATGAAATAGGCTTGG	ACACAAACGAACCGTGGTGC

Fonte: Adaptado de Gupta et al., 2020.

2.1.7.6. Aspectos éticos

O projeto “Citologia cérvico-vaginal em meio líquido e detecção de Papilomavírus Humano (HPV), infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) e alteração de microbiota vaginal em mulheres atendidas no Sistema Único de Saúde”, do qual este estudo faz parte, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFFS sob parecer número 4.541.838 (Anexo B) atendendo à Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, juntamente com as instituições envolvidas sob termo de ciência e concordância das instituições responsáveis pelo ambulatório da UFFS: Hospital São Vicente de Paulo (HSVP) e Direção do *campus* Passo Fundo da UFFS.

2.1.8. Recursos

ITEM	QUANTIDADE	VALOR UNITÁRIO	TOTAL
Notebook	1	R\$ 3.000,00	R\$ 3.000,00

TOTAL	R\$ 3.000,00
-------	--------------

Para a execução deste trabalho, os custos serão de responsabilidade da Equipe de Pesquisa.

2.1.9. Cronograma

Cronograma de atividades de março de 2023 até dezembro de 2023.

ATIVIDADE / MÊS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Revisão de literatura	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Coleta de dados	x	x	x	x	x					
Processamento e análise de dados						x	x			
Redação e divulgação de resultados								x	x	x

2.1.10. Referências

ABREU, Mery Natali Silva et al. Conhecimento e percepção sobre o HPV na população com mais de 18 anos da cidade de Ipatinga, MG, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 3, p. 849-860, mar. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018233.00102016>.

ARAÚJO, Leonardo José Tadeu de et al. A pesquisa do papilomavírus humano (HPV) pela reação de hibridização in situ realizada no Núcleo de Patologia Quantitativa do Centro de Patologia do Instituto Adolfo Lutz. **BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 16, n. 184, p. 1-11, 2019. Disponível em: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/BEPA182/article/view/37679>.

AVELINO, Johansen Pita; RODRIGUES, Tatyane Silva; DE SOUSA, Isaura Danielli Borges. Analysis of vaccination against hpv in a capital in northeast brazil. **Revista UNINGÁ**, v. 58, p. eUJ3572-eUJ3572, 11 mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.46311/2318-0579.58.euj3572>.

AZEVEDO, Ana Emília Borges de. **Papilomavirus Humano (HPV) e sua associação com alterações citológicas no seguimento precoce de pacientes com câncer de colo uterino invasivo tratado**. 2012. PublishedVersion — reponame: Repositório Institucional da UnB, [s. l.], 2012. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/handle/10482/11032>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico**, p. 11-16, 2021. Brasília, DF. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2021/boletim_epidemiologico_svs_18.pdf.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)**. Brasília, DF. 2022a. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view.

BRASIL. Ministério da Saúde. **OFÍCIO nº 810/2022/CGPNI/DEIDT/SVS/MS**. Brasília, DF. 2022b. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/oficio-810-2022-pni-deidt-svs-ms-hpvimunossuprimidoshomens45.pdf>.

CALUMBY, Rodrigo José Nunes et al. Papiloma Vírus Humano (HPV) e neoplasia cervical: importância da vacinação. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 1610-1628, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n2-023>.

CIRINO, Emanuella Silva; BARBOSA, Mirella Cristina Leto. Incidência do Papiloma Vírus Humano – HPV em gestantes: uma revisão integrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 3, p. 6727-6736, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n3-214>.

FEBRASGO. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. **Lesões pré-invasivas da vulva, da vagina e do colo uterino**. São Paulo: FEBRASGO; 2021. (Protocolo FEBRASGO - Ginecologia, n. 7/ Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica). Disponível em: <https://sogirgs.org.br/area-do-associado/Lesoes-pre-invasivas-da-vulva-da-vagina-e-do-colo-uterino-2021.pdf>.

FERRAZ RAMOS, Rodrigo; SOBUCKI, Lisiane. VÍRUS, SELEÇÃO NATURAL E PANDEMIAS. **Práticas e Cuidado: Revista de Saúde Coletiva**, v. 2, p. e10260, 10 ago. 2021. Disponível em: <https://revistas.uneb.br/index.php/saudecoletiva/article/view/10260>.

FIREMAN DE FARIAS, Karol et al. Prevalência de Genótipos do Papilomavírus Humano (HPV) e Fatores de Risco para o Câncer Cervical. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 24, n. 2, 20 jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.22478/ufpb.2317-6032.2020v24n2.50141>.

GRAHAM, Sheila V. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. **Clinical Science**, v. 131, n. 17, p. 2201-2221, 10 ago. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1042/cs20160786>.

GUPTA, Ishita et al. Co-prevalence of human Papillomaviruses (HPV) and Epstein–Barr virus (EBV) in healthy blood donors from diverse nationalities in Qatar. **Cancer Cell International**, v. 20, n. 1, 3 abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01190-2>.

LEBEAU et al. HPV infection alters vaginal microbiome through down-regulating host mucosal innate peptides used by Lactobacilli as amino acid sources. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, 28 fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28724-8>.

MELO, Willian Augusto de et al. Factors associated with abnormalities of the cytopathological uterine cervix test in South of Brazil. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 17, n. 4, p. 637-643, dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/180693042017000400002>.

MIYASAKI, Marcelo Takio Almeida; JUNIOR, Lacy Cardoso de Brito. A importância do diagnóstico primário de lesões sugestivas de efeito citopático compatível com HPV em colo uterino – Uma breve revisão / The importance of the primary diagnosis of suggestive lesions of cytopathic effect compatible with HPV in uterine – a short on revision. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 7, p. 70922-70933, 13 jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n7-321>.

OGILVIE, Gina Suzanne et al. Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months. **JAMA**, v. 320, n. 1, p. 43, 3 jul. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.7464>.

OLIVEIRA, Ana Katherine da Silveira Gonçalves de et al. Infecção pelo HPV: rastreamento, diagnóstico e conduta nas lesões HPV-induzidas. **Femina**, p. 166-172, 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1224082>.

SANTOS, José Gilmar Costa; DIAS, Julia Maria Gonçalves. Vaccination public against human papillomavirus in Brazil. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, n. 1, p. 1-7, 2018. Disponível em: <http://www.dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20180004>.

SCHUSTER, Aline Daniele et al. Avaliação do perfil de mulheres atendidas em centros de referência em saúde de Porto Alegre/RS e relação de alterações citológicas detectadas no exame citopatológico e a presença do HPV. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 10, n. 1, 11 jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.17058/jeic.v1i1.13676>.

TAMARELLE et al. The vaginal microbiota and its association with human papillomavirus, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and Mycoplasma genitalium infections: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 1, p. 35-47, jan. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.04.019>.

VERONESI, Ricardo; FOCACIA, Roberto. **Tratado de Infectologia**. 5ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015.

WENDLAND, Eliana Márcia da Ros. Associação Hospitalar Moinhos de Vento. **Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (POP-BRASIL)**. Porto Alegre: Yoyo Ateliê Gráfico, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2020/estudo-epidemiologico-sobre-a-prevalencia-nacional-de-infeccao-pelo-papilomavirus-humano-pop-brasil-2015-2017/view>.

2.1.11 Anexos

ANEXO A – Questionário a ser aplicado via entrevista direta com as pacientes na consulta

QUESTÕES DE IDENTIFICAÇÃO E SOCIODEMOGRÁFICAS	
	NQUES _____
Nome do entrevistador	
Data	
Qual é o seu nome completo?	
Você tem telefone para contato? SE NÃO, PERGUNTE SOBRE TELEFONE PARA RECADO E ANOTE DE QUEM É	
Qual é a sua idade? ___ ANOS COMPLETOS	IDADE ___
Você se considera de que raça/cor? (1) Branca (2) Preta (3) Parda (4) Indígena (5) Amarela	RACA ___
Você sabe ler e escrever? (0) Não (1) Só assina o nome (2) Sim. Quantos anos de estudo, completos e com aprovação, você tem? ___ anos	LER ___ ESCOLA ___
Em relação à situação conjugal, você: (0) Não tem companheiro (1) Tem companheiro. Há quanto tempo está com o companheiro atual? _____	COMPAN ___ TEMPCO ___
No total, quantas pessoas, incluindo você, moram na sua casa? ___	MORA ___
Você exerce atividade remunerada? (0) Não/Aposentado/Pensionista (1) Sim/Em benefício. Trabalha em quê? _____	TRAB ___ TIPO ___
Qual a renda total das pessoas que moram na sua casa, incluindo você?	RENDA _____ _____
Qual sua religião? _____ (0) não tem	RELI ___
Você mora em Passo Fundo? (1) Sim. Qual o bairro? _____ (2) Não. Qual cidade? _____	RESID ___ BAIRRO ___ CIDADE ___
QUESTÕES SOBRE HÁBITOS DE VIDA E DE SAÚDE	

Você sabe seu peso? _____ Kg (0) Não sei	PESO ___ __
Você sabe sua altura? _____ metros (0) Não sei	ALTURA __, __ __
Você fuma? (1) Sim (2) Não/ex-fumante	FUMA__
Você tem o costume de consumir bebida alcoólica? ÀS VEZES/DE VEZ EM QUANDO, CONSIDERE "SIM" (1) Sim (2) Não	BEBE__
Qual foi a idade da sua primeira menstruação? _____ (00) não lembra	IDMENST__ __
Qual foi a idade da sua primeira relação sexual? _____ (00) não lembra	IDSEX __ __
Você é sexualmente ativo? (0) Não (1) Sim. Quantos parceiros sexuais você teve nos últimos 12 meses? _____ Você tem o hábito de usar preservativo/camisinha? (1) Sim, sempre (2) Sim, algumas vezes (3) Não. Você usa algum método para evitar a gravidez? (0) Não (1) Sim. Qual? _____	ATIVO__ PARCE__ __ PRESERVA__ CONTRA__
Alguma vez na vida você fez exame ginecológico preventivo? (0) Não. Por que você não fez o exame ginecológico preventivo? _____ (1) Sim Quando fez seu último exame ginecológico preventivo? HÁ _____ MESES (00) mais de 3 anos Qual foi o resultado do seu último exame ginecológico preventivo? (1) Normal (2) Alterado (3) infecção (4) nunca fez/não lembra	PREV__ PQNPREV__ DATAPREV__ __ ULTPREV__
Você já engravidou? (1) Sim Quantas vezes ficou grávida? __ __ Qual foi a idade da primeira gravidez? __ __ anos	GRAVIDA__ NGRAVI __ __ IGRAVI__ __

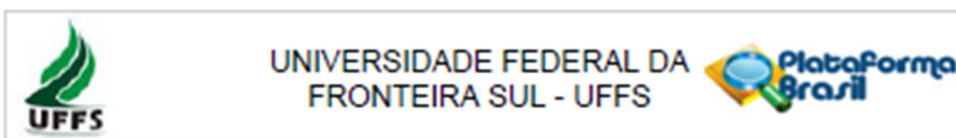
<p>Você tem filhos?</p> <p>(0) Não.</p> <p>(1) Sim. Quantos? ___ ___ filhos</p> <p>Você fez parto normal?</p> <p>(0) Não</p> <p>(1) Sim. Quantos? ___ ___</p> <p>Você fez parto cesáreo?</p> <p>(0) Não</p> <p>(1) Sim. Quantos? ___ ___</p> <p>Teve alguma complicação nas gestações anteriores?</p> <p>(0) Não</p> <p>(1) Sim. Qual _____</p> <p>(2) Não</p> <p>Já tentou engravidar e não conseguiu?</p> <p>(0) Não</p> <p>(1) Sim. Por quanto tempo tentou? _____ (EM MESES)</p> <p>Sabe por que não conseguiu engravidar?</p> <p>(0) Não</p> <p>(1) Sim. Por quê? _____</p>	<p>FILHO ___</p> <p>QFILHO ___ ___</p> <p>NORMAL ___</p> <p>QNORM ___ ___</p> <p>CESAR ___</p> <p>QCESAR ___ ___</p> <p>COMPLIC ___</p> <p>COMPANT ___</p> <p>CONS ___</p> <p>QCONS ___ ___</p> <p>SABE ___</p> <p>PQNCONS ___</p>
<p>Alguma vez algum médico lhe disse que você teve:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaginose bacteriana? (1) Sim (2) Não/ Não sabe/não lembra • Candidíase? (1) Sim (2) Não/ Não sabe/não lembra • HPV – Papilomavirus Humano? (1) Sim (2) Não/ Não sabe/não lembra • Sífilis? (1) Sim (2) Não/ Não sabe/não lembra • Alguma outra infecção genital (1) Sim (2) Não/ Não sabe/não lembra <i>SE SIM, QUAL?</i> _____ • Diabetes? (1) Sim (2) Não/ Não sabe/não lembra • Pressão Alta (1) Sim (2) Não/ Não sabe/não lembra • Câncer? (1) Sim (2) Não/ Não sabe/não lembra • SE SIM, em que local do corpo? _____ 	<p>VB ___</p> <p>CANDIDA ___</p> <p>HPV ___</p> <p>SIFILIS ___</p> <p>OUTRAINFEC ___</p> <p>QUALINF ___</p> <p>DM ___</p> <p>HAS ___</p> <p>CANCER ___</p> <p>LCAN ___ ___</p>
<p>Você tomou a vacina para HPV?</p> <p>(1) Sim</p> <p>(2) Não. Por quê? _____</p>	<p>VACIN _____</p> <p>PQNVAC _____</p>
EXAMES CLÍNICOS	
<p>Queixas:</p> <p>Leucorréia (“corrimento”): (0) Não (1) Sim</p>	<p>QLEUCOR ___</p>

<p>Tempo: (1) até 7 dias (2) 08-30 dias (3) + 30 dias (4) Não sabe</p> <p>Intensidade: (1) pouco (2) moderado (3) muito (4) Não sabe</p> <p>Aspecto: (1) fluido (2) pastoso (3) não sabe</p> <p>Cor: (1) branco (2) amarelo (3) esverdeado (4) não sabe</p> <p>Odor: (0) Não (1) Sim</p> <p>Dor: (0) Não (1) Sim</p> <p>Amenorréia: (1) Sim (2) Não</p> <p>Dispareunia: (1) Sim (2) Não</p> <p>Prurido (1) Sim (2) Não</p> <p>Outra queixa: (1) Sim (2) Não Qual? _____</p> <p>Exame clínico:</p> <p>Leucorréia: (0) Não (1) Sim</p> <p>Intensidade: (1) pouco (2) moderado (3) muito (4) Não sabe</p> <p>Aspecto: (1) fluido (2) pastoso (3) não sabe</p> <p>Cor: (1) branco (2) amarelo (3) esverdeado (4) não sabe</p> <p>Odor (0) Não (1) Sim</p> <p>Vulvite (0) Não (1) Sim</p> <p>Endocervicite (0) Não (1) Sim</p> <p>Ectopia (0) Não (1) Sim</p> <p>Lesão (0) Não (1) Sim</p> <p>Outros _____</p>	<p>QTEMPO __</p> <p>QINTEN __</p> <p>QASPEC__</p> <p>QCOR__</p> <p>QODOR__</p> <p>DOR ____</p> <p>AMEN____</p> <p>DISPAR ____</p> <p>PRURIDO____</p> <p>OUTRA ____</p> <p>QOUTRA __</p> <p>ELEUCOR__</p> <p>EINTEN __</p> <p>EASPEC__</p> <p>ECOR__</p> <p>EODOR__</p> <p>EVULV__</p> <p>ENDOC__</p> <p>ECTO__</p> <p>ELESO__</p> <p>EOUTRO__</p>
<p>Exames clínicos:</p> <p>Whiff test: (1) positivo (2) negativo (3) não realizado</p> <p>Teste de Schiller/Teste com Lugol: (1) positivo (2) negativo (3) não realizado</p> <p>Teste pH vaginal: (1) 3,0 a 4,0 (2) 4,0 a 5,0 (3) >5,0 (4) não realizado</p>	<p>WHIFF __</p> <p>LUGOL __</p> <p>PH__</p>
RESULTADOS DOS TESTES	
Exame citopatológico convencional (SUS-SISCAN): _____	CITOSUS__
Exame citopatológico meio líquido: _____	CITOLIQ__
PCR para HPV: (1) positivo (2) negativo	HPV__
Tipagem de HPV: (1) 16 (2) 18 (3) 6/11 (4) outro	HPVTP____
PCR Tempo Real: (1) positivo (2) negativo	RTHPV __
Tipagem de HPV tempo REAL: _____	RTIPO __

Exame da microbiota vaginal (Gram): Flora 1 (0) Não (1) Sim Flora 2 (0) Não (1) Sim Vaginose Bacteriana 7e 8 (0) Não (1) Sim Vaginose Bacteriana 9 e 10 (0) Não (1) Sim Candidíase (0) Não (1) Sim Vaginose citolítica (0) Não (1) Sim Vaginite aeróbia (0) Não (1) Sim Flora 1+PMN (0) Não (1) Sim Outro _____	FLORA1 __ FLORA2 __ VB78 __ VB910 __ CAND __ VC __ VA __ F1PMN __ OUTROG __
PCR para <i>Chlamydia trachomatis</i> (1) positivo (2) negativo	CHLA ____
TRATAMENTO	
Tratamento	
RETORNO	
DATA DO RETORNO: Queixas: Leucorréia (“corrimento”): (0) Não (1) Sim Tempo: (1) até 7 dias (2) 08-30 dias (3) + 30 dias (4) Não sabe Intensidade: (1) pouco (2) moderado (3) muito (4) Não sabe Aspecto: (1) fluido (2) pastoso (3) não sabe Cor: (1) branco (2) amarelo (3) esverdeado (4) não sabe Odor: (0) Não (1) Sim Dor: (0) Não (1) Sim Amenorréia: (1) Sim (2) Não Dispareunia: (1) Sim (2) Não Prurido (1) Sim (2) Não Outra queixa: (1) Sim (2) Não Qual? _____	DATAR ____/____/____ QLEUCOR2__ QTEMPO2 __ QINTEN2 __ QASPEC2__ QCOR2__ QODOR2__ DOR2 ____ AMEN2____ DISPAR2 ____ PRURIDO2__ OUTRA2 ____ QOUTRA2__
Exame clínico: Leucorréia: (0) Não (1) Sim Intensidade: (1) pouco (2) moderado (3) muito (4) Não sabe Aspecto: (1) fluido (2) pastoso (3) não sabe Cor: (1) branco (2) amarelo (3) esverdeado (4) não sabe Odor (0) Não (1) Sim Vulvite (0) Não (1) Sim Endocervicite (0) Não (1) Sim Ectopia (0) Não (1) Sim Lesão (0) Não (1) Sim	ELEUCOR2__ EINTEN2 __ EASPEC2__ ECOR2__ EODOR2__ EVULV2__ ENDOC2__ ECTO2__ ELESO2__ EOUTRO2__

<p>Outros _____</p> <p>Exames clínicos:</p> <p>Whiff test: (1) positivo (2) negativo (3) não realizado</p> <p>Teste de Schiller/Teste com Lugol: (1) positivo (2) negativo (3) não realizado</p> <p>Teste pH vaginal: (1) 3,0 a 4,0 (2) 4,0 a 5,0 (3) >5,0 (4) não realizado</p>	<p>WHIFF2 ___</p> <p>LUGOL2 ___</p> <p>PH2___</p>
<p>Exame da microbiota vaginal (Gram):</p> <p>Flora 1 (0) Não (1) Sim</p> <p>Flora 2 (0) Não (1) Sim</p> <p>Vaginose Bacteriana 7e 8 (0) Não (1) Sim</p> <p>Vaginose Bacteriana 9 e 10 (0) Não (1) Sim</p> <p>Candidíase (0) Não (1) Sim</p> <p>Vaginose citolítica (0) Não (1) Sim</p> <p>Vaginite aeróbia (0) Não (1) Sim</p> <p>Flora 1+PMN (0) Não (1) Sim</p> <p>Outro _____</p>	<p>FLORA12 ___</p> <p>FLORA22 ___</p> <p>VB782___</p> <p>VB9102___</p> <p>CAND2___</p> <p>VC2___</p> <p>VA2___</p> <p>F1PMN2 ___</p> <p>OUTROG2___</p>
TRATAMENTO 2	
Tratamento 2	

ANEXO B – Parecer número 4.541.838 do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP/ UFFS)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Citologia cervico-vaginal em meio líquido e diagnóstico molecular de Papiloma Virus Humano (HPV) e Infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) em mulheres em atendidas na Rede Básica de Saúde.

Pesquisador: GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 17632919.0.0000.5564

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.541.838

Apresentação do Projeto:

Trata de encaminhamento de emenda ao projeto de pesquisa em que o pesquisador justifica:

Solicito a inclusão de coletas no Ambulatório do SUS do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), mesma Instituição ligada ao Ambulatório de Ginecologia da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), no qual as coletas já estão em andamento. Justifica-se a emenda uma vez que houve diminuição do fluxo de pacientes devido a pandemia do Sars-CoV-2, a fim de aumentar o número de amostra (n) e atingir os objetivos propostos pelo estudo. Dessa forma, nenhuma abordagem adicional quanto à coleta de dados clínicos, citopatológicos ou mudança/adição de outros pontos na metodologia serão necessários. Além disso, solicito inclusão dos seguintes participantes: FABRÍCIO PERIN (CPF: 815.208.320.87) discente do Curso de Mestrado em Ciências da Saúde, Universidade Federal da Fronteira Sul; MARIA EDUARDA LEMES MORA (CPF: 084.276.289-27), discente do Curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, Campus Passo Fundo; PATRÍCIA MARCOLIN (CPF: 029.580.890-02), discente do Curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, Campus Passo Fundo. Salienta-se que a autorização do local de coleta de dados já consta nos documentos enviados originalmente ao CEP (nome do arquivo: termo_ciencia_HSVP). As alterações estão destacadas em amarelo no projeto completo (arquivo: Projeto_Microbiota_Emenda) e nos respectivos campos da Plataforma Brasil.

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 4.541.030

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Determinar a prevalência de alterações em exames citológicos de colo de útero, bem como sua relação com a infecção pelo Papiloma Virus Humano (HPV) e outras ISTs em mulheres em idade reprodutiva e implementar um método diagnóstico molecular para HPV acessível às mulheres atendidas na Rede Básica de Saúde. **Objetivo Secundário:** Determinar a frequência de alterações patológicas em exames citológicos em mulheres em idade reprodutiva no município de Passo Fundo, RS. Determinar os fatores sociais, demográficos e de saúde associados às pacientes com alterações citológicas. Demonstrar a importância do meio líquido na preservação de amostras celulares para testes adicionais com sensibilidade adequada para detecção de HPV e outras ISTs, como testes de PCR convencional e PCR em Tempo Real, uma vez que o Sistema Único de Saúde não disponibiliza estas técnicas para a população atendida dentro do sistema. Padronizar ensaios de PCR convencional e em Tempo Real com sensibilidade adequada para detecção de HPV em amostras provenientes de exame citológico em meio líquido e demonstrar que a detecção do material genético viral pode ser uma técnica acessível para triagem da população. Detectar o material genético viral dos sorotipos mais importantes do vírus: HPVs 16 e 18 (alto risco para câncer de colo de útero) e HPVs 6 e 11 (baixo risco) por PCR convencional e Tempo Real. Avaliar a correlação entre exames citopatológicos alterados e presença de HPV detectado por PCR convencional e Tempo Real. Detectar por método molecular (PCR) os microrganismos comumente associados à flora vaginal, assim como os potenciais patógenos associados à vaginose bacteriana isolados no exame citológico. Estimar a frequência dos diferentes sorotipos de HPV na população estudada. Identificar os fatores sociodemográficos e clínicos associados ao diagnóstico positivo de HPV e de exame citológico alterado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos deste projeto estão relacionados à coleta para o exame citológico, envolvendo possível desconforto, tontura, mal-estar e constrangimento. Para minimizar estes riscos o procedimento de coleta será realizado por profissionais capacitados, em ambiente reservado e sem a presença de demais pessoas, permitindo a assistência necessária durante e após o procedimento. Se eventualmente os riscos se concretizarem, por exemplo, nos casos de desconforto, tonturas ou mal-estar a paciente será posicionada deitada em uma maca e será procedida a aferição de pressão arterial e acompanhamento até normalização, caso o mal-estar persista a paciente será encaminhada à assistência médica. Referente à aplicação do questionário, para evitar constrangimentos, estes serão executados por profissionais da área da saúde, sendo comunicado à paciente que esta poderá se abster de responder as perguntas. A entrevista será

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
 Bairro: Área Rural CEP: 89.815-800
 UF: SC Município: CHAPECO
 Telefone: (49)2049-3745 E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 4.541.838

realizada em sala isolada, minimizando os riscos de constrangimento. Ademais, os riscos deste projeto envolvem a divulgação de dados de identificação das pacientes. Para minimizar os riscos de quebra de sigilo os nomes e números de documentos de identidade das pacientes não serão divulgados em nenhum documento. Nomes e variáveis referentes a cada paciente serão substituídos por números no momento da divulgação dos resultados da pesquisa, de forma a não divulgar qualquer informação referente a amostra, que possa identificar os participantes. O arquivo contendo a planilha geral com os dados será manipulado em um único computador de uso pessoal e de responsabilidade da equipe de pesquisa. No caso de os riscos se concretizarem o estudo será interrompido. Benefícios: Como benefícios podemos relatar que o diagnóstico específico de presença de HPV e o laudo do exame citológico é um importante exame preventivo de câncer de colo do útero. A paciente incluída no estudo será informada especificamente em relação ao exato vírus que a infecta, o que permitirá ao médico um melhor tratamento, aliviando de maneira mais eficiente os sintomas deste paciente. Ademais, a pesquisa trará como benefício indireto aos participantes, avaliar a frequência de exames citopatológicos alterados, bem como sua relação com as infecções pelo Papiloma Virus Humano, com as neoplasias de colo uterino e sua distribuição no município de Passo Fundo, RS. Dessa forma, será possível planejar e executar medidas de promoção e prevenção de saúde que mudem a incidência e o prognóstico da doença, de modo que todas as pacientes possuam uma melhor qualidade de vida.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador justifica a necessidade de incluir coletas de dados no Ambulatório do SUS do HSPV considerando a reduzida participação no período da pandemia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A emenda está aprovada

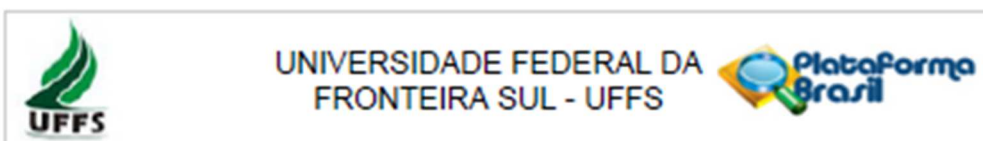
Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado (a) Pesquisador(a)

A emenda está aprovada.

Fique atento(a) para as suas obrigações junto a este CEP ao longo da realização da sua pesquisa. Tenha em mente a Resolução CNS 466 de 12/12/2012, a Norma Operacional CNS 001/2013 e o Capítulo III da Resolução CNS 251/1997. A página do CEP/UFFS apresenta alguns pontos no documento "Deveres do Pesquisador".

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
 Bairro: Área Rural CEP: 89.815-899
 UF: SC Município: CHAPECO
 Telefone: (49)2049-3745 E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 4.541.838

Lembre-se que:

1. No prazo máximo de 6 meses, a contar da emissão deste parecer consubstanciado, deverá ser enviado um relatório parcial a este CEP (via NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil) referindo em que fase do projeto a pesquisa se encontra. Veja modelo na página do CEP/UFFS. Um novo relatório parcial deverá ser enviado a cada 6 meses, até que seja enviado o relatório final.
2. Qualquer alteração que ocorra no decorrer da execução do seu projeto e que não tenha sido prevista deve ser imediatamente comunicada ao CEP por meio de EMENDA, na Plataforma Brasil. O não cumprimento desta determinação acarretará na suspensão ética do seu projeto.
3. Ao final da pesquisa deverá ser encaminhado o relatório final por meio de NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil. Deverá ser anexado comprovação de publicação dos resultados. Veja modelo na página do CEP/UFFS.

Em caso de dúvida:

Contate o CEP/UFFS: (49) 2049-3745 (8:00 às 12:00 e 14:00 às 17:00) ou cep.uffs@uffs.edu.br;

Contate a Plataforma Brasil pelo telefone 136, opção 8 e opção 9, solicitando ao atendente suporte Plataforma Brasil das 08h às 20h, de segunda a sexta;

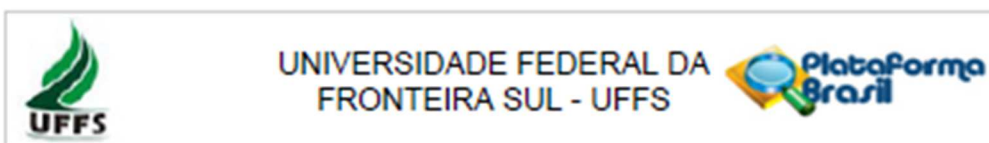
Contate a "central de suporte" da Plataforma Brasil, clicando no ícone no canto superior direito da página eletrônica da Plataforma Brasil. O atendimento é online.

Boa pesquisa!

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_170265_1_E1.pdf	12/02/2021 16:30:29		Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Microbiota_Emenda.docx	12/02/2021 16:29:28	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Acelto
Outros	termo_ciencia_hsvp.pdf	27/11/2019 20:45:13	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Acelto
Outros	TCUD.pdf	19/11/2019 16:16:29	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Acelto
Outros	carta_resposta.pdf	14/11/2019 15:20:25	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Acelto

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
 Bairro: Área Rural CEP: 89.815-800
 UF: SC Município: CHAPECO
 Telefone: (49)2049-3745 E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS

Plataforma
Brasil

Continuação do Parecer: 4.541.838

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	14/11/2019 15:19:54	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_completo_novo.pdf	14/11/2019 15:19:36	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Acelto
Folha de Rosto	folha_rosto_nova.pdf	14/11/2019 15:18:53	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Acelto
Outros	ficha_rotina.pdf	10/07/2019 19:55:10	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Acelto
Outros	Instrumento_coleta.pdf	10/07/2019 19:54:45	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CHAPECO, 15 de Fevereiro de 2021

Assinado por:
Fabiane de Andrade Leite
(Coordenador(a))

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural CEP: 89.815-800
UF: SC Município: CHAPECO
Telefone: (49)2040-3745 E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

2.2. RELATÓRIO DE PESQUISA

O presente trabalho objetiva investigar a prevalência de HPV de alto risco em mulheres atendidas em ambulatório do Sistema Único de Saúde no noroeste gaúcho. Ele surgiu da oportunidade de a autora participar como voluntária de pesquisa no projeto “Citologia cérvico-vaginal em meio líquido e detecção de Papilomavírus Humano (HPV), infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) e alteração de microbiota vaginal em mulheres atendidas no Sistema Único de Saúde”, desenvolvido na UFFS. Não foi necessária aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFFS, em virtude de o trabalho fazer parte de um projeto maior conforme parecer número 4.541.838 (Anexo B do projeto).

O projeto maior teve início em novembro de 2020, o qual contou com a participação ativa da autora na coleta de dados ambulatoriais e laboratoriais desde novembro de 2021, quando atuou como voluntária no estudo. A escrita do projeto de pesquisa do presente trabalho foi desenvolvida no componente curricular (CCR) de Trabalho de Curso (TC) I durante o segundo semestre de 2022, sob a orientação do Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani e coorientação da Prof^a. Dr^a. Ivana Loraine Lindemann e da Prof^a. Dr^a. Jossimara Poletini, de acordo com as normas do Manual de Trabalhos Acadêmicos da UFFS e do Regulamento de TC do Curso.

A amostra, não probabilística e composta por conveniência, foi formada por pacientes encaminhadas ao exame citológico de rotina, atendidas no Ambulatório de Ginecologia da Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo – RS. Foram incluídas mulheres acima de 18 anos não gestantes e foram consideradas inelegíveis as participantes com limitações que inviabilizaram a aplicação de questionário e as que estavam menstruadas no momento da realização da entrevista. Além disso, para o presente estudo, foram incluídas todas as pacientes com resultado positivo para detecção molecular de HPV e excluídas aquelas com negatividade para HPV. Ainda, resolveu-se incluir as pacientes com histórico de antibioticoterapia nos últimos quarenta dias para infecções genitais, mesmo que tal critério estivesse revisto como sendo de exclusão no projeto. Essa decisão foi tomada para não reduzir o número amostral tendo em vista que tal variável não interfere no resultado de interesse no presente recorte.

No presente trabalho foram analisadas as amostras que eram positivas para HPV, a partir da totalidade das amostras coletadas. Até julho de 2023, momento em que os dados foram compilados, foram coletadas 203 amostras de conteúdo vaginal, das quais 124 (coletadas até maio de 2022) foram testadas para HPV, resultando em 44 amostras positivas e 80 amostras negativas. As 79 amostras restantes foram submetidas a pesquisa de positividade através da

técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), no entanto, em virtude de determinadas intercorrências, como a impossibilidade da leitura do gel de agarose, não foi possível a conclusão de seus resultados, apesar de repetidas tentativas para obtê-la.

Com o objetivo de não interferir no prazo de finalização do processamento e da análise de dados, observou-se a necessidade de encerrar a pesquisa de positividade para HPV e iniciar a genotipagem dos tipos virais de alto risco presente nas amostras HPV positivo, através da técnica de PCR. Foram utilizados os primers específicos para os tipos virais 16, 18, 31, 45, 51, conforme constam no projeto e artigo científico a seguir. Houve a necessidade de fazer algumas modificações nas reações de alguns primers específicos para melhor acurácia de sua positividade. A coleta de dados foi finalizada no final de setembro de 2023 e, a partir desse momento, iniciou-se o processamento, controle de qualidade e análise de dados através do programa EpiData versão 3.1 e do programa PSPP versão 3.03, ambos de distribuição livre.

Optou-se por fazer um artigo descritivo com a amostra de mulheres HPV positivo, em virtude do pequeno tamanho amostral das pacientes com HPV de alto risco. Todos os passos e protocolos seguidos estão em conformidade com a Metodologia do presente projeto. A proposta do trabalho foi cumprida e com os resultados obtidos durante o CCR de Trabalho de Curso III, no segundo semestre de 2023, elaborou-se um artigo científico com base na Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (RBGO) escolhida para publicação, cujas normas estão anexadas no trabalho (Anexo 1).

2.2.1. Anexo

ANEXO 1 – Normas da Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (RBGO)

Preparando um manuscrito para submissão

Documentos obrigatórios para submissão

Ao submeter um manuscrito à RBGO anexe os documentos listados abaixo na plataforma de submissão ScholarOne. Cabe ressaltar que o não encaminhamento resultará no cancelamento do processo submetido. Documentação obrigatória para a submissão online:

- Autorização de transferência dos direitos autorais assinada por todos os autores (escaneada e anexada como documento suplementar) Modelo;
- Em conformidade com o capítulo XII.2 da Res. CNS 466/2012, no Brasil, pesquisas envolvendo seres humanos necessitam informar o número do registro referente ao Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) ou o número do parecer de aprovação da pesquisa (CEP/CONEP) no Comitê de Ética. Manuscritos internacionais devem apresentar a documentação ética local para seguirem no processo de submissão;
- Carta de Apresentação (*Cover Letter*): deverá ser redigida com o propósito de justificar a publicação. Deve-se identificar os autores, a titulação da equipe que pretende publicar, instituição de origem dos autores e a intenção de publicação;
- Página de Título;
- Manuscrito.

Página de Título

- Título do manuscrito, no idioma inglês, com no máximo 18 palavras;
- Nome completo, sem abreviações, dos autores e o Orcid ID;
- Autor correspondente (Nome completo, endereço profissional de correspondência e e-mail para contato);
- Afiliação Institucional de cada autor. Exemplo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

- **Conflitos de interesse:** os autores devem informar quaisquer potenciais conflitos de interesse seja ele político, econômico, de recursos para execução da pesquisa ou de propriedade intelectual;

- **Agradecimentos:** os agradecimentos ficam restritos às pessoas e instituições que contribuíram de maneira relevante, para o desenvolvimento da pesquisa. Qualquer apoio financeiro seja ele oriundo de órgãos de fomento ou empresas privadas deve ser mencionado na seção Agradecimentos. A RBGO, para os autores Brasileiros, solicita que os financiamentos das agências CNPq, Capes, FAPESP entre outras, sejam obrigatoriamente mencionadas com o número do processo da pesquisa ou de bolsas concedidas.

- **Contribuições:** conforme os critérios de autoria científica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), o crédito de autoria deve ser fundamentado em três condições que devem ser atendidas integralmente: 1. Contribuições substanciais para concepção e delineamento, coleta de dados ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e 3. Aprovação final da versão a ser publicada.

Manuscrito

Instruções aos Autores

A Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia publica as seguintes categorias de manuscritos:

Artigos Originais, trabalhos completos prospectivos, experimentais ou retrospectivos. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original têm prioridade para publicação.

Relatos de Casos, de grande interesse e bem documentados, do ponto de vista clínico e laboratorial. Os autores deverão indicar na carta de encaminhamento os aspectos novos ou inesperados em relação aos casos já publicados. O texto das seções Introdução e Discussão deve ser baseado em revisão bibliográfica atualizada.

Artigos de Revisão, incluindo comprehensive reviews metanálises ou revisões sistemáticas. Contribuições espontâneas são aceitas. Devem ser descritos os métodos e procedimentos adotados para a obtenção do texto, que deve ter como base referências recentes, inclusive do ano em curso. Tratando-se de tema ainda sujeito a controvérsias, a revisão deve discutir as

tendências e as linhas de investigação em curso. Apresentar, além do texto da revisão, resumo e conclusões. Ver a seção "Instruções aos Autores" para informações quanto ao corpo do texto e página de título;

Cartas ao Editor, versando sobre matéria editorial ou não, mas com apresentação de informações relevantes ao leitor. As cartas podem ser resumidas pela editoria, mas com manutenção dos pontos principais. No caso de críticas a trabalhos publicados, a carta é enviada aos autores para que sua resposta possa ser publicada simultaneamente;

Editorial, somente a convite do editor.

Título

Ao escrever um artigo científico, o pesquisador deve se atentar na elaboração do título do manuscrito. O título é o cartão de visitas de qualquer publicação. Deve ser elaborado com muito cuidado e de preferência escrito apenas após a finalização do artigo. Um bom título é aquele que descreve adequadamente o conteúdo do manuscrito. Geralmente, ele não é uma frase, pois não contém o sujeito, além de verbos e objetos arranjados. Os títulos raramente devem conter abreviações, fórmulas químicas, adjetivos acessivos, nome de cidades entre outros. O título dos manuscritos submetidos à RBGO deve conter no máximo 18 palavras.

Resumo

O resumo deve fornecer o contexto ou a base para o estudo e deve estabelecer os objetivos do estudo, os procedimentos básicos, os principais resultados e as principais conclusões. Deve enfatizar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. Pelo fato de os resumos serem a única parte substantiva do artigo indexada em muitas bases de dados eletrônicas, os autores devem cuidar para que os resumos reflitam o conteúdo do artigo de modo preciso e destacar. No Resumo não utilize abreviações, símbolos e referências. No caso de artigos originais oriundos de ensaios clínicos, os autores devem informar o número de registro ao término da redação.

Resumo informativo, do tipo estruturado, de artigo original

Os resumos dos artigos originais submetidos à RBGO devem ser, obrigatoriamente, estruturados em quatro seções e conter no máximo 250 palavras:

Objetivo: O que foi feito; a questão formulada pelo investigador.

Métodos: Como foi feito; o método, incluindo o material usado para alcançar o objetivo.

Resultados: O que foi encontrado, o achado principal e, se necessário, os achados secundários.

Conclusão: O que foi concluído; a resposta para a questão formulada.

Resumo informativo, do tipo estruturado, de artigo de revisão sistemática

Dentre os itens a serem incluídos, estão o objetivo da revisão à pergunta formulada, a fonte de dados, os procedimentos de seleção dos estudos e de coleta de dados, os resultados e as conclusões. Os resumos dos artigos de revisão sistemática submetidos à RBGO devem ser, obrigatoriamente, estruturados em seis seções e conter no máximo 250 palavras:

Objetivo: Declarar o objetivo principal do artigo.

Fontes dos dados: Descrever as fontes de dados examinadas, com datas, termos de indexação e limitações inclusive.

Seleção dos estudos: Especificar o número de estudos revisados e os critérios empregados em sua seleção.

Coleta de dados: Resumir a conduta utilizada para extrair os dados e como ela foi usada.

Síntese dos dados: Expor os resultados principais da revisão e os métodos empregados para obtê-los.

Conclusões: Indicar as conclusões principais e sua utilidade clínica.

Resumo informativo, do tipo não estruturado, de artigos de revisão, exceto revisão sistemática e estudos de caso

Deve conter a essência do artigo, abrangendo a finalidade, o método, os resultados e as conclusões ou recomendações. Expõe detalhes suficientes para que o leitor possa decidir sobre a conveniência da leitura de todo o texto (Limite de palavras: 150).

Palavras-chave

As palavras-chave de um trabalho científico indicam o conteúdo temático do texto que representam. Dentre os objetivos dos termos mencionados considera-se como principais a identificação do conteúdo temático, a indexação do trabalho nas bases de dados e a rápida localização e recuperação do conteúdo. Os sistemas de palavras-chave utilizados pela RBGO são o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde – Indexador Lilacs) e o MeSH (Medical Subject Headings – Indexador MEDLINE-PubMed). Por gentileza, escolha cinco descritores que representem o seu trabalho nestas plataformas.

Corpo do manuscrito (Os manuscritos submetidos à RBGO devem possuir no máximo 4000 palavras, sendo que as tabelas, quadros e figuras da seção Resultados não são contabilizados, bem como as Referências)

Introdução

A seção Introdução de um artigo científico tem por finalidade informar o que foi pesquisado e o porquê da investigação. É a parte do artigo que prepara o leitor para entender a investigação e a justificativa de sua realização. O conteúdo a ser informado nesta seção deve fornecer contexto ou base para o estudo (isto é, a natureza do problema e a sua importância); declarar o propósito específico, o objetivo de pesquisa ou a hipótese testada no estudo ou observação. O objetivo de pesquisa normalmente tem um foco mais preciso quando é formulado como uma pergunta. Tanto os objetivos principais quanto os secundários devem estar claros e quaisquer análises em um subgrupo pré-especificados devem ser descritas; dar somente referências estritamente pertinentes e não incluir dados ou conclusões do trabalho que está sendo relatado.

Métodos

Métodos, segundo o dicionário Houaiss, “é um processo organizado, lógico e sistemático de pesquisa”. Método compreende o material e os procedimentos adotados na pesquisa de modo a poder responder à questão central de investigação. Estructure a seção Métodos da RBGO iniciando pelo tipo de delineamento do estudo; o cenário da pesquisa (local e a época em que se desenrolou); a amostra de participantes; a coleta de dados; a intervenção a ser avaliada (se houver) e também a intervenção alternativa; os métodos estatísticos empregados e os aspectos

éticos de investigação. Ao pensar na redação do delineamento do estudo reflita se o delineamento é apropriado para alcançar o objetivo da investigação, se a análise dos dados reflete o delineamento e se foi alcançado o que se esperava com o uso daquele delineamento para pesquisar o tema.

Resultados

O propósito da seção Resultados é mostrar o que foi encontrado na pesquisa. São os dados originais obtidos e sintetizados pelo autor, com o intuito de fornecer resposta à questão que motivou a investigação. Para a redação da seção, apresente os resultados em sequência lógica no texto, nas tabelas e nas ilustrações, mencionando primeiro os achados mais importantes. Não repita no texto todas as informações das tabelas ou ilustrações; enfatize ou resuma apenas observações importantes. Materiais adicionais ou suplementares e detalhes técnicos podem ser colocados em um apêndice, no qual estarão acessíveis, mas não interromperão o fluxo do texto. Como alternativa, essas informações podem ser publicadas apenas na versão eletrônica da Revista. Quando os dados são resumidos na seção resultado, dar os resultados numéricos não apenas em valores derivados (por exemplo, percentuais), mas também em valores absolutos, a partir dos quais os derivados foram calculados, e especificar os métodos estatísticos usados para analisá-los. Use apenas as tabelas e figuras necessárias para explicar o argumento do trabalho e para avaliar o seu embasamento. Quando for cientificamente apropriado, as análises dos dados com variáveis tais como idade e sexo devem ser incluídas. Não ultrapasse o limite de no máximo cinco tabelas, cinco quadros ou cinco figuras. As tabelas, quadros e/ou figuras devem ser incluídas no corpo do manuscrito e não contabilizam o limite solicitado de 4000 palavras.

Discussão

Na seção Discussão enfatize os aspectos novos e importantes do estudo e as conclusões deles derivadas. Não repita detalhadamente dados ou outras informações apresentados nas seções de introdução ou de resultados. Para estudos experimentais, é útil iniciar a discussão resumindo brevemente os principais achados, comparar e contrastar os resultados com outros estudos relevantes, declarar as limitações do estudo e explorar as implicações dos achados para pesquisas futuras e para a prática clínica. Evite alegar precedência e aludir a trabalhos que não estejam completos. Não discuta dados que não são diretamente relacionados aos resultados da pesquisa apresentada. Proponha novas hipóteses quando justificável, mas qualificá-las

claramente como tal. No último parágrafo da seção Discussão informe qual a informação do seu trabalho que contribui relativamente para o avanço-novo conhecimento.

Conclusão

A seção Conclusão tem por função relacionar as conclusões com os objetivos do estudo, mas o autor deve evitar afirmações sem embasamento e conclusões que não tenham sustentação adequada pelos dados. Em especial, os autores devem evitar fazer afirmações sobre benefícios econômicos e custos, a menos que seu original inclua análises econômicas e dados apropriados.

Referências

Uma pesquisa é fundamentada nos resultados de outras que a antecederam. Uma vez publicada, passa a ser apoio para trabalhos futuros sobre o tema. No relato que faz de sua pesquisa, o autor assinala os trabalhos consultados que julga pertinente informar aos leitores, daí a importância de escolher boas Referências. As referências adequadamente escolhidas dão credibilidade ao relato. Elas são fonte de convencimento do leitor da validade dos fatos e argumentos apresentados.

Atenção! Para os manuscritos submetidos à RBGO, os autores devem numerar as referências por ordem de entrada no trabalho e usar esses números para as citações no texto. Evite o número excessivo de referências, selecionando as mais relevantes para cada afirmação e dando preferência para os trabalhos mais recentes. Não empregar citações de difícil acesso, como resumos de trabalhos apresentados em congressos, teses ou publicações de circulação restrita (não indexados). Busque citar as referências primárias e convencionais (artigos em periódicos científicos e os livros-textos). Não empregue referências do tipo "observações não publicadas" e "comunicação pessoal". Publicações dos autores (autocitação) devem ser empregadas apenas se houver necessidade clara e forem relacionadas ao tema. Nesse caso, incluir entre as referências bibliográficas apenas trabalhos originais publicados em periódicos regulares (não citar capítulos ou revisões). O número de referências deve ser de 35, exceto para artigos de revisão. Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das referências.

Para formatar as suas referências, consulte o **Vancouver**.

*As instruções aos Autores deste periódico foram elaboradas baseadas na obra literária **Artigos Científicos: Como redigir, publicar e avaliar de Maurício Gomes Pereira, Editora Guanabara Koogan, 2014.**

Envio de manuscritos

Os artigos deverão, obrigatoriamente, ser submetidos por via eletrônica, de acordo com as instruções publicadas no site <http://mc04.manuscriptcentral.com/rbgo-scielo>

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

Endereço: Av. Brigadeiro Luiz Antonio, 3421, 01401-001, sala 903, Jardim Paulista, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: + 55 11 5573.4919

Email: editorial.office@febrasgo.org.br

Home Page: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/issue/10.1055/s-006-33175>

3. ARTIGO

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E PREVALÊNCIA DE GENÓTIPOS DE ALTO RISCO EM MULHERES COM DIAGNÓSTICO POSITIVO PARA HPV ATENDIDAS EM AMBULATÓRIO DE GINECOLOGIA NO NOROESTE GAÚCHO

Greice Bozza¹

Ivana Loraine Lindemann²

Jossimara Polettini²

Gustavo Olszanski Acrani²

¹ Discente na Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo, RS, Brasil.

² Docente na Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Greice Bozza

Curso de Medicina - Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS.

Rua Capitão Araújo, 20. Centro. CEP: 99010-121.

E-mail: greicebozza@hotmail.com

Resumo

Objetivo: Identificar o perfil epidemiológico e a prevalência de genótipos de alto risco em mulheres com diagnóstico positivo para Papilomavírus Humano (HPV) atendidas em ambulatório de ginecologia. **Métodos:** Estudo transversal realizado em um ambulatório especializado em Passo Fundo (RS). Incluíram-se mulheres acima de 18 anos não gestantes, atendidas no período de novembro de 2020 a maio de 2022. A coleta de dados foi feita por meio de questionário e exame ginecológico. Para pesquisa de HPV foi empregada a técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em amostras de conteúdo cérvico vaginal. A análise estatística consistiu na distribuição de frequências absolutas e relativas das variáveis descritivas e na prevalência da positividade para HPV de alto risco, com intervalo de confiança de 95% (IC95). **Resultados:** A amostra, (n=44), é caracterizada majoritariamente por mulheres com idade entre 31 e 59 anos (75%), em atividade remunerada (68,2%), brancas (68,2%), ativas sexualmente (88,6%), com sexarca acima dos 16 anos de idade (72,7%), com relação conjugal estável (81,8%), sem o hábito de utilizar preservativo (89,7%), que realizam Papanicolau periodicamente (97,7%) e que não possuem neoplasia (86,4%). A prevalência de HPV de alto risco (16, 18, 31, 45 e 51) foi de 68,2% (IC95 54-83), sobressaindo-se o genótipo 45 (47,7%). Ainda, 45,9% da amostra apresentou infecção por genótipo único, enquanto 22,7% por genótipo misto. **Conclusão:** Foi estabelecido o perfil da amostra estudada e determinada uma alta prevalência de HPV de alto risco. O estudo auxilia na criação de estratégias preventivas eficazes contra o câncer cervical.

Palavras-chave: Papilomavírus Humano; Câncer do Colo do Útero; Reação em Cadeia da Polimerase; Exame Papanicolau; Sistema Único de Saúde.

Abstract*

Objective: To identify the epidemiological profile and prevalence of high-risk genotypes in women diagnosed positive for Human Papillomavirus (HPV) treated at a gynecology outpatient clinic. **Methods:** Cross-sectional study carried out in a specialized outpatient clinic in Passo Fundo (RS). Non-pregnant women over 18 years of age, seen from November 2020 to May 2022, were included. Data collection was carried out through a questionnaire and gynecological examination. To research HPV, the Polymerase Chain Reaction (PCR) technique was used in samples of vaginal cervical content. The statistical analysis consisted of the distribution of absolute and relative frequencies of the descriptive variables and the prevalence of positivity for high-risk HPV, with a 95% confidence interval (CI95). **Results:** The sample, (n=44), is mainly characterized by women aged between 31 and 59 years old (75%), in paid employment (68,2%), white (68,2%), sexually active (88,6%), with sexual intercourse over 16 years of age (72,7%), with a stable marital relationship (81,8%), without the habit of using condoms (89,7%), who undergo Pap smears periodically (97,7%) and who do not have cancer (86,4%). The prevalence of high-risk HPV (16, 18, 31, 45 and 51) was 68,2% (IC95 54-83), with genotype 45 standing out (47,7%). Furthermore, 45,9% of the sample presented infection with a single genotype, while 22,7% with a mixed genotype. **Conclusion:** The profile of the studied sample was established and a high prevalence of high-risk HPV was determined. The study helps in creating effective preventive strategies against cervical cancer.

**Texto traduzido pelo programa Smartcat (<https://www.smartcat.com/>, acessado em 31/10/2023) e revisado pela autora.*

Keywords: Human Papillomavirus; Cervical Cancer; Polymerase Chain Reaction; Pap smear; Health Unic System.

Introdução

O câncer de colo de útero (CCU), também chamado de câncer cervical, é um grave problema de saúde pública. Apesar de ser altamente evitável, cerca de 311 mil óbitos/ano são decorrentes dessa neoplasia, o que representa 7,5% de todas as mortes femininas e configura o CCU como o quarto câncer mais prevalente em mulheres no mundo. No Brasil, o CCU é o terceiro câncer mais frequente entre as mulheres. Em 2019, 6.596 brasileiras foram a óbito por essa causa, representando uma taxa ajustada de mortalidade de 5,33/100 mil mulheres. Para cada ano do triênio 2020-2022, o número esperado de novos casos foi de 16.590, com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres.^{1,2}

Do total de casos de CCU, 99% são causados pelo Papilomavirus Humano (HPV), um vírus sexualmente transmissível. Atualmente, são identificados mais de 200 tipos de HPV, sendo que desses, aproximadamente 40 possuem tropismo pelo trato anogenital. Eles são divididos de acordo com seu potencial oncogênico e classificados como de baixo risco (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81) e de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82). Os tipos 26, 53 e 66 provavelmente também são de alto risco oncogênico, enquanto os tipos 34, 57 e 83, são de risco indeterminado.³

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o HPV é uma das infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) mais incidentes no mundo.⁴ Estima-se que 80% das mulheres sexualmente ativas serão infectadas por um ou mais tipos desse vírus em algum momento de suas vidas e que entre 25% e 50% da população feminina mundial esteja infectada por ele.³

Cerca de 90% das infecções pelo HPV regredem espontaneamente em um período máximo de 24 meses após a exposição, sendo combatidas pelo sistema imune, principalmente entre as mulheres mais jovens, segundo o Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomez da Silva – INCA (2022). No entanto, quando persistentes, podem causar um amplo espectro de atipias celulares, as quais podem evoluir para malignidade de acordo com fatores predisponentes, especialmente quando associadas a cepas de alto risco, como 16 e 18.³ A realização periódica do Papanicolau configura-se como a estratégia mais amplamente adotada para o rastreamento do câncer do colo do útero.⁵

Os genótipos de HPV mais prevalentes no mundo são o HPV 16 (3,2%), o HPV 18 (1,4%), o HPV 52 (0,9%), o HPV 31 (0,8%) e o HPV 58 (0,7%), assim, estimam-se cerca de

105 milhões de pessoas portadoras do HPV 16 ou 18 no mundo.¹ No Brasil, estima-se que haja de 9 a 10 milhões de infectados por esse vírus e que, a cada ano, 700 mil novos casos ocorram.⁶

Dessa maneira, o presente estudo tem o objetivo de investigar o perfil epidemiológico e a prevalência de genótipos de alto risco em mulheres com diagnóstico positivo para HPV atendidas em ambulatório de ginecologia no noroeste gaúcho, a fim de conscientizar a população feminina sobre os riscos dessa infecção, demonstrar a importância do rastreamento de alterações celulares geradas por ela, contribuir para a adoção de medidas e estratégias preventivas necessárias para o enfrentamento dessa problemática e diminuir os impactos gerados pelo HPV.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal realizado no Ambulatório de Ginecologia e no laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), *campus* Passo Fundo – RS, e em Laboratório do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP). Consiste em um recorte da pesquisa intitulada: “Citologia cérvico-vaginal em meio líquido e detecção de Papilomavírus Humano (HPV), infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) e alteração de microbiota vaginal em mulheres atendidas no Sistema Único de Saúde”, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFFS (parecer número 4.541.838).

A amostra, não probabilística e composta por conveniência, foi formada por pacientes encaminhadas ao exame citológico (Papanicolau) de rotina, atendidas no referido ambulatório no período de novembro de 2020 até maio de 2022. Foram incluídas mulheres acima de 18 anos não gestantes e foram consideradas inelegíveis as participantes com limitações que inviabilizaram a aplicação de questionário e as que estavam menstruadas no momento da realização da entrevista. Além disso, para o presente estudo, foram incluídas todas as pacientes com resultado positivo para detecção molecular de HPV e excluídas aquelas com negatividade para HPV.

As participantes que concordaram em participar da pesquisa foram entrevistadas pela equipe do projeto e responderam a um questionário, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Posteriormente, as pacientes foram examinadas por equipe médica de acordo com o protocolo ginecológico padrão e submetidas ao Papanicolau. Durante a consulta ginecológica foi realizado exame especular não invasivo,

empregando-se o espéculo bi-valvo de Collins. Amostras do conteúdo vaginal foram coletadas do terço médio da parede vaginal utilizando-se zaragatoas estéreis para a confecção de esfregaços vaginais em lâminas de vidro em duplicata e o Whiff test foi realizado, através da adição de 1 ou 2 gotas de KOH a 10% ao conteúdo vaginal. Foi realizado o Teste de Schiller, a partir da aplicação de solução de lugol no colo uterino e da utilização de colposcópico para visualização.

As amostras cérvico-vaginais foram obtidas pela técnica de citologia em meio líquido (CML). A coleta de material foi realizada com espátula de Ayres e escova cervical descartável-Kolplast (Kolplast, Itupeva, SP, Brasil) para obtenção das células escamosas e glandulares, respectivamente, de acordo com as instruções do fabricante. A escova foi vigorosamente agitada em frasco contendo fluido preservador CellPreserv® (Kolplast) previamente identificado. As amostras foram mantidas à temperatura ambiente, transportadas ao laboratório de acordo com a rotina e triadas em laboratório do Hospital São Vicente de Paulo, local onde foi feita a análise do exame citológico, conforme rotina.

Previamente à preparação das lâminas para avaliação citológica coletada em meio líquido, 1mL do conteúdo coletado foi separado em microtubo para posterior extração de DNA e pesquisa de DNA-HPV, seguindo descrição a seguir. Para o processamento e confecção das lâminas, o material coletado em meio líquido foi submetido ao processo de rotina utilizando-se o sistema automatizado ThinPrep 2000 system LBC slide, com uso de lâminas CellPreserv e posterior coloração pelo método de Papanicolau. As lâminas resultantes da citologia em meio líquido foram avaliadas e revisadas por citopalogistas experientes do grupo de pesquisa e classificadas de acordo com a nomenclatura brasileira para laudos cervicais, adaptada do Sistema de Bethesda de 2001.

Foram consideradas amostras insatisfatórias as que contiveram, em mais de 75% do esfregaço, material acelular ou hipocelular, presença de sangue, artefatos de dessecação, intensa sobreposição celular e contaminantes externos. As amostras satisfatórias foram classificadas como: Dentro dos limites da normalidade; Inflamação; Células atípicas de significado indeterminado: o Escamoso: possivelmente não neoplásica (ASC-US), ou não se pode afastar lesão de alto grau (ASC-H); o Glandular: possivelmente não neoplásica (AGCUS), ou não se pode afastar lesão de alto grau (AGC-H); o De origem indefinida: possivelmente não neoplásica (AOCUS), ou não se pode afastar lesão de alto grau (AOC-H); Lesão intra-epitelial de baixo grau (LSIL); Lesão intra-epitelial de alto grau (HSIL); Lesão intra-epitelial de alto

grau, não podendo excluir microinvasão (HSIL micro); Carcinoma epidermóide invasor (CA); Adenocarcinoma in situ (Adeno in situ); Adenocarcinoma invasor; Outras neoplasias malignas.

O volume de amostra separado do meio líquido foi submetido à centrifugação e coleta do *pellet* celular com subsequente extração de DNA total utilizando-se os reagentes comerciais de purificação de DNA (Kit NúcleoSpin® Blood Macherey-Nagel, Düren, GE) seguindo as instruções do fabricante. As amostras foram armazenadas a -20°C até sua utilização na detecção e genotipagem do DNA-HPV, protocolo esse que foi realizado no laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular da UFFS, Bloco A, *campus* Passo Fundo.

Para pesquisa de HPV foi empregada a técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), utilizando os iniciadores MY09 e MY11, os quais flanqueiam uma região do gene L1 do HPV e que gera um produto amplificado de 450pb, seguido de Nested-PCR com os primers e GP5+/GP6+, os quais flanqueiam um fragmento interno à região anterior, de 150 pares de base, para ampliar a sensibilidade da reação.⁷

As reações foram realizadas em volume final de 20 uL, composto por 10 uL de PCR Buffer 2x GoTaq® Green Master Mix (Promega); 1,0 uL de cada primer na concentração de 10 uM; água estéril q.s.p. e 2 uL de cada amostra pesquisada. As incubações foram realizadas em termociclador com os parâmetros de 95°C durante 5 minutos e 95°C durante 45 segundos para desnaturação, 47,7°C durante 45 segundos para anelamento dos iniciadores e 72°C durante 1 minuto para polimerização, seguido de mais 44 ciclos idênticos ao descrito. A temperatura de extensão final foi de 72°C por 7 minutos e resfriamento a 4°C. Em todas as reações realizadas foi utilizado um controle negativo, através da substituição do ácido nucléico por água estéril, e um controle positivo contendo DNA de HPV extraído de células HeLa.

A eficiência das amplificações foi monitorada pela eletroforese da reação em gel de agarose 1,5% preparada em tampão 1X TBE (Tris/Ácido Bórico/EDTA) e corada com Brometo de Etídio. O tamanho dos produtos amplificados foi comparado com o padrão de 50 pb e posteriormente fotografados sob transiluminação ultravioleta.

Para a determinação dos tipos virais de alto risco presentes nas amostras que apresentaram positividade para DNA de HPV foi empregada a técnica de PCR. Foram utilizados primers específicos para os subtipos 16, 18, 31, 45 e 51, cujos respectivos primers direto (5'-3') e indireto (5'-3') estão descritos a seguir: HPV 16 (ATGCATGGAGATACACCTACATTGCAT e GTTTCTGAGAACAGATGGGGCACAC), HPV 18 (GCTTTGAGGATCCAACACGG e TGCAGCACGAATGGCACTGG), HPV 31

(GGGCTCATTGGAATCGTGTG e AACCATTGCATCCCGTCCCC), HPV 45 (CCCACGCGAACCACAG e TCTAAGGTCCTCTGCCGAGC) e HPV 51 (TACGTGTTACAGAATTGAAG e AACCAGGCTTAGTTCGCCATT).⁸ As amostras com positividade para HPV de alto risco foram aquelas que apresentaram resultado positivo para pelo menos um dos PCRs dos subtipos supracitados. As reações foram realizadas com volume final de 20 uL, composto por 10 uL de PCR Buffer 2x GoTaq® Green Master Mix (Promega); 1,0 uL de cada primer na concentração de 10 uM; água estéril q.s.p. e 2uL de amostra de DNA. Os parâmetros utilizados foram 94°C durante 5 minutos e 94°C durante 1 minuto para desnaturação, temperatura de anelamento específica durante 30 segundos e 72°C durante 1 minuto para polimerização, seguido de mais 37 ciclos idênticos ao descrito. Finalizando, a temperatura de extensão final foi de 72°C por 7 minutos e resfriamento a 4°C.

Além da determinação da positividade para HPV de alto risco, aferida por PCR convencional, conforme protocolo descrito acima, as demais variáveis estudadas incluíram: características sociodemográficas (faixa etária, cor da pele autorreferida, escolaridade – anos de estudo, se exerce atividade remunerada e situação conjugal), de saúde (tabagismo, sexarca, atividade sexual, número de parceiros sexuais nos últimos 12 meses, uso de preservativo, uso de método contraceptivo, realização de exame ginecológico preventivo prévio e quando foi a última vez, infecção prévia por Papilomavírus Humano, vacinação para HPV e, caso não tenha feito, qual o motivo da não realização) e clínicas (prurido, dispareunia, leucorreia, odor, dor, amenorreia, ectopia, Whiff test, Teste de Schiller e Papanicolau. As participantes foram posteriormente informadas quanto aos resultados dos exames diretamente no ambulatório de atendimento e orientadas quanto à necessidade de acompanhamento frequente para rastreamento de lesões celulares precursoras de neoplasias.

O processamento dos dados obtidos nos questionários e os laudos dos resultados dos exames citopatológicos e da PCR foram duplamente digitados em um banco criado no EpiData versão 3.1, de distribuição livre. A análise estatística descritiva consistiu na distribuição de frequências absolutas e relativas das variáveis e prevalência da positividade para HPV de alto risco, com intervalo de confiança de 95% (IC95), através do programa PSPP versão 3.03, de distribuição livre.

Resultados

Ao final do estudo, 124 mulheres corresponderam aos critérios de inclusão anteriormente citados e aceitaram participar da pesquisa. Um total de 124 amostras de conteúdo vaginal foram coletadas e testadas para HPV, resultando 44 amostras positivas (35,5%) e 80 amostras negativas (64,5%). Assim, selecionado o critério de positividade para HPV, tem-se um tamanho amostral de 44 mulheres para este estudo.

Quanto às características sociodemográficas da amostra, de acordo com a Tabela 1, observou-se um predomínio de pacientes com idade entre 31 e 59 anos (75%), brancas (68,2%), com 5 ou mais anos de estudo (52,3%), exercendo atividade remunerada (68,2%) e com companheiro (81,8%).

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica de uma amostra de mulheres com diagnóstico positivo para HPV atendidas em Ambulatório de Especialidades. Passo Fundo, RS. Novembro de 2020 a maio de 2022. (n=44).

Variáveis	n	%
Faixa etária (anos completos)		
18-30	7	15,9
31-59	33	75,0
60	4	9,1
Cor da pele leu		
Branca	30	68,2
Outra	14	31,8
Escolaridade (anos de estudo)		
≤ 4	21	47,7
≥ 5	23	52,3
Atividade remunerada		
Sim	30	68,2
Não/Aposentada/Pensionista	14	31,8
Situação Conjugal		
Tem companheiro	36	81,8
Não tem companheiro	8	18,2

Fonte: Própria (2023).

A Tabela 2 apresenta informações comportamentais e de saúde da amostra estudada. Constata-se que 79,5% das pacientes não fumam ou são ex-tabagistas. Em relação ao comportamento sexual das participantes, 72,7% relatam sexarca após os 16 anos de idade, 88,6% é sexualmente ativa, 82,9% tiveram apenas um parceiro sexual nos últimos 12 meses e 89,7% não têm o hábito de usar preservativo ou faz uso apenas algumas vezes. Ainda, 76,9% faz uso de método contraceptivo e 97,7% realizou exame ginecológico preventivo alguma vez na vida, sendo o último realizado há menos de 36 meses em 72,7% da amostra.

Em relação ao HPV, 18,2% relataram terem sido previamente infectadas pelo vírus, enquanto 86,4% afirmaram não terem sido imunizadas com a vacina para o vírus, sendo que, dentre essas, um total de 46,2% não o fizeram em razão de a vacina não estar disponível na rede pública de saúde à época em que elas possuíam a faixa etária recomendada (Tabela 2).

Tabela 2. Caracterização de saúde de uma amostra de mulheres com diagnóstico positivo para HPV atendidas em Ambulatório de Especialidades. Passo Fundo, RS. Novembro de 2020 a maio de 2022. (n=44).

Variáveis	n	%
Tabagismo		
Sim	9	20,5
Não/Ex fumante	35	79,5
Sexarca (idade em anos)		
≤ 15	12	27,3
≥ 16	32	72,7
Sexualmente ativa		
Sim	39	88,6
Não	5	11,4
Número de parceiros sexuais nos últimos 12 meses (n=41)		
Nenhum	2	4,9
1 parceiro	34	82,9
2 ou mais parceiros	5	12,2
Uso de preservativo (n=39)		
Sim, sempre	4	10,3
Algumas vezes/Não	35	89,7
Uso de método contraceptivo (n=39)		
Sim	30	76,9
Não	9	23,1
Realização de Papanicolau prévio		
Sim	43	97,7
Não	1	2,3
Tempo desde o último Papanicolau (em meses)		
1-36	32	72,7
> 36	12	27,3
Infecção prévia pelo HPV		
Sim	8	18,2
Não/Não sabe/Não lembra	36	81,8
Vacinação para HPV		
Sim	6	13,6
Não	38	86,4
Motivos para a não realização da vacina para HPV (n=26)		
Não disponível na rede	12	46,2
Desconhece a vacina	6	23,0
Não contemplado na campanha devido à idade	8	30,8

Fonte: Própria (2023).

Quanto à caracterização clínica da amostra estudada, demonstrada na Tabela 3, 41,9% apresentam queixa de amenorreia, 29,5% de dor, 23,3% de odor, 22,7% de leucorreia, 20,5% de dispareunia e 18,6% de prurido. De acordo com os testes clínicos, 11,4% apresentaram ectopia, 1,3% delas apresentaram Wiff test positivo, 15,9% Teste de Schiller positivo e 2,3% lesão intraepitelial de baixo grau.

Tabela 3. Caracterização clínica de uma amostra de mulheres com diagnóstico positivo para HPV atendidas em Ambulatório de Especialidades. Passo Fundo, RS. Novembro de 2020 a maio de 2022. (n=44).

Variáveis	n	%
Amenorreia (n=43)	18	41,9
Dor	13	29,5
Odor (n=43)	10	23,3
Leucorreia	10	22,7
Dispareunia	9	20,5
Prurido (n=43)	8	18,6
Ectopia	5	11,4
Wiff test		
Positivo	1	2,3
Negativo	10	22,7
Não realizado	33	75,0
Teste de Schiller		
Positivo	7	15,9
Negativo	30	68,2
Não realizado	7	15,9
Resultado do Papanicolau		
Ausência de neoplasia	38	86,3
Lesão intra-epitelial de baixo grau (LSIL)	1	2,3
Não pode afastar lesão de alto grau (ASC-H)	2	4,6
Lesão possivelmente não neoplásica (ASC-US)	3	6,8

Fonte: Própria (2023).

Do total da amostra, 68,2% (IC95 54-83) foram classificadas como portadoras de HPV de alto risco para os genótipos virais 16, 18, 31, 45 ou 51.

A Tabela 4 apresenta o resultado da genotipagem de HPV a partir da técnica de PCR, enquanto a Figura 1 ilustra um dos resultados em gel de agarose para a tipagem de um dos genótipos mais prevalentes (HPV 45). Verificou-se a prevalência de 27,3% para HPV 45, 9,1% para HPV 51, 4,5% para HPV 16 e 2,3% para HPV 18 e HPV 31. Uma sugestão de infecção mista, com a detecção molecular concomitante de mais de um genótipo viral foi observada em 10 pacientes (22,7%), sendo 6,8% com infecção dupla para HPV 18+45, 4,5% para HPV16+45 e HPV31+45, seguida de 2,3% para HPV 18+31 e HPV45+51 e 2,3% infecção tripla para HPV18+31+45.

Tabela 4. Genotipagem de Papilomavirus Humano (HPV) detectado a partir da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). (n=44).

Variáveis	n	%
HPV de alto risco	30	68,2
45	12	27,3
51	4	9,1
18+45	3	6,8
16	2	4,5
16+45	2	4,5
31+45	2	4,5
18	1	2,3
31	1	2,3
18+31	1	2,3
45+51	1	2,3
18+31+45	1	2,3
Outro	14	31,8

Fonte: Própria (2023).

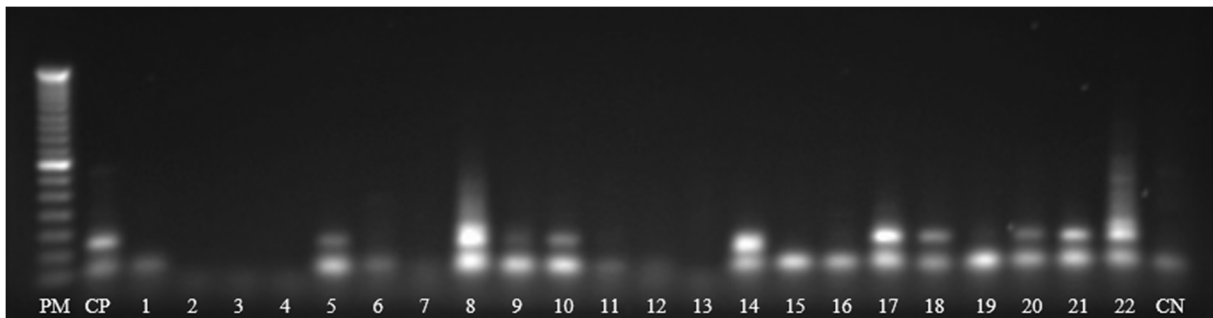


Figura 1. Gel de agarose (1,5%) corado com brometo de etídeo (5µL), após eletroforese para separação e visualização das bandas representativas do gene HPV 45 de 22 amostras. (PM: marcador de peso molecular – *Invitrogen 50pb DNA Ladder*; tamanho esperado do produto amplificado de 97pb; CP: controle positivo – DNA de HPV extraído de células HeLa; linhas 5, 8, 9, 10, 14, 17, 18, 20, 21 e 22: amostras positivas; CN: controle negativo da PCR).

Discussão

Além de identificar a prevalência de genótipos de alto risco em mulheres com diagnóstico positivo para HPV, este estudo visa descrever o perfil epidemiológico dessas pacientes. A amostra é caracterizada pela predominância de mulheres com idade entre 31 e 59 anos, em atividade remunerada, de cor branca e com vida sexual ativa. Diferente do estudo de Fernandes *et al*⁹, que apresentou prevalência de sexarca entre 14 e 17 anos de idade, no presente estudo 72,7% das mulheres relataram sexarca acima dos 16 anos de idade. Destaca-se que,

apesar de 81,8% das mulheres da amostra possuírem relação conjugal estável, assim como no estudo de Schuster *et al*¹⁰, a maioria não faz uso de preservativo, fator relacionado a uma maior suscetibilidade ao HPV e outras Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs), uma vez que a infecção decorre principalmente do contato sexual sem proteção.¹¹ Além disso, quase que a totalidade amostral (97,7%) realizou exame ginecológico preventivo alguma vez na vida, sendo o último realizado há menos de 36 meses; entretanto, não foi imunizada contra o HPV em razão de a vacina não estar disponível na rede pública de saúde, a qual contempla apenas o público de 9 a 14 anos de idade.

Embora 86,4% das pacientes tenham apresentado ausência de neoplasia como resultado do Papanicolau, não significa que estejam isentas de desenvolver lesão de colo de útero, tendo em vista que 68,2% da amostra apresentou positividade para HPV de alto risco oncogênico. Além disso, 2,3%, 4,6% e 6,8% das pacientes apresentaram amostras classificadas como lesão intra-epitelial de baixo grau (LSIL) e células atípicas de significado indeterminado (ASC-H) e (ASC-US), respectivamente. O primeiro resultado é passível de evolução para lesão intra-epitelial de alto grau; os demais, não afastam a possibilidade de uma evolução para malignidade.¹² Tais compreensões reforçam a importância do Papanicolau como método de rastreio de lesões precursoras de câncer cervical para que a doença possa ser diagnosticada em fase inicial e tratada posteriormente conforme necessário.¹³

No presente estudo, a prevalência de HPV de alto risco oncongênico (16, 18, 31, 45 e 51) dentre as amostras cérvico-vaginais HPV positivas de mulheres que realizaram o exame de Papanicolau foi de 68,2%, sobressaindo-se o genótipo 45, correspondendo a 47,7% dos casos. Em comparação, no estudo de Fireman de Farias *et al*¹⁴ realizado com usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) de Alagoas, encontrou-se uma prevalência de 80% de HPV de alto risco (16, 18, 31, 33, 45, 53, 56, 58, 59, 66, 69, 70 e 82), com predominância do subtipo 16 em 23,3% dos casos. No estudo de Coser *et al*¹⁵, realizado em uma unidade básica de saúde da cidade de Cruz Alta, no Rio Grande do Sul, foi detectada uma prevalência de 72,8% de HPV de alto risco, sendo os subtipos 16 e 33 os mais identificados (8,8% cada). Em contrapartida, no estudo de Rodrigues *et al*¹⁶, com mulheres indígenas do Paraná, houve uma prevalência mais baixa (28,6%) de infecção pelo HPV de alto risco, mas com predomínio de outros genótipos que não os 16, 18 ou 45.

Ainda, observou-se que 45,9% das amostras analisadas apresentaram infecção por um genótipo único, enquanto 22,7% foram infecções de genótipo misto, resultado semelhante ao apresentado nos estudos de Coser *et al*¹⁵ e Fernandes *et al*⁹ no qual também houve maior

prevalência de infecções por um único genótipo. A infecção simultânea por dois tipos diferentes de HPV foi encontrada em 20,4% dos casos, com associação mais prevalente entre HPV 18 e HPV 45 (6,8%). Ademais, ocorreu infecção tripla em um dos casos (2,3%), com a associação entre os genótipos 18, 31 e 45. Nota-se que o HPV 45 é um subtipo comum na população estudada e que, assim como os genótipos 16, 18, 31 e 51, está intimamente associado ao desenvolvimento de neoplasia do colo do útero.

Ressalta-se que, das mulheres com positividade para HPV, a maioria (68,2%) possui infecção pelos tipos virais de alto risco oncogênico testados neste estudo – 16, 18, 31, 45 e 51 – e ressalta-se que os 31,8% restantes podem contemplar outros tipos virais de alto risco, como também de baixo risco, tendo em vista a ampla diversidade genotípica do HPV.

A investigação da diversidade genotípica do HPV dentro de uma população é importante para o estabelecimento de estratégias preventivas eficazes contra o câncer do colo do útero, em termos de procedimentos diagnósticos e ações profiláticas. O impacto da imunização contra o HPV na saúde é determinante para combater a infecção pelo vírus e suas complicações. Existe robusta evidência do benefício individual e populacional da vacinação, com demonstração de redução da ocorrência de lesões tanto benignas como malignas do colo de útero³ (BRASILa, 2022). Até pouco tempo, o Brasil contava apenas com as vacinas bi (subtipos 16 e 18) e quadrivalentes (subtipos 6, 11, 16 e 18,) contra o HPV. Em março de 2023, tornou-se disponível no mercado brasileiro a nonavalente, a qual protege contra os genótipos já contidos nas vacinas supracitadas e contra cinco genótipos adicionais de alto risco (31, 33, 45, 52 e 58).¹⁷ Esses cinco novos subtipos são responsáveis por um acréscimo de 20% dos casos de câncer de colo de útero (além dos 70% causados pelos 4 subtipos contidos na vacina quadrivalente), sendo os 9 subtipos da vacina responsáveis por 85% dos casos de câncer de colo de útero.^{5,18}

O fato de as vacinas anteriormente disponíveis serem específicas para determinados tipos virais, pode ter propiciado a emergência de novos genótipos a partir de uma pressão seletiva,¹⁹ como pode ser percebido no presente estudo, uma vez que a prevalência dos subtipos vacinais 16 e 18 foi mais baixa em relação aos não acobertados pela vacina bi e tetravalente, como o 45, por exemplo. Mesmo com baixa adesão vacinal na amostra, tal fato sugere a alteração no padrão de incidência dos subtipos nas populações, causada pela vacina disponível, como evidenciado por Gupta *et al.*⁸ Assim, destaca-se a importância de uma vacina com maior cobertura para os subtipos de alto risco no combate à infecção pelo HPV e ao câncer de colo de útero, embora a vacina nonavalente ainda não esteja disponível na rede pública de saúde brasileira.

Apesar de trazer importantes resultados para a literatura e de oportunizar o acesso ao método diagnóstico molecular do HPV na rede pública de saúde, esse estudo tem como principal limitação o pequeno tamanho amostral, o qual implica na restrição de outras possíveis análises. Ademais, existem os vieses de informação e de memória relacionados à aplicação de questionário.

Conclusão

Em conclusão, o presente estudo avança a compreensão da epidemiologia da infecção pelo HPV. Foi estabelecido o perfil da amostra estudada e determinada uma alta prevalência de HPV de alto risco em mulheres HPV positivas atendidas em ambulatório do SUS no noroeste gaúcho, com predomínio do genótipo 45.

Tais achados poderão auxiliar na criação de estratégias preventivas eficazes contra o câncer do colo do útero, em termos de procedimentos diagnósticos e ações profiláticas (vacinação), possibilitando maior controle contra o HPV de alto risco.

Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico, v.52, n.18, p. 11-6, Mai. 2021. Brasília, DF. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2021/boletim_epidemiologico_svs_18.pdf.
2. Miyaji KT, Infante V, Picone CD, Levi JE, Oliveira AC, Lara AN, Tacla M, Dillner J, Kann H, Eklund C, Castanheira CP, Mayaud P, Sartori AM. Human Papillomavirus (HPV) seroprevalence, cervical HPV prevalence, genotype distribution and cytological lesions in solid organ transplant recipients and immunocompetent women in Sao Paulo, Brazil. PLOS ONE [Internet]. 20 jan 2022.17(1):e0262724. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262724>
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Brasília, DF. 2022a. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view.
4. Cirino ES, Barbosa MC. Incidência do Papiloma Vírus Humano – HPV em gestantes: uma revisão integrativa. Braz J Health Rev [Internet]. 2020;3(3):6727-36. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n3-214>
5. Ministério da Saúde; Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Diretrizes Brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro, v. 2, 2016.
6. Fedrizzi EN. Epidemiologia da infecção genital pelo HPV. Rev Bras Pat Trato Gen Inf 2011; 1(1):3-8. Disponível em: <https://silo.tips/download/epidemiologia-da-infecao-genital-pelo-hpv>
7. VENCESLAU, Emanuella Meneses et al. HPV detection using primers MY09/MY11 and GP5+/GP6+ in patients with cytologic and/or colposcopic changes. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 50, n. 4, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20140028>.
8. Gupta I, Nasrallah GK, Sharma A, Jabeen A, Smatti MK, Al-Thawadi HA, Sultan AA, Alkhalaf M, Vranic S, Moustafa AE. Co-prevalence of human Papillomaviruses (HPV) and Epstein–Barr virus (EBV) in healthy blood donors from diverse nationalities in Qatar. Cancer Cell Int [Internet]. 3 abr 2020 [citado 23 ago 2023];20(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01190-2>
9. Fernandes J, Carvalho M, de Fernandes T, Araújo J, Azevedo P, Azevedo J, Meissner R. Prevalence of human papillomavirus type 58 in women with or without cervical lesions in Northeast Brazil. Ann Med Health Sci Res [Internet]. 2013;3(4):504. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/2141-9248.122060>.
10. Schuster AD, Vianna DRB, Kliemann LM, Binda MLMA, Calil LN, Pilger DA, Buffon A. Avaliação do perfil de mulheres atendidas em centros de referência em saúde de Porto Alegre/RS e relação de alterações citológicas detectadas no exame citopatológico e a presença

do HPV. Rev Epidemiol Control Infect [Internet]. 11º de janeiro de 2020;10(1). Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/13676>

11. Abreu MN, Soares AD, Ramos DA, Soares FV, Nunes Filho G, Valadão AF, Motta PG. Conhecimento e percepção sobre o HPV na população com mais de 18 anos da cidade de Ipatinga, MG, Brasil. Cienc Amp Saude Coletiva [Internet]. Mar 2018;23(3):849-60. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018233.00102016>

12. Oliveira, Ana Katherine da Silveira Gonçalves de *et al.* Infecção pelo HPV: rastreamento, diagnóstico e conduta nas lesões HPV-induzidas. *Femina*, p. 166-172, 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1224082>.

13. Miyasaki MT, Junior LC. A importância do diagnóstico primário de lesões sugestivas de efeito citopático compatível com HPV em colo uterino – Uma breve revisão / The importance of the primary diagnosis of suggestive lesions of cytopathic effect compatible with HPV in uterine – a short on revision. *Braz J Dev* [Internet]. 13 jul 2021;7(7):70922-33. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n7-321>

14. Fireman de Farias K, Denise Macêdo da Silva, Adriely Ferreira da Silva, Edilson Leite de Moura, Cristiane Araújo Nascimento, Aline Cristine Pereira e Silva, Elaine Virginia Martins de Souza Figueiredo, José Luiz de Lima Filho. [ID 50141] PREVALÊNCIA DE GENÓTIPOS DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER CERVICAL. *Rev Bras Cienc Saude* [Internet]. 20 jun 2020;24(2). Disponível em: <https://doi.org/10.22478/ufpb.2317-6032.2020v24n2.50141>

15. Coser J, da Rocha Boeira T, Simon D, Kazantzi Fonseca AS, Ikuta N, Lunge VR. Prevalence and genotypic diversity of cervical human papillomavirus infection among women from an urban center in Brazil. *Genet Mol Res* [Internet]. 2013;12(4):4276-85. Disponível em: <https://doi.org/10.4238/2013.february.19.3>

16. Rodrigues DA, Pereira ÉR, Oliveira LS, Speck NM, Gimeno SG. Prevalência de atipias citológicas e infecção pelo papilomavírus humano de alto risco em mulheres indígenas Panará, povo indígena do Brasil Central. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-3111x00152713>

17. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Controle do Câncer do Colo do Útero. Controle do câncer de colo de útero. 2023.

18. de Melo AC, da Silva JL, dos Santos AL, Thuler LC. Population-Based Trends in Cervical Cancer Incidence and Mortality in Brazil: Focusing on Black and Indigenous Population Disparities. *J Racial Ethn Health Disparities* [Internet]. 17 jan 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40615-023-01516-6>

19. RAMOS RF, SOBUCKI L, ANDRADE ND, PINHEIRO MTS, ANTONIOLLI ZI. The value of life's diversity. *An Acad Bras Ciênc* [Internet]. 2021;93:e20201879. Available from: <https://doi.org/10.1590/0001-3765202120201879>

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a execução do projeto de pesquisa e a elaboração do artigo científico, percebeu-se o cumprimento dos objetivos do estudo visto que foi investigada a prevalência de HPV de alto risco em mulheres atendidas em ambulatório do Sistema Único de Saúde no norte gaúcho.

O presente trabalho avança a compreensão da epidemiologia da infecção pelo HPV e auxilia na criação de estratégias preventivas eficazes contra o câncer do colo do útero, em termos de procedimentos diagnósticos e ações profiláticas, possibilitando maior controle contra o HPV de alto risco.

Salienta-se a importância de dar continuidade ao projeto “Citologia cérvico-vaginal em meio líquido e detecção de Papilomavírus Humano (HPV), infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) e alteração de microbiota vaginal em mulheres atendidas no Sistema Único de Saúde”, cujo presente estudo é derivado, afim de que se amplie o tamanho amostral para que outras possíveis análises possam ser realizadas.