

## **ALTERAÇÕES CITOPATOLÓGICAS EM EXAMES PAPANICOLAU NA CIDADE DE IJUÍ, RIO GRANDE DO SUL, BRASIL<sup>1</sup>**

### **CERVICAL CYTOPATHOLOGICAL CHANGES IN PAP SMEAR TEST IN THE CITY OF IJUÍ, RIO GRANDE DO SUL, BRAZIL**

**Dario Gervasio Ronchi<sup>2</sup>, Amanda Lasch Machado<sup>3</sup>, Emanuele Didó Bettinelli<sup>4</sup>, Julia Dalla Vecchia<sup>5</sup>, Maria Eugênia Angst Tonetto<sup>6</sup>**

<sup>1</sup> Trabalho desenvolvido pela Liga de Ginecologia e Obstetrícia (LIAGO) da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUI.

<sup>2</sup> Professor Doutor do Curso de Graduação de Medicina - UNIJUI, dario.ronchi@unijui.edu.br.

<sup>3</sup> Graduanda de Medicina pela Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUI. E-mail: amanda.lasch@sou.unijui.edu.br.

<sup>4</sup> Graduanda de Medicina pela Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUI. E-mail: emanuele.bettinelli@sou.unijui.edu.br.

<sup>5</sup> Graduanda de Medicina pela Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUI. E-mail: julia.vecchia@sou.unijui.edu.br.

<sup>6</sup> Graduanda de Medicina pela Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUI. E-mail: maria.tonetto@sou.unijui.edu.br.

### **RESUMO**

**Introdução:** o Câncer de Colo de Útero (CCU) possui grande impacto na saúde pública. Dessa forma, o exame citopatológico constitui-se como a principal ferramenta para a detecção das lesões precursoras antes de se tornarem invasivas. **Objetivo:** Determinar a prevalência das alterações citopatológicas em mulheres que realizaram o exame de Papanicolau pelo Sistema Único de Saúde (SUS), no Centro de Saúde da Mulher da Secretaria Municipal de Saúde de Ijuí, Rio Grande do Sul, Brasil no ano de 2021. **Metodologia:** Os dados foram coletados de laudos citopatológicos do ano de 2021 pelo Sistema de Informação do Câncer (SISCAN). As variáveis estudadas foram: idade, alteração citopatológica, microbiologia, tipo de epitélio, presença de alterações celulares benignas e zona de transformação visível. As análises foram realizadas por estatística descritiva para análise entre as variáveis, frequência absoluta e relativa, média e desvio padrão. **Resultados:** No ano de 2021, 531 mulheres realizaram o exame citopatológico. Destas, 83% apresentaram alterações celulares benignas. Das atipias celulares, 13,4% eram células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US); 0,57%, lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL); 1,51%, células escamosas atípicas, não sendo possível excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau (ASC-H); não se evidenciou lesão intraepitelial de alto grau (HSIL). Em relação à idade, a média de idade foi 42,65 anos, com desvio padrão de 12,54. **Conclusão:** As alterações celulares benignas foram as mais prevalentes. As lesões precursoras do câncer cervical mais encontradas foram ASC-US, ASC-H e LSIL.

**Palavras-chave:** Neoplasias do Colo Uterino. Neoplasia Intracervical. Papilomavírus humano.



## ABSTRACT

**Introduction:** Cervical Cancer (CCU) has a great impact on public health. Thus, the cytopathological examination is the main tool for the detection of precursor lesions before they become invasive. **Objective:** To determine the prevalence of cytopathological changes in women who underwent the Pap smear by the Unified Health System (SUS), at the Women's Health Center of the Municipal Health Department of Ijuí, Rio Grande do Sul, Brazil in the year 2021. **Methodology:** Data were collected from cytopathological reports from the year 2021 by the Cancer Information System (SISCAN). The variables studied were: age, cytopathological alteration, microbiology, type of epithelium, presence of benign cellular alterations and visible transformation zone. Analyzes were performed using descriptive statistics for analysis between variables, absolute and relative frequency, mean and standard deviation. **Results:** In the year 2021, 531 women underwent the cytopathological examination. Of these, 83% had benign cellular changes. Of the cell atypia, 13.4% were atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US); 0.57%, low-grade intraepithelial lesion (LSIL); 1.51%, atypical squamous cells, not being possible to exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H); there was no evidence of high-grade intraepithelial lesion (HSIL). Regarding age, the mean age was 42.65 years, with a standard deviation of 12.54. **Conclusion:** Benign cell changes were the most prevalent. The most common cervical cancer precursor lesions were ASC-US, ASC-H and LSIL.

**Keywords:** Cervical Neoplasms. Intracervical Neoplasm. Human papillomavirus.

## INTRODUÇÃO

O Câncer de Colo de Útero (CCU), também chamado de câncer cervical, possui grande impacto na saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento, pois aproximadamente 500.000 novos casos dessa neoplasia são diagnosticados em nível mundial. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2019), no Brasil, estima-se que para cada ano do triênio 2020-2022 sejam diagnosticados 16.590 novos casos de CCU, ocupando a terceira posição como tipo mais comum de neoplasia na população feminina. (INCA, 2022).

A causa básica do CCU consiste na infecção persistente de tipos oncogênicos do Papilomavírus Humano (HPV). Existem mais de trinta tipos de HPV oncogênicos, sendo que o HPV16 e o HPV18 são responsáveis por 70% dos cânceres (VALENTI et al., 2017; FRANCIOSI et al., 2020). Além disso, existem vários fatores de risco envolvidos, sendo o início precoce da atividade sexual e o número de parceiros que a mulher tem na vida os



principais, por favorecerem a infecção viral. Outros fatores como a carga viral, persistência de infecção, uso de anticoncepcionais orais, tabagismo, multiparidade e infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) guardam relação com a gênese deste câncer (POURMOHSEN et al., 2018; EL-ZEIN et al., 2019). A detecção precoce do câncer inicial assintomático e de suas lesões precursoras que demandam tratamento, previnem a progressão para o câncer do colo do útero (FIOCRUZ, 2020).

A parte inferior do útero, chamada colo, que fica no fundo da vagina é acometida pela neoplasia, a qual evolui a partir de lesões precursoras. A fim de impedir a progressão da patologia, é possível identificar as lesões em um período de dez a vinte anos e tratá-las. No início, estas alterações são denominadas de atipias celulares ou lesões intraepiteliais, entretanto na persistência da infecção e na ausência da detecção a lesão evolui para câncer. (CONSOLARO; ENGLER, 2014; MELNIKOW et al., 2018; HUANG et al., 2019).

O epitélio sofre modificações que são possíveis de serem identificadas por meio da citopatologia esfoliativa cervical, corada pelo método do Papanicolau e oferecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sendo esta uma ferramenta crucial na detecção das lesões precursoras antes de se tornarem invasivas, possibilitando assim o tratamento adequado e a prevenção do aparecimento da doença. (INCA, 2016a).

Cabe ressaltar que a incidência do CCU aumenta progressivamente até atingir o pico na faixa etária de 45 a 50 anos e é considerado mais raro em mulheres até 30 anos em decorrência de seu desenvolvimento ser mais lento (INCA, 2022). Em relação às lesões mais encontradas podemos identificar que a lesão intraepitelial de baixo grau e as verrugas genitais são diagnosticadas mais comumente entre 20 e 29 anos; a lesão intraepitelial de alto grau na faixa etária de 30 a 39 anos; e, carcinoma invasivo, entre 40 e 49 anos. (LONG; LAACK; GOSTOUT, 2007).

## **METODOLOGIA**

O estudo foi desenvolvido por meio de um delineamento descritivo, retrospectivo, transversal e observacional de exames preventivos citopatológicos. A coleta de dados foi

realizada no ambulatório do Centro de Saúde da Mulher da cidade de Ijuí-RS, a partir dos dados do Sistema de Informação do Câncer (SISCAN).

Embora a população feminina na faixa etária de 25 a 64 anos de idade seja considerada, pelo Ministério da Saúde, de maior risco para o desenvolvimento do câncer de colo uterino, este estudo teve como critério de inclusão todas as mulheres que realizaram o exame de Papanicolau no ano de 2021, independentemente de sua idade; nenhum resultado foi excluído.

Foram avaliados, através do SISCAN, 531 laudos citopatológicos de exames realizados no Centro de Saúde da Mulher da SMS, no ano de 2021, na cidade de Ijuí, Rio Grande do Sul. Foram selecionadas as variáveis referentes à idade, alteração citopatológica, microbiologia, tipo de epitélio, presença de alterações celulares benignas e zona de transformação visível. As análises foram realizadas por estatística descritiva para análise entre as variáveis, frequência absoluta e relativa, média e desvio padrão.

Esta pesquisa foi aprovada pela Secretaria Municipal de Saúde do município de Ijuí e como os dados foram obtidos por meio da plataforma SISCAN não foi necessário o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## **RESULTADOS**

Foram avaliados 531 laudos de exames citopatológicos. Entre as mulheres acompanhadas no estudo, a média de idade foi de 42,65 anos, com desvio padrão de 12,54.



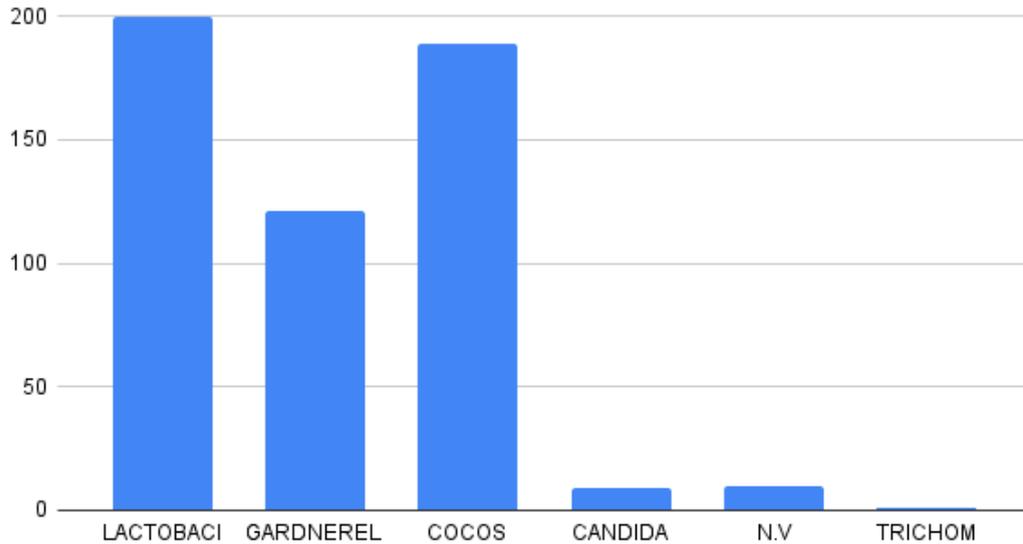
Variáveis	n (%)
<b>Idade</b>	
Abaixo de 25 anos	32 (6,03)
26-64 anos	476 (89,81)
Acima de 64 anos	22 (4,15)
Total	530 (100)
<b>Epitélios representados na amostra</b>	
Escamoso	122 (23,02)
Escamoso e glandular	324 (61,13)
Escamoso,glandular, metaplásico	84 (15,85)
<b>Alterações celulares</b>	
Normal	440 (83)
Atrofia com inflamação	33 (6,21)
Inflamação	232 (43,69)
<b>Atipias celulares</b>	
Dentro dos limites da normalidade	440 (83)
ASC-US	71 (13,4)
ASC-H	8 (1,51)
LSIL	8 (1,51)
AGUS	3 (0,57)
HSIL	0 (0)
Total	530 (100)

**Tabela 1. Variáveis do estudo**

Ao avaliar as variações nos resultados de exames citopatológicos do colo do útero realizados, as alterações celulares benignas destacaram-se devido à maior prevalência, com 440 casos, correspondendo a 83% do total. Dessas alterações, 232 casos (43,69%) foram de inflamação e 33 casos (6,21%) foram de atrofia.

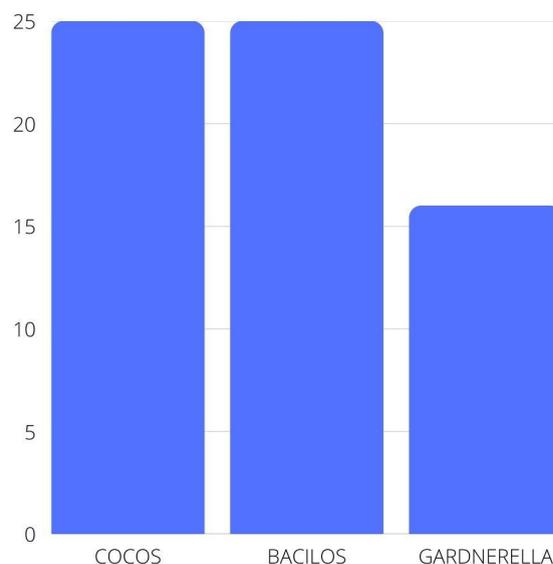
Das atipias celulares, a mais frequente foi células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), em 71 casos (13,4%); seguida de células escamosas atípicas que não permitem excluir lesão de alto grau (ASC-H), em 8 casos (1,51%); células glandulares (AGUS), em 8 casos (1,51%); lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) em 3 casos (0,57%); lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) em 0 casos.

Os epitélios encontrados mostram que 122 casos (23,02%) das coletas apresentavam somente o epitélio escamoso; 324 casos (61,13%), epitélio escamoso e glandular; e 84 casos (15,85%), epitélio escamoso, glandular e metaplásico.



**Figura 1. Frequência absoluta de microbiologia**

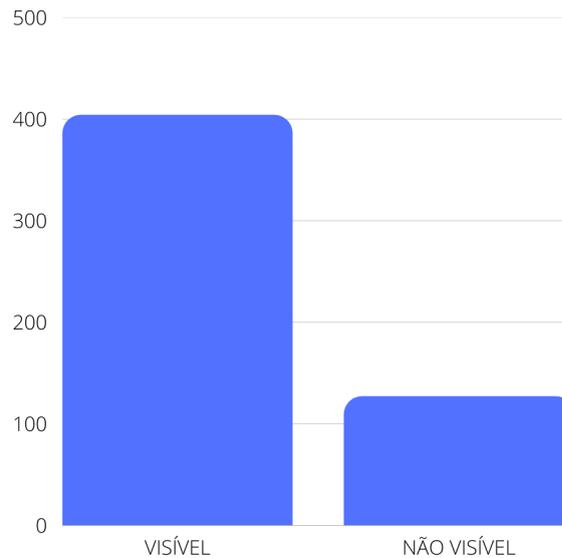
Dos laudos analisados quanto à microbiologia, observa-se na Figura 1 que lactobacilos (200 casos, representando 37,74%) apresentaram maior ocorrência, seguidos por cocos (189 casos, representando 35,66%). A Gardnerella foi observado em 121 casos, representando 22,83% , Candida sp 9 casos, representando 1,70% dos casos. Flora não visualizada em 10 casos, representando 1,89%, seguido de trichomonas 1 caso, representando 0,19%.



**Figura 2. Associação entre ASC-US e a flora vaginal**



A partir dos resultados obtidos, é possível observar que houve associação entre ASC-US e a flora vaginal. Dos 71 casos de ASCUS, 35,2% estavam associados a cocos; 35,2% associados a bacilos e 22,5% associados a Gardnerella.



**Figura 3. Zona de transformação**

A zona de transformação foi visível em quase toda a totalidade dos laudos citopatológicos (404 casos- 76,08%) e não visível em 127 casos (23,91%).

## DISCUSSÃO

Com relação às atipias celulares, foram encontrados no presente estudo 71 casos (13,4%) com resultado de ASC-US. Possivelmente este resultado reflita a característica da amostra, pois as pacientes que frequentam o Centro de Saúde da Mulher já estão em acompanhamento devido a exames citopatológicos alterados. Dessa forma, as diretrizes atuais para os casos com resultado de ASC-US é a repetição da citopatologia em seis meses nas mulheres acima dos 30 anos, em um ano nas mulheres entre 25 a 29 anos e após três anos em mulheres com menos de 25 anos. (INCA, 2016b).

Este estudo encontrou 8 alterações ASC-H (1,51%). A prevalência desse diagnóstico citológico no Brasil foi de 0,2%, entre todos os exames realizados, e de 8,8%, considerando-se apenas os resultados alterados (INCA, 2011a). O achado reforça a natureza



da amostra e confirma a associação de ASCUS com ASC-H pois de 5 a 15% de ASCUS evoluirão para ASC-H.

As atípicas de células escamosas de acordo com a Classificação Citológica Brasileira podem ser divididas em células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas (ASC-US) e células escamosas atípicas de significado indeterminado, quando não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H). A frequência do diagnóstico citológico de ASC-US varia de 1,4% a 1,6% entre todos os exames realizados e 48,8% considerando-se apenas os exames alterados (INCA, 2016c), recomenda-se que esse valor não ultrapasse duas ou três vezes a frequência de LSIL (Lesão Intraepitelial Cervical de Baixo Grau) (MELNIKOW et al., 2018). Cerca de 20% a 40% das pacientes com diagnóstico de ASC-US terão alguma neoplasia associada; em cerca de 5% a 15%, essa associação será com a HSIL. Embora seja um evento raro, o esfregaço com diagnóstico de ASC-US pode estar associado à presença de um câncer oculto em cerca de 0,1%. (SAMPAIO; LIMA; SILVA, 2017).

Com relação à LSIL foi verificada a frequência de 1,51%, este achado é maior que a média nacional, porém novamente devemos considerar a natureza de nossa amostra. A prevalência de LSIL foi de 0,8% de todos os exames citopatológicos realizados no Brasil, em 2013 (INCA, 2011b). A LSIL representa o segundo diagnóstico citopatológico mais frequente precedida apenas pela categoria ASC-US e é a manifestação citológica da infecção causada pelo HPV, altamente prevalente e com potencial de regressão frequente, especialmente em mulheres com menos de 30 anos (INCA, 2016d).

Os laudos citopatológicos, mostraram que em 61,13% dos exames houve representatividade dos epitélios escamoso e glandular, em 15,35% dos exames estavam representados os epitélios escamoso, glandular e metaplásico e em 23,02% dos exames somente o epitélio escamoso estava representado. Este valor de 23,02% é elevado e significa que a coleta foi realizada de modo inadequado ou a leitura da lâmina não foi satisfatória. De todas as formas é um dado relevante pois implica em melhorar a qualificação dos profissionais envolvidos na etapa de coleta do exame e leitura da lâmina no ambulatório. Para conferir a qualidade da coleta, é necessária a presença de células escamosas e metaplásicas ou



endocervicais, representativas da junção escamocolunar (JEC) e zona de transformação, pelo fato de que o objetivo da coleta consiste em obter elementos celulares representativos do local onde se situa quase toda a totalidade dos cânceres do colo do útero.

Um dos critérios para que o exame citopatológico seja efetivo é o Índice de Positividade que indica a capacidade do laboratório de identificar alterações no exame e é calculado pela fórmula (número de exames alterados por ano/número de exames satisfatórios) x 100. É classificado de acordo com os seguintes intervalos: inaceitável (abaixo de 2,0%), necessitando de aprimoramento (entre 2,0% e 2,9%), aceitável (entre 3,0% e 10%), avaliação de perfil (acima de 10%, geralmente encontrado em instituições de referência para o tratamento de lesões precursoras e câncer). Foi possível observar os indicadores de monitoramento da qualidade do exame citopatológico do colo do útero no Brasil, por regiões e por unidade da federação em 2020, sendo a Região Sul representando amostra aceitável: 3,66. (INCA, 2022; IARC, 2020). Tal fato vai ao encontro com o presente estudo, que apresentou amostra satisfatória.

A zona de transformação foi visível em quase toda a totalidade dos laudos citopatológicos (404 casos) e não foi visível em 127 casos. Sendo assim, é possível afirmar que a qualidade das amostras foi satisfatória, visto que, a maioria das manifestações da carcinogênese cervical ocorrem na zona de transformação.

Os lactobacilos, por sua vez, são os microorganismos mais comuns na microbiota normal vaginal. A manutenção do predomínio lactobacilar é essencial para a proteção desse ambiente contra possíveis patógenos. Através de um sistema de proteção natural, os lactobacilos consomem o glicogênio das células, produzindo ácido lático e, conseqüentemente, propiciam um pH ácido vaginal, que diminui a ocorrência de infecções.

A vaginose citolítica (VC), é definida como a proliferação anormal de lactobacilos na vagina. Esse aumento indiscriminado de lactobacilos pode promover uma extensa citólise das células da camada intermediária da vagina, a citólise decorre do aumento da glicólise e da quantidade de ácido lático decorrido do número de lactobacilos que conseqüentemente altera o pH da região vaginal (OLIVEIRA; CARNEIRO, 2020).



Quanto à microbiota detectada nos laudos dos exames de Papanicolau, pode-se afirmar que foi representada pela elevada prevalência de *Lactobacillus* sp., seguida de Cocos. É importante ressaltar que houve associação entre ASC-US e Cocos, Bacilos e Gardnerella. Dos 71 casos de ASCUS, 35,2% estavam associados a cocos; 35,2% associados a bacilos e 22,5% associados a Gardnerella. A presença da Vaginose Bacteriana pode ser um fator de risco, seja para infecção por HPV ou para progressão em direção a um carcinoma invasivo (ROMERO-MORELOS et al., 2019). Isto pode ser justificado pelo fato de que as bactérias anaeróbias presentes na Vaginose Bacteriana destroem a proteção do epitélio cervicovaginal, o que facilita o contágio pelo papilomavírus. Dessa forma, há uma redução da resposta imunológica local, facilitando a infecção pelo HPV persistente, causando anormalidades citológicas e, conseqüentemente, o câncer do colo do útero. (FREGA et al., 2017).

Além disso, considera-se relevante a ampla abordagem sobre o câncer do colo do útero, frisando a importância da promoção, a detecção precoce, bem como, os procedimentos de coleta do exame preventivo, o diagnóstico e o tratamento. Com aproximadamente 570 mil casos novos por ano no mundo, o CCU é o terceiro tipo de câncer mais comum entre as mulheres no Brasil. Ele é responsável por 311 mil óbitos por ano, sendo a quarta causa mais frequente de morte por câncer em mulheres (IARC, 2020). Dada a relevância do assunto, a principal contribuição do estudo é a predominância da faixa etária de mulheres preconizada para a detecção precoce/rastreamento do câncer do colo uterino, auxiliando na busca de um melhor prognóstico, bem como, um tratamento mais efetivo e menor morbidade associada.

O método de rastreamento do CCU no Brasil é o exame citopatológico, que deve ser oferecido às mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos e que já tiveram atividade sexual. A priorização dessa faixa etária como a população-alvo do rastreamento justifica-se por ser a de maior ocorrência das lesões de alto grau, passíveis de serem tratadas efetivamente para não evoluírem para o câncer. (INCA, 2016e). A periodicidade do exame citopatológico é a cada três anos, após dois exames anuais sem anormalidade (FIOCRUZ, 2018).

O Câncer de colo de útero é uma doença prevenível e temos todas as tecnologias para ter sucesso na prevenção do câncer do colo. A dificuldade do Brasil, como também de



outros países, é chegar às mulheres que estão sob risco e garantir o acesso aos serviços de saúde (FIOCRUZ, 2018).

Por esse motivo, a contribuição principal deste estudo é ressaltar a importância da realização da coleta do citopatológico na faixa etária preconizada para a detecção precoce e posterior rastreamento do câncer do colo uterino. No presente trabalho, os resultados dos laudos citopatológicos do município estudado revelaram predomínio de mulheres na faixa etária recomendada pelo Ministério da Saúde (89,81% da amostra). Além disso, a grande maioria dos laudos citopatológicos apresentaram amostra satisfatória, sem alterações celulares (83% da amostra total).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As alterações citopatológicas encontradas em mulheres que realizaram o exame de Papanicolau pelo SUS, na cidade de Ijuí, foram predominantemente benignas. Ademais, as lesões precursoras do câncer cervical mais encontradas foram ASC-US, ASC-H e LSIL. Tais resultados corroboram que processos inflamatórios e microbiológicos, podem acometer qualquer faixa etária, mas que podem ser diagnosticadas precocemente com eficácia através da citologia oncótica.

Sendo assim, conhecer o perfil epidemiológico das alterações citopatológicas torna-se relevante pela grande quantidade de mulheres atendidas pelo SUS, bem como, fornece informações para um planejamento de programas efetivos no controle do câncer de colo uterino na rede básica de Atenção à Saúde e que servem para diminuir a mortalidade e incidência do mesmo. Além disso, o estudo atingiu o objetivo proposto e espera-se que a avaliação desses resultados possam contribuir fornecendo indicadores sobre a necessidade de prevenção através da coleta do exame, bem como, propiciando uma maior cobertura de exames no município estudado.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de prevenção e vigilância. Divisão de detecção precoce e apoio à organização de rede. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2 ed rev atual. Rio de Janeiro: Inca, 2016.
2. Brasil. INCA. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019a. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa/taxas-ajustadas/neoplasia-maligna-da-mama-feminina-e-colo-do-uterio>>. Acesso em: 24 maio 2022.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Qualidade do exame citopatológico do colo do útero. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-uterio/dados-e-numeros/qualidade-do-exame-citopatologico-do-colo-do-uterio#:~:text=O%20exame%20citopatol%C3%B3gico%20%C3%A9%20o,exame%20seja%20realizado%20com%20qualidade>>. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Acesso em: 29 maio 2022.
4. BRASIL. INCA. Instituto Nacional de Câncer. Estatísticas de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 07 de junho de 2022.
5. Pourmohsen M, Simbar M, Nahidi F, Fakor F, Majd HA. HPV Risk Factors and Prevention Behaviours: A Review. Review article, 2018. Disponível em: DOI: 10.7860/JCDR/2018/36510.12398. Acesso em 10 de junho de 2022.
6. Consolaro M, Engler S. Citologia clínica cervicovaginal: texto e atlas. 1 ed. São Paulo: Roca; 2014.
7. El-Zein M, Ramanakumar AV, Naud P, Roteli-Martins CM, Carvalho NS, Borba PC, et al. Determinants of acquisition and clearance of human papillomavirus infection in previously unexposed young women. Sex Transm Dis., 2019;46(10):663-9. Disponível: <<https://dx.doi.org/10.1097%2FOLQ.0000000000001053>>. Acesso em 10 de junho de 2022.



8. EUA. American Cancer Society. Key statistics for Cervical Cancer. Georgia: ACS, 2020. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/about/key-statistics.html>. Acesso em: 07 de junho de 2022.
9. Franciosi JR, Gelmini GF, Roxo VS, Carvalho NS, Bicalho MDG. Is there a role played by HLA-E, if any, in HPV immune evasion? *Scan J Immunol.*, 2020;91(3):e12850. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/sji.12850>. Acesso em 09 de junho de 2022.
10. Frega A, Lavini G, Guarino A, et al. Cervical carcinogenesis, bacterial vaginosis, HPV-mRNA test and relapse of CIN2 + after loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2017 [cited 2020 set.3] 21(10):2504-11. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28617533/> Free full text article>. PMID: 28617533. Acesso em 06 de junho de 2022.
11. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. Postagens: Principais Questões sobre HPV: prevenção, diagnóstico e abordagem. Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/principais-questoes-sobre-hpv-prevencao-diagnostico-e-abordagem/>>. Acesso em: 10 de junho de 2022.
12. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. Postagens: Rastreamento do Câncer do Colo do Útero: cobertura, periodicidade e população-alvo. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero-cobertura-periodicidade-e-populacao-alvo/>>. Acesso em: 09 de junho de 2022.
13. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. Postagens: Principais questões sobre rastreamento do câncer de



- colo de útero. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <<https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/principais-questoes-sobre-rastreio-do-cancer-de-colo-de-utero/>>. Acesso em: 09 de junho de 2022.
14. Huang Y, He Q, Xu K, Zhou J, Yin J, Li F, et al. A new marker based on risk stratification of human papillomavirus DNA and tumor size to predict survival of locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2019;29:459-65. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000095>>. Acesso em 05 de jun.
15. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). *Cancer today*. Lyon: WHO, 2020. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/home>>. Acesso em: 29 de maio de 2022.
16. Long HJ, Laack NI, Gostout BS. Prevention, diagnosis, and treatment of cervical cancer. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82(12): 1566-74. doi: 10.4065/82.12.1566. Acesso em: 29 de maio de 2022.
17. Mikov M, Sarenac T. Cervical Cancer, Different Treatments and Importance of Bile Acids as Therapeutic Agents in This Disease. *Front Pharmacology*, Junho, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00484>. Acesso em: 09 de junho de 2022.
18. Pangrácio ELR, Traesel DBO, Carvalho NS, Bicalho MG. Cenário atual dos biomarcadores no câncer cervical e na oncogênese pelo HPV. *BJSTD*, Dezembro, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.5327/DST-2177-8264-201931401>>. Acesso em: 09 de junho de 2022.
19. Romero-Morelos P, Bandala C, Jiménez-Tenorio J, et al. Bacterias relacionadas con vaginosis bacteriana y su asociación a la infección por virus del papiloma humano. *Med Clin*. 2019;152(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.01.027>. Acesso em: 09 de junho de 2022.
20. Rosas FH, Hernandez EO, Sanchez LM, Garcia PCS, Vidal EN, Bautista MPL. Prevalence and correlation of human papillomavirus genotypes with clinical factors in cervical samples from Mexican women. *SEBM*, 246, p. 48-56, Setembro, 2020.



- Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1535370220959747>>. Acesso em: 09 de junho de 2022.
21. Sampaio Jr CA, Lima LR, Silva ILC. Células escamosas atípicas de significado indeterminado: revisão da literatura. Rev Inter Ciências e Saúde. 2017, v.4, n.1, p.57-63. Acesso em: 29 de maio de 2022.
  22. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Weyrich MS. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing. JAMA, Junho, 2018. Disponível em: <[doi:10.1001/jama.2018.10400](https://doi.org/10.1001/jama.2018.10400)>. Acesso em: 10 de junho de 2022.
  23. Oliveira JAG, Carneiro CM. Fatores associados a alterações na microbiota no trato genital feminino inferior. Revista Pensar Acadêmico, v. 18, n.2, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.21576/pa.2020v18i2.1707>. Acesso em: 10 de junho de 2022.
  24. Teixeira JC, Maestri CA, Machado HDC, Zeferino LC, De Carvalho NS. Cervical Cancer Registered in Two Developed Regions from Brazil: Upper Limit of Reachable Results from Opportunistic Screening. Rev Bras Ginecol Obstet. 2018;40(6):347-53. Disponível em: < <https://doi.org/10.1055/s-0038-1660841>>. Acesso em 29 de maio de 2022.
  25. Valenti G, Vitale SG, Tropeal A, Biondil A, Lagana AS. Tumor markers of uterine cervical cancer: a new scenario to guide surgical practice? Updates Surg. 2017; 69(4): 441-9. DOI: 10.1007/s13304-017-0491-3. Acesso em 29 de maio de 2022.