



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**EXAME CITOPATOLÓGICO DE COLO DE ÚTERO NA POPULAÇÃO ELEGÍVEL PARA
VACINAÇÃO CONTRA HPV-ESTUDO COMPARATIVO ENTRE NÃO VACINADAS E
VACINADAS**

MARIANE VIEIRA VILIONI

BRASÍLIA – DF

2022

MARIANE VIEIRA VILIONI

**EXAME CITOPATOLÓGICO DE COLO DE ÚTERO NA POPULAÇÃO ELEGÍVEL PARA
VACINAÇÃO CONTRA HPV-ESTUDO COMPARATIVO ENTRE NÃO VACINADAS E
VACINADAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Fabiana Pirani Carneiro

BRASÍLIA – DF

2022

**EXAME CITOPATOLÓGICO DE COLO DE ÚTERO NA POPULAÇÃO
ELEGÍVEL PARAVACINAÇÃO CONTRA HPV-ESTUDO COMPARATIVO
ENTRE NÃO VACINADAS E VACINADAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Fabiana Pirani Carneiro

Aprovado em:

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Fabiana Pirani Carneiro (Presidente)

Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília

Prof^a. Dr^a. Salete da Silva Rios Chen (Membro interno)

Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília

Prof^a. Dr^a. Lianna Martha Soares Mendes (Membro externo)

Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Piauí

Prof^a. Dr^a. Andréa Barretto Motoyama (Suplente)

Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília

BRASÍLIA – DF

2022

Agradecimentos

Gostaria de agradecer primeiramente à Deus, e a minha família por todo o suporte e paciência, em especial a minha mãe Lucia por todos esses anos de dedicação para me proporcionar esta oportunidade.

Quero agradecer também a minha orientadora Fabiana Pirani Carneiro, pela oportunidade, pela disposição em sempre ajudar no projeto e por todo o apoio para que fosse possível a conclusão desse trabalho.

Agradeço a colaboração e auxílio da equipe do laboratório de Imunohistoquímica da Faculdade de Medicina da UnB, principalmente a professora Andréa Barretto Motoyama e aos alunos de iniciação científica, e das agências de fomento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de apoio à pesquisa do DF (FAP-DF), e a Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS).

RESUMO

O câncer de colo de útero é o terceiro câncer mais frequente em incidência e mortalidade em mulheres no Brasil. A história natural do câncer do colo do útero envolve inicialmente a infecção por tipos de HPV de alto risco com progressão para pré-câncer e câncer invasivo. A vacinação contra HPV foi implementada no DF em 2013, com a vacina quadrivalente, que tem como alvo, dentre os tipos de HPV de alto risco, apenas os tipos 16 e 18, diferentemente da nonavalente, que protege também contra os tipos de alto risco 31, 33, 45, 52 e 58. No Brasil, após a implementação da vacina, houve uma redução na incidência apenas de tipos de HPV associados a vacina quadrivalente e não há ainda estudos mostrando o impacto da vacinação contra HPV no desenvolvimento do pré-câncer e do câncer de colo de útero. O rastreamento do câncer de colo de útero no sistema público no Brasil ainda é realizado pelo exame citopatológico, dessa forma, o objetivo deste estudo é comparar a frequência de exames citopatológicos alterados de colo de útero em pacientes vacinadas e não vacinadas da população elegível para vacinação contra HPV no Distrito Federal. Foram incluídos resultados de exames realizados nos anos de 2018 a 2021 de pacientes com nascimento a partir do ano 2000. A situação vacinal das pacientes foi obtida em lista disponibilizada pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Um total de 9629 exames citopatológicos de colo de útero da população elegível para vacinação contra HPV foi analisado. Apenas 48,18% dos exames eram de pacientes vacinadas e a maioria (93,05%) delas recebeu 3 ou 2 doses da vacina. As categorias diagnósticas de exames alterados mais frequentes em ambos os grupos, vacinadas e não vacinadas, foram as de células escamosas atípicas de significado indeterminado (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) e lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL), correspondendo a 53,38% e 38,41% dos exames alterados em não vacinadas e 60,25% e 31,08% em vacinadas. A frequência do total exames alterados foi de 7,09% e de 6,72%, respectivamente, em não vacinadas e vacinadas, sendo 5,21% menor em exames de pacientes vacinadas. A frequência total de exames das categorias diagnósticas ASC-US e LSIL foi de 6,51% e 6,14%, respectivamente, em não vacinadas e vacinadas, sendo 5,68% menor em vacinadas, quando se considera ambas as categorias. A frequência de exames das categorias diagnósticas para as quais se recomenda colposcopia (ASC-H, HSIL e AGC) não foi diferente entre não vacinadas e vacinadas (0,58% x 0,58%). Com relação aos achados anormais na microbiologia, quando se considera organismos endógenos, bacilos supracitoplasmáticos e *Candida spp* foram os mais frequentes e não houve diferença significativa na frequência entre vacinadas e não vacinadas. Em se tratando de achados anormais na microbiologia sugestivos de ISTs, presença de *Trichomonas vaginalis* e de efeito citopático pelo vírus Herpes, não se observou diferença significativa entre vacinadas e não vacinadas. Pode-se concluir, portanto, que o impacto inicial após 9 anos da implantação da vacinação contra HPV está na redução, em vacinadas, do total de exames alterados e de exames das categorias ASC-US e LSIL, quando analisadas em conjunto. O diagnóstico de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), no exame citopatológico de colo de útero de pacientes vacinadas, ressalta a importância de se definir quais os tipos de HPV, associados ou não à vacina quadrivalente, são os responsáveis pelo desenvolvimento destas lesões e, conseqüentemente, qual seria o custo/benefício da implantação da vacina nonavalente no Brasil. Destaca-se ainda que não se observou uma associação da situação vacinal com infecções endógenas ou sexualmente transmissíveis que são detectáveis pelo exame citopatológico de colo de útero e que demandam tratamento.

Palavras-chave: HPV, câncer, vacina, microbiologia, exame citopatológico

ABSTRACT

Cervical cancer is the third most common cancer in incidence and mortality in women in Brazil. The natural history of cervical cancer initially involves high-risk HPV types infection with progression to pre-cancer and invasive cancer. Vaccination against HPV was implemented in the Federal District in 2013, with the quadrivalent vaccine, which targets, among the high-risk types of HPV, only types 16 and 18, unlike the nonavalent vaccine, which also protects against high-risk types 31, 33, 45, 52 and 58. In Brazil, after the implementation of the vaccine, there was a reduction in the incidence only of HPV types associated with the quadrivalent vaccine and there are no studies showing the impact of HPV vaccination on the development of precancer and cervical cancer. Cervical cancer screening in Brazil is still performed by cytopathological examination, thus, the objective of this study is to compare the frequency of abnormal cervical cytopathological results in eligible for HPV vaccination patients (vaccinated and unvaccinated) in the Federal District. Results of cervical cytology performed in the years 2018 to 2021 of patients born after the year 2000 were included. The vaccination status of the patients was obtained in list made available by the Health Department of the Federal District. A total of 9629 cervical cytology from the population eligible for HPV vaccination were analyzed from 2018 to 2021. Only 48.17% of the exams were from vaccinated patients and most (93.05%) of them received 3 or 2 doses of the vaccine. The most frequent diagnostic categories of abnormal exams in both groups, vaccinated and unvaccinated, was atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) and low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), corresponding to 53.38% and 38.41% of the abnormal exams in unvaccinated and 60.25% and 31.08% in vaccinated. The frequency of abnormal exams was 7.09% and 6.72%, respectively, in unvaccinated and vaccinated patients, being 5.21% lower in exams of vaccinated patients, but this difference was not significant. The frequency of exams for both ASC-US and LSIL diagnostic categories was 6.51% and 6.14%, respectively, in unvaccinated and vaccinated subjects (5.68% lower in vaccinated patients). The frequency of exams of the diagnostic categories for which colposcopy is recommended (ASC-H, HSIL and AGC) was not different between non-vaccinated and vaccinated (0.58% x 0.58%). Regarding the abnormal findings of organisms considered endogenous, supracyttoplasmic bacilli and *Candida sp* were the most frequent and there was no significant difference in frequency between vaccinated and unvaccinated. In terms of abnormal findings in the microbiology suggestive of STIs, presence of *Trichomonas vaginalis* and cytopathic effect by the Herpes virus, no significant difference was observed between vaccinated and unvaccinated. It can therefore be concluded that the initial impact after 9 years of implementation of HPV vaccination is the reduction, in vaccinated women, of the total of altered exams and of exams of both ASC-US and LSIL categories, when analyzed together. The diagnosis of high grade squamous intraepithelial lesion in the cervical cytology of vaccinated patients, highlights the importance of defining which types of HPV, associated or not with the quadrivalent vaccine, are the most common responsible for the development of these lesions and, consequently, what would be the cost/benefit of implementing the nonavalent vaccine in Brazil. There was no association between vaccination status and infections, endogenous or sexually transmitted, that are detectable by cervical cytology and which would require treatment.

Keywords: HPV, cancer, vaccine, microbiology, cytopathological examination.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASC-H	Células escamosas atípicas de significado indeterminado não se podendo afastar lesão de alto grau
ASC-US	Células escamosas atípicas de significado indeterminado
AGC	Células glandulares atípicas de significado indeterminado
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
HPV	Papilomavírus Humano
HSIL	Lesão intraepitelial de alto grau
IARC	Agência internacional para pesquisa de Câncer
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IST	Infecções sexualmente transmissíveis
LSIL	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
mRNA	RNA mensageiro
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
PNI	Programa Nacional de Imunização
SBC	Sociedade Brasileira de Citopatologia
SISCAN	Sistema de Informação do Câncer PNS Pesquisa Nacional de Saúde
VIGITEL	Sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicaspor inquérito telefônico
HIV	Vírus da imunodeficiência humana

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição de casos e mortes para os 10 tipos de câncer mais comuns em 2020. Fonte: adaptado de GLOBOCAN 2020.....	14
Figura 2. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para cada ano de 2020-2022, exceto pele não melanoma, no Brasil (A) e na região Centro-Oeste (B). Adaptado de INCA, 2019	15
Figura 3. Representação espacial das taxas de mortalidade por câncer de colo do útero, ajustadas por idade pela população mundial, por 100.000 mulheres. Brasil e unidades da federação do Brasil, 2020. Fonte: Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2022	15
Figura 4. Taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, ajustada por idade pela população mundial. Brasil e regiões, 1980 a 2020. Fonte: Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2022	16
Figura 5.Representação esquemática da infecção pelo HPV na mucosa cervical e seus diferentes potenciais de lesões intraepiteliais escamosas. Adaptado de (SANJOSE et al., 2018)	17
Figura 6. Estrutura do HPV 16 e proteínas virais. Adaptado de (SANJOSE et al., 2018).	18
Figura 7. Número de exames citopatológicos cérvico-vaginais em mulheres de 25 a 64 anos realizados no SUS, Grandes Regiões (Brasil), 2016 a 2021. Adaptado de INCA, 2021.	20
Figura 8. Proporção de mulheres de 25 a 64 anos que fizeram o exame citopatológico do colo do útero nos últimos três anos, Brasil e regiões. Adaptado IBGE, 2021	21
Figura 9. (A) ASC-US, (B) ASC-H, (C) HSIL, (D) LSIL e (E) Adenocarcinoma in situ. Adaptado de (BETHESDA, 2014)	22
Figura 10. Flora sugestiva de vaginose bacteriana. Adaptado (BETHESDA, 2014)	24
Figura 11. <i>Trichomonas vaginalis</i> . Adaptado (BETHESDA, 2014).....	25
Figura 12.Espécies de <i>Candida spp</i> . Adaptado (BETHESDA, 2014).....	26
Figura 13. Alterações celulares consistentes com vírus herpes simplex. Adaptado (BETHESDA, 2014).....	27
Figura 14. Bactérias morfologicamente consistentes com <i>Actinomyces spp</i> . Adaptado (BETHESDA, 2014).....	28
Figura 15.Fluxograma de análise de dados	33
Figura 16. Distribuição da população elegível para vacinação contra HPV quanto à situação vacinal	34
Figura 17. Distribuição das pacientes vacinadas contra HPV quanto ao número de doses aplicadas	35
Figura 18. Comparação das médias das idades de pacientes não vacinadas e vacinadas	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação do HPV pelo risco oncogênico e doença associada. Adaptado de (SANJOSE et al., 2018)	17
Tabela 2. Resumo de recomendações para conduta inicial frente aos resultados alterados de exames citopatológicos. Adaptado de (INCA, 2016).....	23
Tabela 3. Diferenças na frequência das categorias diagnósticas em exames citopatológicos de colo de útero alterados realizados de 2018 a 2021 em pacientes da população elegível para vacinação contra HPV	36
Tabela 4. Frequência achados na microbiologia de exames citopatológicos de colo de útero realizados de 2018 a 2021 em pacientes da população elegível para vacinação contra HPV.	38
Tabela 5. Frequência de achados na microbiologia de exames citopatológicos de colo de útero alterados e negativos realizados de 2018 a 2021 em pacientes da população elegível para vacinação contra HPV.....	40
Tabela 6. Frequência de achados anormais na microbiologia de exames citopatológicos de colo de útero alterados e negativos realizados de 2018 a 2021 em pacientes da população elegível para vacinação contra HPV	41
Tabela 7. Frequência de achados anormais na microbiologia de exames citopatológicos de colo de útero com resultado ASCUS e negativos realizados de 2018 a 2021 em pacientes da população elegível para vacinação contra HPV	41

Sumário

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Câncer de colo de útero	14
1.1.1 Incidência e mortalidade.....	14
1.1.2 História natural do câncer de colo de útero.....	16
1.1.3 Rastreamento do câncer de colo de útero.....	18
1.1.3.1 Exame citopatológico de colo de útero.....	19
1.1.3.1.1 Alterações no exame citopatológico.....	21
1.1.3.1.2 Microbiologia.....	23
1.2 Vacinação contra HPV	28
2. JUSTIFICATIVA	30
3. OBJETIVOS	31
3.1 Objetivo Geral	31
3.2 Objetivos Específicos	31
4. METODOLOGIA.....	32
5. RESULTADOS	34
5.1 Pacientes da população elegível para vacinação contra HPV e que realizaram exame citopatológico de colo de útero nos anos 2018 a 2021.....	34
5.2 Exames citopatológicos de colo de útero alterados na população elegível para vacinação contra HPV e realizados nos anos 2018 a 2021	35
5.3 Microbiologia em exames citopatológicos de colo de útero da população elegível para vacinação contra HPV	37
5.4 Microbiologia em exames citopatológicos de colo de útero negativos para malignidade e alterados na população elegível para vacinação contra HPV	39
6. DISCUSSÃO	42
7. CONCLUSÕES	47
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48
9. ANEXOS	52

1. INTRODUÇÃO

1.1 Câncer de colo de útero

1.1.1 Incidência e mortalidade

O câncer de colo de útero continua sendo um grande problema de saúde pública. Em 2020, o câncer de colo de útero foi o quarto câncer mais frequente em incidência e em mortalidade em mulheres no mundo, correspondendo a 6,5% dos 9,2 milhões de casos novos e a 7,7% das 4,4 milhões de mortes por câncer (SUNG et al., 2021). **Figura 1.**

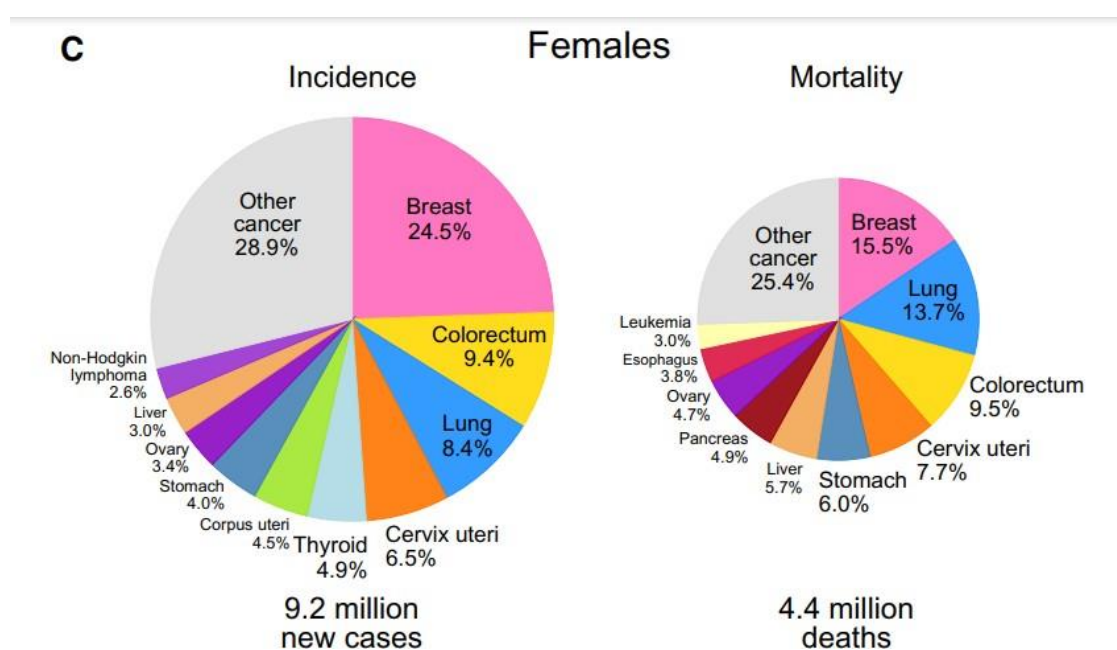


Figura 1. Distribuição de casos e mortes para os 10 tipos de câncer mais comuns em 2020. Fonte: adaptado de GLOBOCAN 2020

No Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, o número de casos de câncer de colo de útero foi de 16.590, com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de câncer pele não melanoma, o câncer do colo do útero foi o terceiro mais frequente em mulheres correspondendo a 7,4% do total de casos de câncer sendo superado apenas pelos cânceres de mama (29,7%) e cólon e reto (9,2%). Na região Centro- oeste, assim como nas regiões Norte e Nordeste, o câncer de colo de útero foi o segundo mais incidente (9,3%) com número de casos esperado de 1320 e risco estimado acima do nacional (15,92/100 mil), sendo superado apenas pelo câncer de mama (26,3%). No Distrito Federal, o câncer de colo de útero foi o segundo mais incidente, mas com risco estimado abaixo do nacional (15,01 /100 mil)(BRASIL, 2019). **Figura 2.**

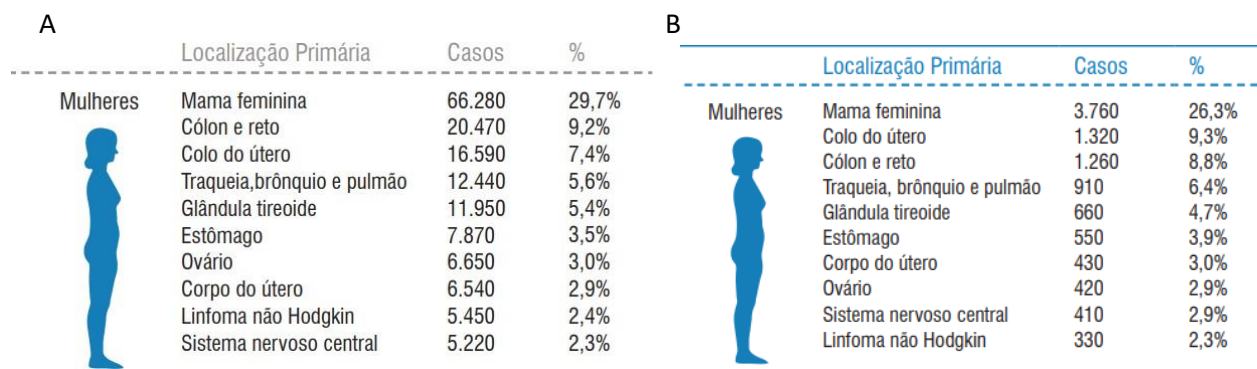


Figura 2. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para cada ano de 2020-2022, exceto pele não melanoma, no Brasil (A) e na região Centro-Oeste (B). Adaptado de INCA, 2019.

Na mortalidade proporcional por câncer em mulheres, em 2020, os óbitos por câncer de colo do útero ocuparam o terceiro lugar no país (6,1%) e no Centro-Oeste (7,6%). A taxa de mortalidade por câncer do colo do útero em 2020, ajustada pela população mundial, foi de 4,60 e 5,25 óbitos/100 mil mulheres, respectivamente, no Brasil e no Centro-Oeste, região em que houve, de 1980 a 2020, uma redução na taxa de mortalidade por câncer do colo do útero (BRASIL, 2022). **Figuras 3 e 4.**

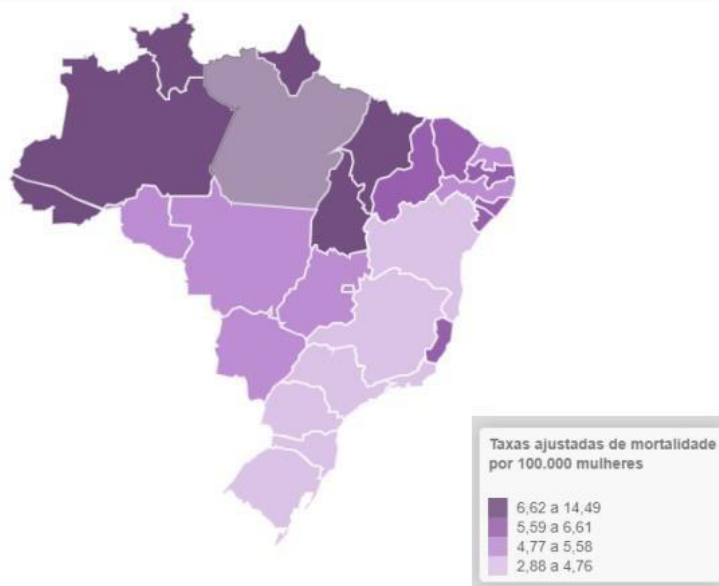


Figura 3. Representação espacial das taxas de mortalidade por câncer de colo do útero, ajustadas por idade pela população mundial, por 100.000 mulheres. Brasil e unidades da federação do Brasil, 2020. Fonte: Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2022

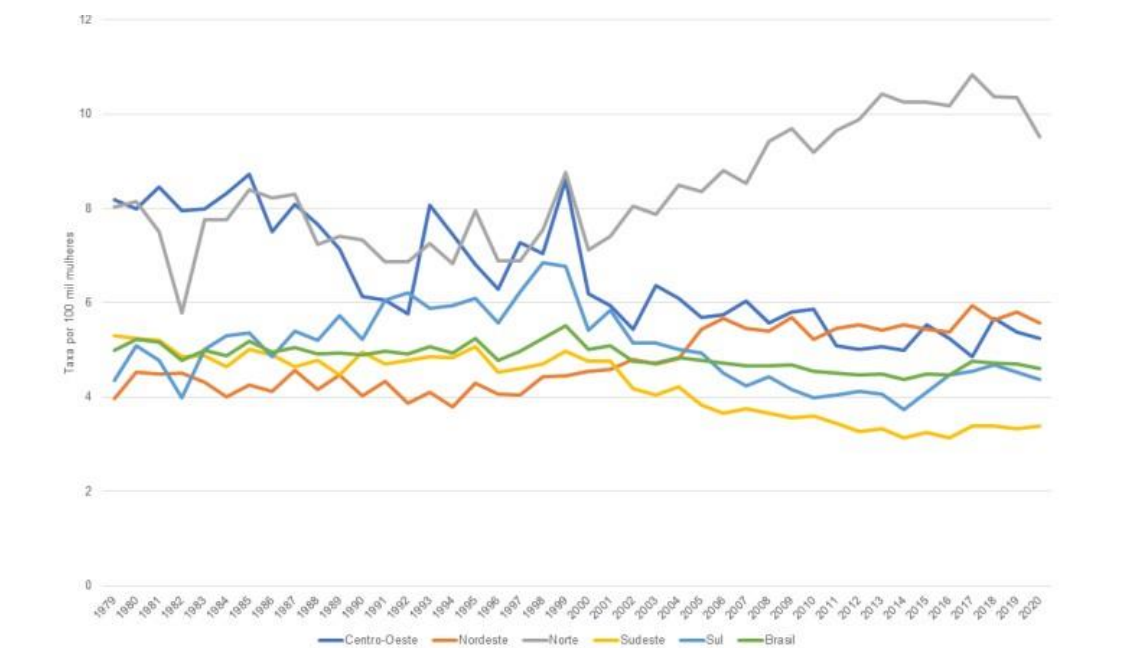


Figura 4. Taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, ajustada por idade pela população mundial. Brasil e regiões, 1980 a 2020. Fonte: Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2022

As maiores taxas de incidência e mortalidade do câncer de colo de útero são geralmente observadas em países com os valores mais baixos do índice de Desenvolvimento Humano e, conseqüentemente, menor eficácia na vacinação contra o papilomavírus humano (HPV), rastreamento e tratamento do câncer do colo do útero (ARBYN et al., 2020). No Brasil, em municípios com menor índice de desenvolvimento humano, a maioria dos valores dos indicadores de qualidade do rastreamento com exame citopatológico de colo de útero estão abaixo das recomendações do Instituto Nacional do câncer (INCA) (COSTA et al., 2020).

1.1.2 História natural do câncer de colo de útero

A história natural do câncer do colo do útero envolve inicialmente a infecção por HPV com progressão para pré-câncer e câncer invasivo (SANJOSE et al., 2018) **Figura 5.**

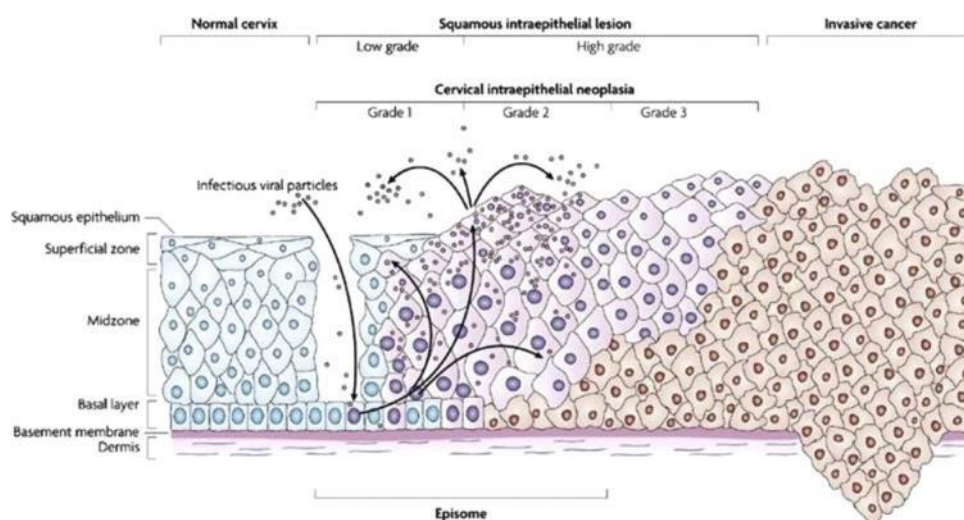


Figura 5. Representação esquemática da infecção pelo HPV na mucosa cervical e seus diferentes potenciais de lesões intraepiteliais escamosas. Adaptado de (SANJOSE et al., 2018).

A Infecção por HPV é muito comum e a progressão para pré-câncer depende do tipo e persistência do HPV. Os tipos de HPV são classificados pela Agência internacional para pesquisa de Câncer (IARC) quanto ao potencial oncogênico. Os tipos de HPV, que são considerados de alto risco ou oncogênicos, são os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 (SANJOSE et al., 2018) . **Tabela 1.**

Tabela 1. Classificação do HPV pelo risco oncogênico e doença associada. Adaptado de (SANJOSE et al., 2018).

Human papillomavirus	Genotypes	Associated disease
High risk or oncogenic	HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cervical, anal, vaginal, vulvar, penile, and oropharyngeal cancer and associated precursor lesions
Low-risk types	HPV 6, 11	Genital warts, recurrent respiratory papillomatosis
Probable carcinogenic	HPV 68	Cervical cancer
Possible carcinogenic	HPV 5, 8	Squamous cell carcinoma of the skin in patients affected by epidermodysplasia verruciformis
Possible carcinogenic	HPV 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, and 97	Uncertain

O HPV, independentemente do tipo, possui um genoma DNA dupla fita estruturado em três regiões principais: região precoce, formada pelos genes (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) responsáveis pela replicação viral e transformação celular; região tardia, que codifica as proteínas de capsídeo L1 e L2; e região de controle, não codificante, que regula a replicação e transcrição gênica (SANJOSE et al., 2018). **Figura 6.**

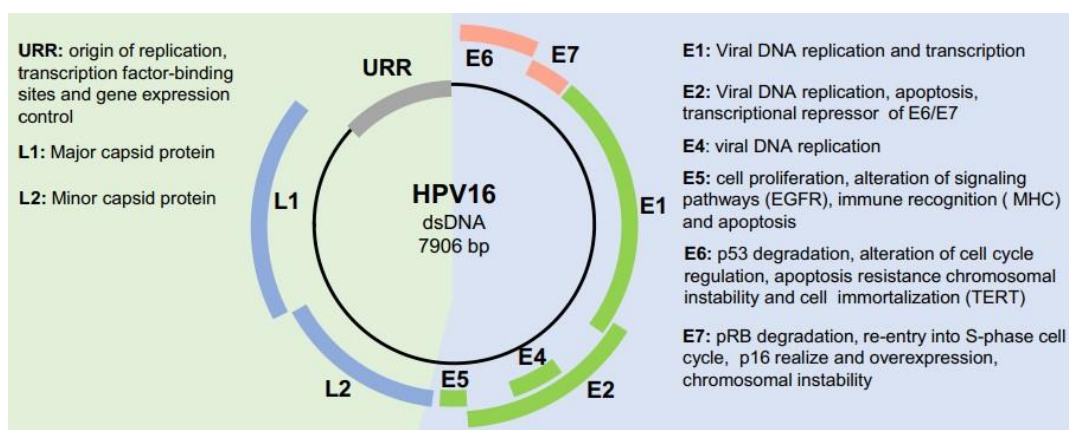


Figura 6. Estrutura do HPV 16 e proteínas virais. Adaptado de (SANJOSE et al., 2018).

O ciclo de vida do HPV se inicia com a infecção da camada basal do epitélio comprometido com micro lesões. Após a diferenciação celular do epitélio, o genoma viral do HPV é replicado e as proteínas de capsídeo são expressas, havendo a formação de novos virions que são liberados na superfície epitelial (MCBRIDE, 2017).

A persistência do HPV está associada a não eliminação do vírus pelo sistema imunológico do hospedeiro (MOSCICKI et al. 2012). O mecanismo utilizado para evitar o reconhecimento do vírus pelas células de defesa da resposta imune inata é pela baixa quantidade de expressão gênica no início da infecção e o fato não gerarem um processo inflamatório, por ser uma infecção intraepitelial e não causar lise celular (FELLER et al., 2009).

O processo carcinogênico é atribuído à atividade das proteínas E6 e E7, que inibem os genes supressores tumorais p53 e pRB. E6 possui também a capacidade de ativar a telomerase, causando alteração no ciclo celular, e desregular vias envolvidas na resposta do sistema imunológico. E7 aumenta a instabilidade genômica e promove o acúmulo de anormalidades cromossômicas. A integração do HPV na sequência genômica do hospedeiro também é uma forma de conduzir o processo carcinogênico (SANJOSE et al., 2018).

Mesmo aquelas infecções causadas por tipos de HPV carcinogênicos (alto risco para malignidade) geralmente não evoluem para câncer sendo a maioria indetectável em 2 a 3 anos. A maioria das lesões de pré-câncer regride com o tempo e apenas uma proporção muito pequena evolui para câncer invasivo, quando as células HPV-positivas cruzam a membrana basal (MOSCICKI et al., 2004).

1.1.3. Rastreamento do câncer de colo de útero

Os exames atualmente disponíveis para rastreamento do câncer do colo do útero detectam as lesões em diferentes estágios do processo de carcinogênese. Os testes moleculares são usados para detecção de HPV (DNA ou mRNA) imediatamente após infecção e o exame

citopatológico de colo de útero permite a identificação de células que podem ficar alteradas após a infecção viral (OUVARD et al., 2021).

O exame citopatológico, independentemente do método de preparo (convencional ou em meio líquido), reduz a incidência e a mortalidade do câncer de colo de útero. A vantagem da citologia em meio líquido é o menor número de exames insatisfatórios e a possibilidade de uso da amostra para o teste de detecção do HPV. Em comparação com a citologia, os testes para detecção do HPV são mais sensíveis para o diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical grau 2 ou lesão mais grave. O risco de lesão intraepitelial de alto grau ou mais grave no período de 3 a 10 anos é menor após um teste de detecção de HPV negativo do que após um exame citopatológico negativo (OUVARD et al., 2021). As recomendações atuais da Organização Mundial da Saúde (OMS), da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) e da American Cancer Society (ACS) é de uso de teste de DNA-HPV como teste primário para rastreamento do câncer de colo (FONTHAM, 2020; WHO, 2021).

1.1.3.1. Exame citopatológico de colo de útero

No sistema público do Brasil, o exame citopatológico é o método de rastreamento do câncer do colo do útero, indicado para a população alvo de 25 a 64 anos, uma vez a cada três anos, após dois exames anuais consecutivos normais (BRASIL, 2016; BRASIL, 2021).

No período de 2016 a 2021, observa-se uma oferta estável de exames citopatológicos do colo do útero no Sistema Único de Saúde (SUS). A queda na realização de exames no ano de 2020 foi em consequência da pandemia de covid-19. **Figura 7.**

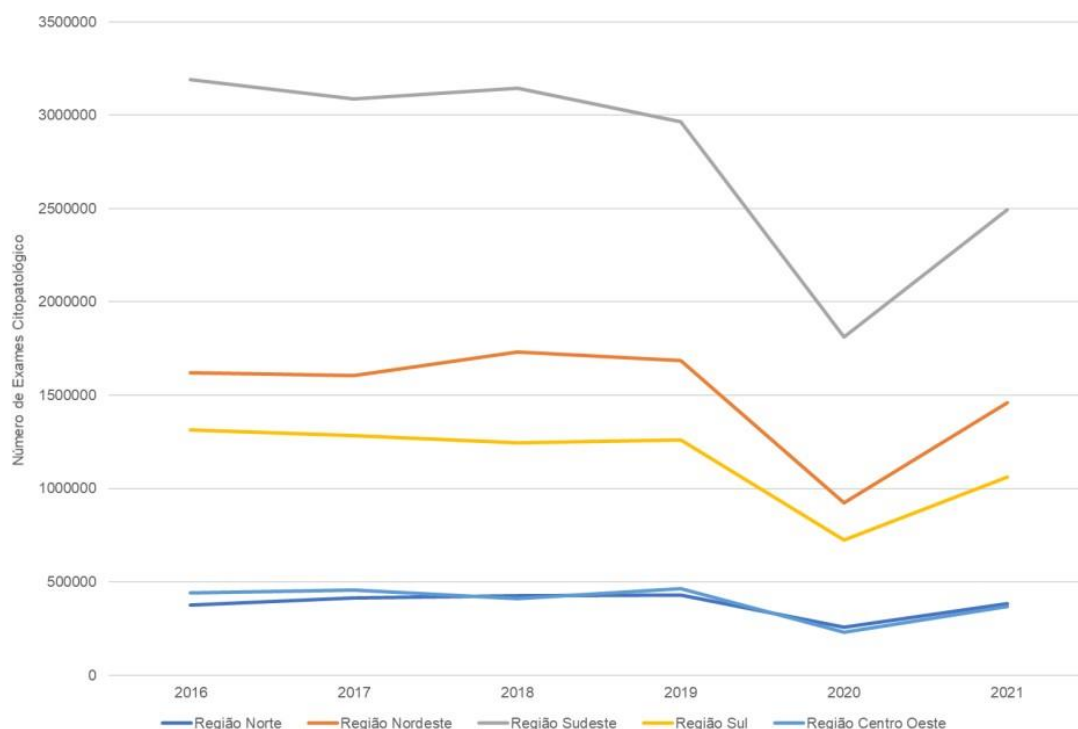


Figura 7. Número de exames citopatológicos cervico-vaginais em mulheres de 25 a 64 anos realizados no SUS, Grandes Regiões (Brasil), 2016 a 2021. Adaptado de INCA, 2021.

A cobertura do rastreamento no Brasil, ou seja, o quanto essa ação alcança todas as mulheres na faixa etária e periodicidade recomendadas, pode ser estimada por pesquisas nacionais, como a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), baseada em amostra representativa de todo o país, e o Vigitel Brasil, inquérito telefônico anual restrito às capitais e ao Distrito Federal. Ambas contemplam a população feminina brasileira e não apenas as usuárias do SUS. Os dados da PNS (BRASIL b, 2021) expressam uma maior diversidade regional, por abranger todos os estados e não apenas as capitais, além de não ser restrita a quem tem acesso a uma linha telefônica fixa. Em 2019, a cobertura do exame citopatológico do colo do útero no Brasil foi de 81,3%, porcentagem maior que na PNS 2013, que foi de 78,7%. Na região Centro-Oeste e no DF, as coberturas foram abaixo da nacional 78,8% e 79,6%, respectivamente (BRASIL b, 2021).

Figura 8.

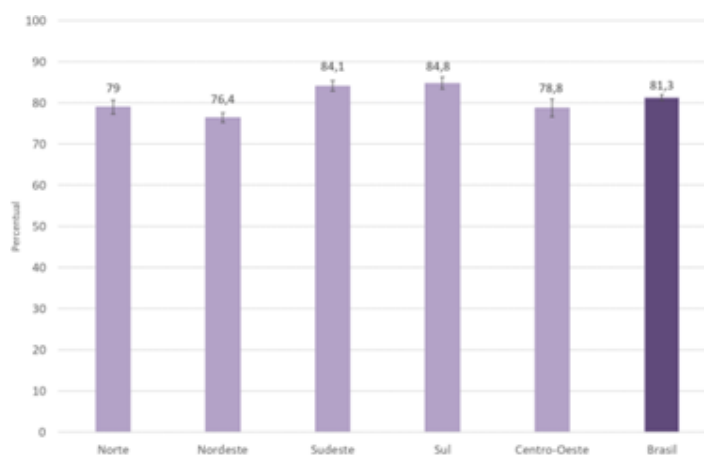


Figura 8. Proporção de mulheres de 25 a 64 anos que fizeram o exame citopatológico do colo do útero nos últimos três anos, Brasil e regiões. Adaptado IBGE, 2021

1.1.3.1.1 Alterações no exame citopatológico

A nomenclatura utilizada em laudos citopatológicos de colo de útero passou por várias modificações ao longo dos anos desde a classificação proposta em 1943 por Georde Papanicolaou. A última atualização da nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos de colo de útero proposta pela Sociedade Brasileira de Patologia contempla a nomenclatura do

Sistema Bethesda revisada em 2014 e utilizada mundialmente (BRASIL, 2020; SALOMON et al, 2015).

As alterações/anormalidades são divididas em anormalidades em células epiteliais e outras neoplasias, sendo as epiteliais classificadas em escamosas e glandulares e quanto ao grau da lesão de acordo com os critérios estabelecidos pelo Sistema Bethesda. **Figura 9.**

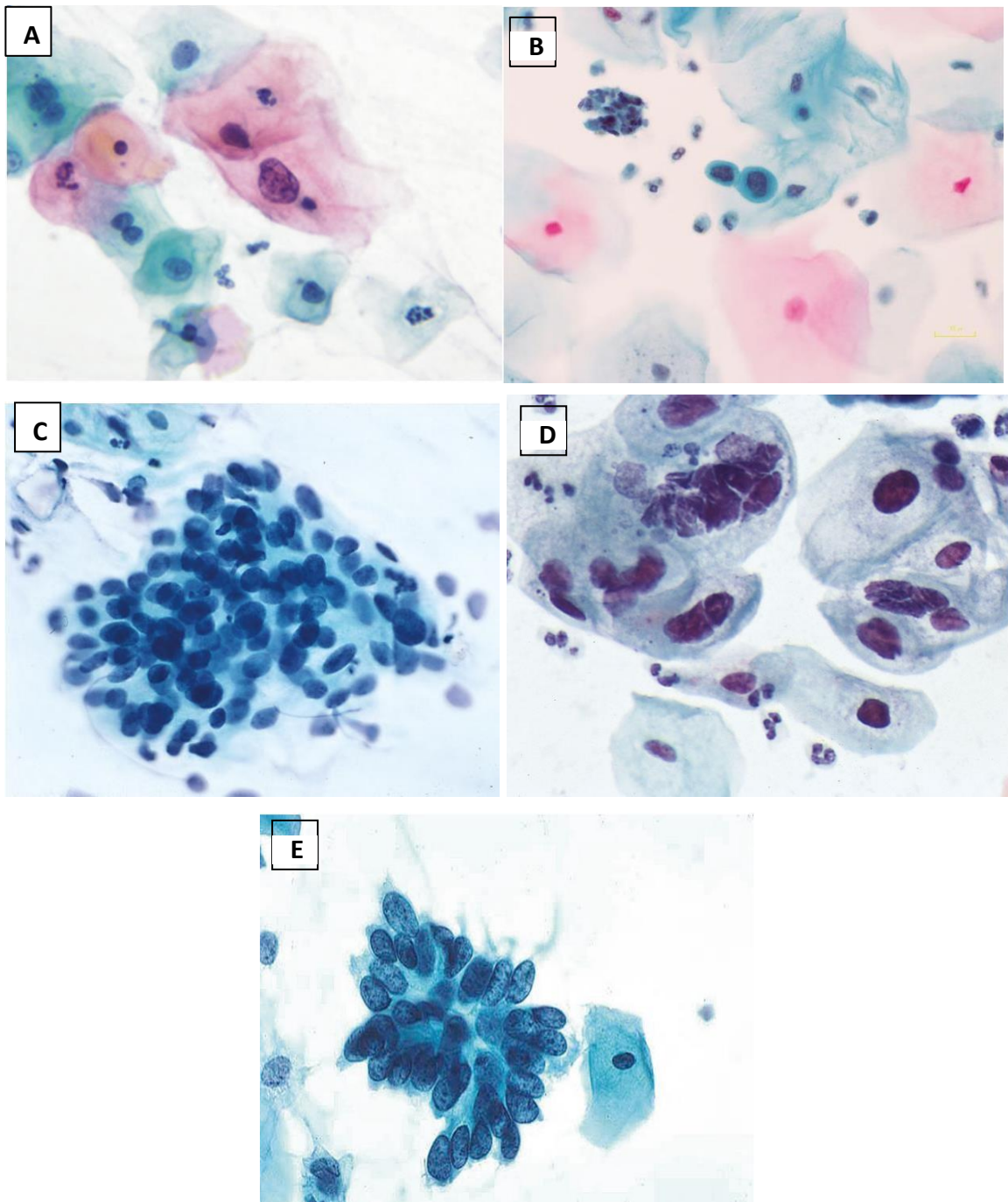


Figura 9. (A) ASC-US, (B) ASC-H, (C) HSIL, (D) LSIL e (E) Adenocarcinoma in situ. Adaptado de(BETHESDA, 2014).

O resultado no exame citopatológico de colo do útero, a idade da paciente e condições especiais (gestantes, mulheres na pós-menopausa, hysterectomizadas, mulheres sem história de atividade sexual e imunossuprimidas) definem a conduta que, no Brasil, é estabelecida pelas diretrizes brasileiras para rastreamento do câncer de colo de útero. **Tabela 2.**

Tabela 2. Resumo de recomendações para conduta inicial frente aos resultados alterados de exames citopatológicos. Adaptado de (INCA,2016)

Diagnóstico citopatológico		Faixa etária	Conduta inicial
Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS)	Possivelmente não neoplásicas (ASC-US)	< 25 anos	Repetir em 3 anos
		Entre 25 e 29 anos	Repetir a citologia em 12 meses
		≥ 30 anos	Repetir a citologia em 6 meses
	Não se podendo afastar lesão de alto grau (ASC-H)		Encaminhar para colposcopia
Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC)	Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau		Encaminhar para colposcopia
Células atípicas de origem indefinida (AOI)	Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau		Encaminhar para colposcopia
Lesão de Baixo Grau (LSIL)		< 25 anos	Repetir em 3 anos
		≥ 25 anos	Repetir a citologia em 6 meses
Lesão de Alto Grau (HSIL)			Encaminhar para colposcopia
Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão			Encaminhar para colposcopia
Carcinoma escamoso invasor			Encaminhar para colposcopia
Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS) ou invasor			Encaminhar para colposcopia

1.1.3.1.2. Microbiologia

Apesar do exame citopatológico de colo de útero ser um método para rastreamento do câncer de colo, outras alterações não neoplásicas e a presença de microorganismos podem detectadas neste exame. Dentre eles estão os *Lactobacillus sp*, que são bactérias gram-positivas anaeróbicas facultativas em forma de bastonete que constituem um dos principais componentes da flora vaginal normal. Os achados anormais mais frequentes na microbiologia são: bacilos supracitoplasmáticos (sugestivos de *Gardnerella / Mobiluncus sp*), outros bacilos, Cocos, *Candida sp.*, *Trichomonas vaginalis*, *Actinomyces sp.*, e efeito

citopático compatível com vírus do grupo herpes (BRASIL, 2013).

As infecções causadas por esses patógenos podem ser divididas em infecções endógenas que são as causadas por *Gardnerella / Mobiluncus spp*, *Candida sp*, *Actinomyces sp.*; e infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) como as infecções causadas por *Trichomonas vaginalis* e pelo Herpes simplex (BRASIL, 2022).

Os bacilos supracitoplasmáticos encontrados na citologia são sugestivos de *Gardnerella vaginalis* e *Mobiluncus spp*, os agentes patológicos predominantes da Vaginose bacteriana (VAN DE WIJGERT et al.,2014). A vaginose bacteriana é a desordem mais frequente entre as mulheres, causa corrimento com odor fétido, aumenta o risco de aquisição de IST (incluindo o HPV e HIV), e pode trazer complicações às cirurgias ginecológicas e à gravidez (RAFONNE et al., 2021).**Figura 10.**

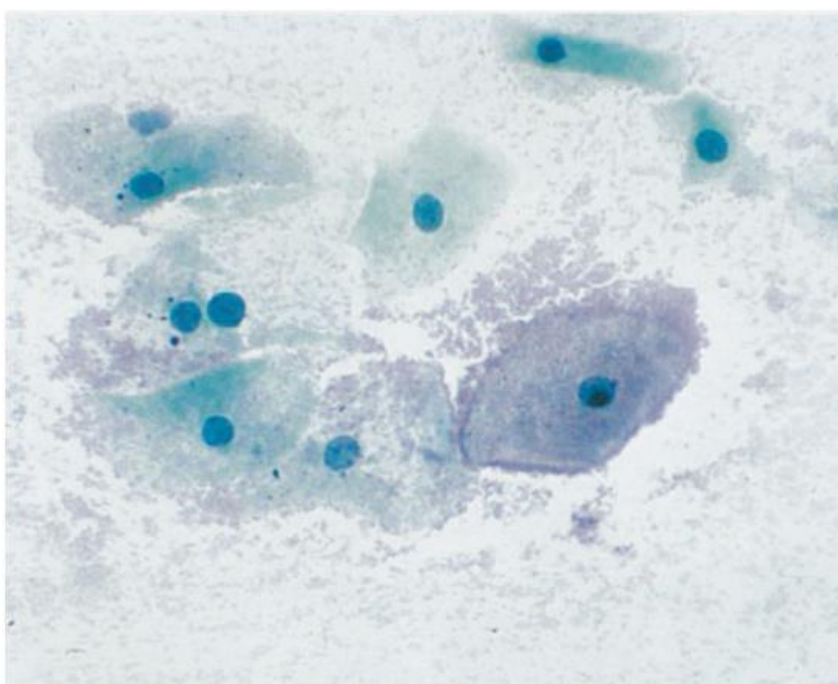


Figura 10. Flora sugestiva de vaginose bacteriana Adaptado (BETHESDA, 2014).

Trichomonas vaginalis é um protozoário flagelado anaeróbio facultativo, desenvolvido no trato genital humano (YANG, 2018). Na sua citologia é possível ver grânulos citoplasmáticos eosinofílicos, flagelos, apresenta-se em forma de pêra, oval ou redondo. É o agente causador da tricomoníase uma das principais infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) não virais em todo o mundo. Os sintomas que podem aparecer são inflamação e irritação, corrimento, odor fétido (PETRIN, 1998). Na maioria dos casos a infecção fica assintomática, porém quando complicada pode ser associada a doença inflamatória pélvica atípica, infertilidade, parto prematuro e bebês com baixo peso ao nascer (BRASIL, 2020).**Figura 11.**

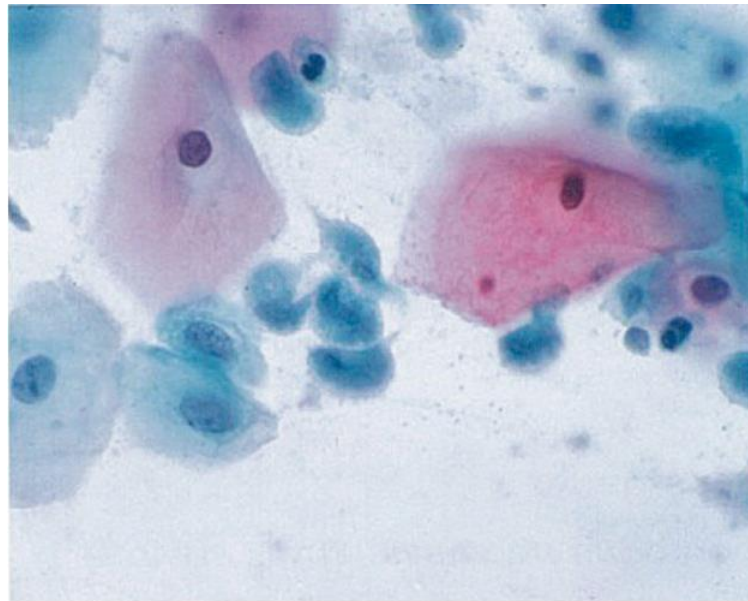


Figura 11. *Trichomonas vaginalis*. Adaptado (BETHESDA, 2014).

Candida spp são espécies de leveduras, fungos unicelulares, que possuem o potencial de colonizar o sistema reprodutor feminino. No exame citopatológico apresentam-se como pseudo hifas, são eosinofílicas e marrom acinzentadas na coloração de Papanicolaou. A *Candida albicans* é o agente etiológico de cerca de 85 a 95% dos casos de candidíase vulvovaginal (EGAN et al., 2000). Durante a vida reprodutiva, pelo menos um episódio de candidíase vulvovaginal é relatado em até 75 % das mulheres, e afeta até uma em cada duas mulheres durante sua vida (BLOSTEN et al., 2017; SOBEL et al. 1997). Os sintomas clínicos incluem prurido, ardência, corrimento geralmente grumoso, sem odor, dor durante relação sexual e disúria. Existem fatores que predis põem o seu aparecimento como: gravidez, obesidade, diabetes mellitus (descompensado), uso de corticoides e de antibióticos (BRASIL, 2020). Apesar de não estar associada a casos de mortalidade afeta negativamente a qualidade de vida, a saúde mental e a atividade sexual de várias mulheres em todo o mundo.

Figura 12.

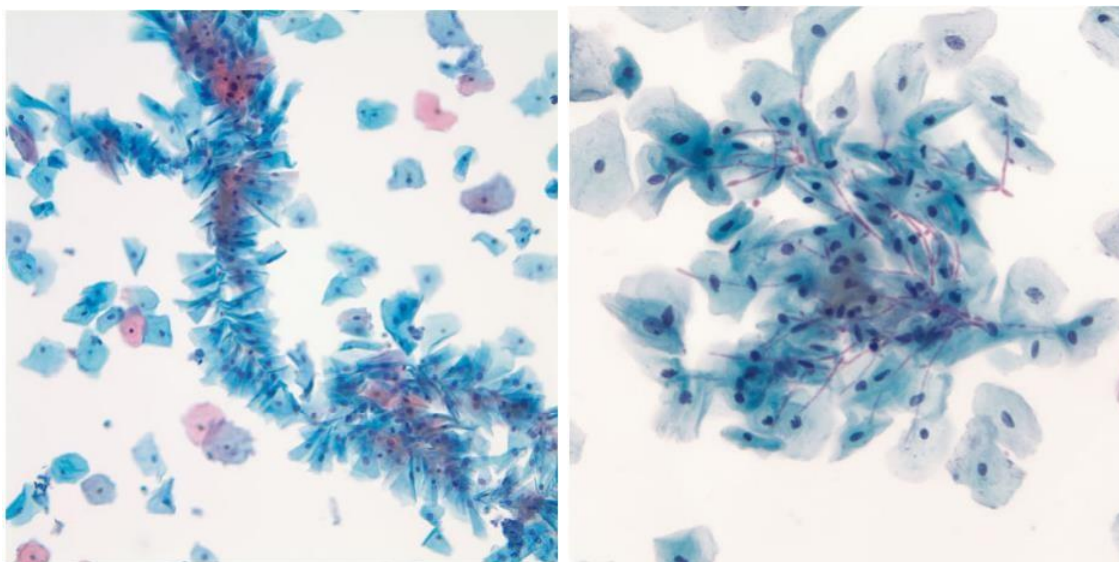


Figura 12. Espécies de *Candida spp*. Adaptado (BETHESDA, 2014).

O efeito citopático compatível com vírus do grupo herpes é caracterizado na citologia pela presença de células multinucleadas mostrando moldagem nuclear, marginação da cromatina e núcleos em vidro fosco claro (BRASIL, 2013). A infecção pelo vírus do herpes simples, conhecida como herpes, pode ocorrer pelos dois tipos do vírus HSV- 1 e HSV -2. O HSV-1 é transmitido principalmente por contato oral-oral e causa infecção na boca ou ao redor dela (herpes oral), mas também pode causar herpes genital. O HSV-2 é transmitido sexualmente e causa herpes genital,

afetando cerca de 491 milhões de pessoas com idade entre 15 e 49 anos em todo o mundo (RECHENCHOSKI et al., 2017). O herpes genital na maioria dos casos é assintomático ou apresenta uma infecção primária seguida de um período de latência, com novas reações após algum período (OMAROVA et al., 2022). As manifestações clínicas caracterizadas por bolhas ou úlceras genitais ou anais, podendo incluir febre, dores no corpo e linfadenomegalia em casos graves. A infecção é para toda a vida, não apresentando cura, realiza-se apenas o tratamento sintomático (PENELLO et al., 2010). **Figura 13.**

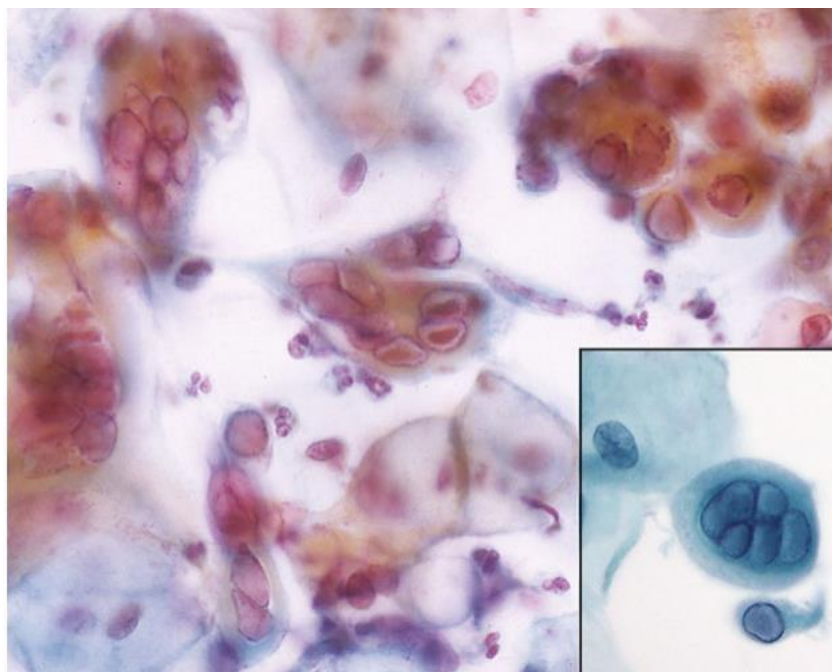


Figura 13. Alterações celulares consistentes com infecção por vírus herpes simplex. Adaptado (BETHESDA, 2014).

Actinomyces spp são bactérias anaeróbias, Gram-positivas que normalmente colonizam a boca humana e os tratos digestivo e genital (VALOUR, 2014). Na citologia cervical formam aglomerados emaranhados de organismos filamentosos, muitas vezes com ramificação em ângulo agudo, são reconhecíveis como aglomerados de “bola de algodão”. Existe uma associação entre a presença de *Actinomyces sp* e a utilização do dispositivo anticoncepcional intrauterino (DIU), um estudo de 20 anos no Japão com 122 mulheres com actinomicose pélvica revelou que 90,7% delas eram usuárias de DIU (CHATWANI, 1994). A detecção de *Actinomyces sp* em amostras de citologia cervical, juntamente com a evidência clínica de infecção pélvica, pode ajudar a alertar os médicos para a possibilidade de uma infecção actinomicótica significativa. **Figura 14.**

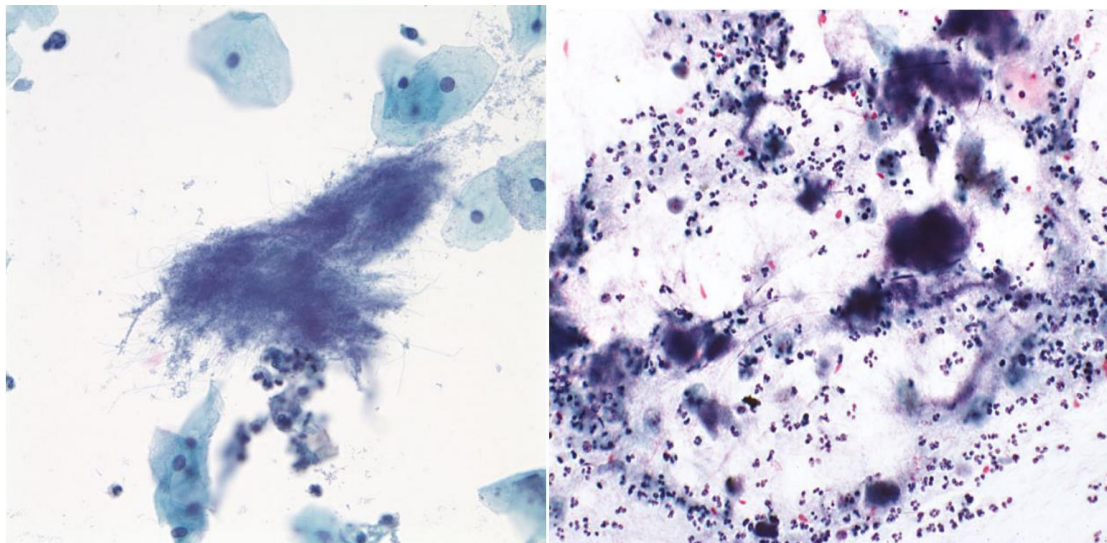


Figura 14.Bactérias morfológicamente consistentes com *Actinomyces spp.* Adaptado (BETHESDA,2014).

1.2 VACINAÇÃO CONTRA HPV

As vacinas disponíveis contra o HPV em uso em todo o mundo incluem uma vacina bivalente (Cervarix™, GSK, Bélgica) com proteção contra os tipos de HPV 16 e 18; uma vacina quadrivalente (Gardasil®4, Merck, EUA) protegendo contra os tipos de HPV 6,11,16 e 18; e uma vacina nonavalente (Gardasil®9, Merck, EUA) protegendo contra HPV tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 (MO et al., 2022).

O desenvolvimento dessas vacinas foi baseado em partículas semelhantes às partículas virais (VLP), produzidas por tecnologia de DNA recombinante, em que essas partículas são reconhecidas pelo hospedeiro como agente estranho, desencadeando uma resposta imunológica, com a produção de anticorpos neutralizantes pelo hospedeiro. Não possuem o genoma viral e conseqüentemente não produzem uma resposta infecciosa ou cancerígena. A VLP utilizada é proteína de capsídeo L1, específica para cada tipo de HPV e responsável pela ligação entre o vírus e a membrana basal do hospedeiro (MO et al., 2022).

A vacina quadrivalente está disponível desde 2006 para prevenção da infecção pelo HPV nos Estados Unidos. Apresenta um índice de prevenção de 98% para neoplasia intraepitelial cervical grau 2 e 3, adenocarcinoma in situ, ou câncer de colo de útero associados ao HPV-16 ou HPV-18 e 90% dos condilomas associados ao HPV 6/11(CHENG, 2020; FUTURE II, 2007).

A vacina bivalente foi aprovada na Europa em 2007 e em 2009 nos Estados Unidos. Não tem proteção contra lesões como o condiloma acuminado. Apresenta uma taxa de proteção de 98,1% contra lesões do tipo NIC2 ou mais grave (NIC2+) relacionadas ao HPV16/18 (PAAVONEN, 2009).

A Gardasil 9 foi implementada nos Estados Unidos em 2015. Abrange os genótipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 53 e 58 e pode prevenir 90% dos cânceres cervicais (CHENG et al., 2020). A eficácia da vacina nonavalente é de 96,7% para lesões NIC2+ causadas por 31, 33, 45, 52 and 58 e tem efeito protetor similar ao da quadrivalente contra os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 (JOURA et al, 2015).

No Brasil, o Ministério da Saúde implementou no calendário vacinal a vacina quadrivalente (Gardasil) para o HPV, em 2014, para meninas e em 2017, para meninos. Devem ser tomadas duas doses, com intervalo de seis meses. Grupos especiais, como pessoas com imunodeficiência causada pelo HIV, transplantados de órgãos sólidos ou medula óssea e pacientes portadores de cânceres, a vacina é indicada até 45 anos de idade (INCA, 2022). Atualmente o grupo etário alvo da vacina são meninas e meninos com idade de 9 a 14 anos.

Os efeitos da vacinação podem ser avaliados pela eficácia ou pelo impacto da vacina na sociedade de uma forma direta ou indireta. Um dado de associação entre a vacinação contra o HPV com taxas mais altas de rastreamento do câncer do colo do útero foi demonstrado por Paddy et al, 2022 , em que indivíduos que receberam 2 ou mais doses de vacinas contra o HPV foram mais propensos a serem rastreados para câncer do colo do útero.

Com a vacinação surgiram preocupações de que a vacina contra o HPV possa levar a mudança dos jovens na saúde sexual e em comportamentos de risco. Porém esse assunto ainda é controverso, alguns estudos demonstraram que os jovens apresentaram práticas de saúde sexual mais seguras ou não mudaram significativamente.

2. JUSTIFICATIVA

Após 9 anos da implantação da vacinação contra o HPV no Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde no Brasil, o impacto da vacinação deve ser avaliado por testes moleculares para detecção de HPV e por exames citopatológicos e histopatológicos de colo de útero, principalmente em crianças e adolescentes que foram elegíveis para o uso da vacina.

O impacto da vacinação contra HPV depende de vários fatores, dentre eles a disponibilidade da vacina nos serviços públicos, o tipo de vacina (bivalente, quadrivalente ou nonavalente) aplicado, a cobertura vacinal e a frequência dos diferentes de HPV na população estudada.

Com a introdução da vacinação contra HPV, surgiram ainda questionamentos sobre a possibilidade de mudança de comportamento sexual das pacientes as quais poderiam manifestar um comportamento sexual de risco por se sentirem protegidas contra a infecção pelo HPV (OGILVIE et al., 2018; COLES et al., 2015; MADHVHAN et al., 2016). Por exemplo, o não uso do preservativo associado a práticas sexuais com múltiplos parceiros resultaria em aumento de infecção por tipos de HPV não protegidos pela vacina quadrivalente e por outros agentes de IST, tais como *Chlamydia trachomatis*, *Neissera gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, herpesvírus, incluindo infecções mais graves causadas pelo HIV e vírus da hepatite B. Algumas dessas infecções consideradas ISTs e outras infecções consideradas endógenas, por exemplo, por *Candida sp* e *Gardnerella vaginalis*, por sua vez, podem provocar inflamação intensa com ulceração da mucosa e assim aumentar o risco para infecção pelo próprio HPV e desenvolvimento de lesão intraepitelial (GILLET et al., 2012; LIN et al. 2021; YANG et al., 2020). Dessa forma, são necessários estudos mostrando também possíveis diferenças na frequência destas infecções em pacientes vacinadas e não vacinadas contra HPV.

O exame citopatológico de colo de útero além de permitir o diagnóstico de câncer e pré-câncer de colo de útero e do efeito citopático pelo HPV, possibilita a identificação de infecções do tipo candidíase, tricomoníase, além de vaginose bacteriana e efeito citopático de herpes. Apesar de o exame citopatológico de colo de útero não ser considerado um exame de sensibilidade e especificidade elevadas para o diagnóstico destas infecções, é amplamente utilizado no SUS que ainda não disponibiliza de testes moleculares para detecção dos microorganismos causadores destas infecções devido aos custos mais elevados destes métodos diagnósticos.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Comparar os resultados do exame citopatológico de colo de útero em pacientes vacinadas e não vacinadas da população elegível para vacinação contra HPV.

3.2 Objetivos Específicos

Avaliar em exame citopatológico de pacientes vacinadas e não vacinadas contra HPV:

- Frequência de exames alterados
- Frequência de microbiologia anormal: Bacilos supracitoplasmáticos (sugestivos de *Gardnerella/Mobiluncus*), *Candida spp*, *Trichomonas vaginalis*, *Actinomyces sp* e efeito citopático compatível com vírus do grupo Herpes; cocos e outros bacilos.
- Associação entre exames alterados e microbiologia anormal

4. METODOLOGIA

Tipo de estudo

Trata-se de estudo observacional e transversal com busca de exames citopatológicos de colo de útero em planilhas de registro de entrada de exames do Núcleo de Citopatologia da Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Bem como busca de resultados de exames citopatológicos de colo de útero no Sistema de Informação do Câncer (SISCAN).

Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS, CAAE: 95272718.8.0000.5553 e da FM/UNB, CAAE ((05817119.2.0000.5558).

Crítérios de Inclusão

Foram incluídos resultados de exames citopatológicos de colo de útero da população alvo do estudo e que foram realizados pelo Núcleo de Citopatologia da SES-DF nos anos 2018 a 2021. A população alvo compreendeu pacientes elegíveis para vacinação contra HPV no Distrito Federal desde o início das campanhas em 2013. Portanto, foram incluídas pacientes com nascimento a partir do ano 2000 e que buscaram atendimento nas Unidades Básicas de Saúde de todo o Distrito Federal nos anos 2018 a 2021. A situação vacinal das pacientes foi obtida em lista disponibilizada pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal. O fluxograma de análise de dados está na **Figura 5**.

Análise citopatológica

Os resultados dos exames citopatológicos de colo de útero foram categorizados em negativos e alterados de acordo com o formulário do SISCAN (BRASIL, 2013), Nomenclatura do Sistema Bethesda atual (SOLOMON et al., 2015) e da Sociedade Brasileira de Citopatologia (SBC) (MIRANDA et al., 2020): i) negativo para malignidade (inclui dentro dos limites da normalidade e inflamação); ii) células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US, do inglês atypical squamous cells of undetermined significance); iii) células escamosas atípicas – não se pode excluir lesão de alto grau (ASC-H, do inglês atypical squamous cells-cannot exclude high-grade intraepithelial lesion); iv) células glandulares atípicas (CGA, do inglês atypical glandular cells); v) lesão intraepitelial escamosa de baixo grau, compreendendo efeito citopático pelo HPV e Neoplasia intraepitelial cervical grau I (LSIL, do inglês low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion); e vi) lesão intraepitelial escamosa de alto grau, compreendendo Neoplasia intraepitelial cervical grau II e III (HSIL, do inglês high-grade squamous intraepithelial lesion).

Quanto à microbiologia, os resultados foram agrupados em i) *Lactobacillus spp*; ii) outros bacilos; iii) cocos; iv) *Actinomyces spp*; v) *Candida spp*; vi) *Trichomonas vaginalis*; vii) Efeito citopático compatível com vírus do grupo Herpes; e viii) Bacilos supracitoplasmáticos (sugestivos

de Gardnerella/Mobiluncus).

Análise de dados

As comparações das frequências das categorias diagnósticas citológicas em pacientes vacinadas e não vacinadas foram avaliadas pelo cálculo da porcentagem da diferença para menos ou para mais (-x% ou +x%) . As frequências dos achados da microbiologia em pacientes vacinadas e não vacinadas foram avaliadas pelo teste Fisher. O test t foi utilizado para comparação entre as médias de variáveis quantitativas paramétricas (idade das pacientes). As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando a probabilidade de ocorrência devida ao acaso foi menor do que 5% ($p < 0,05$). Os dados foram analisados pelo programa Graphpad Prism para Windows (GraphPad Software – San Diego, USA).

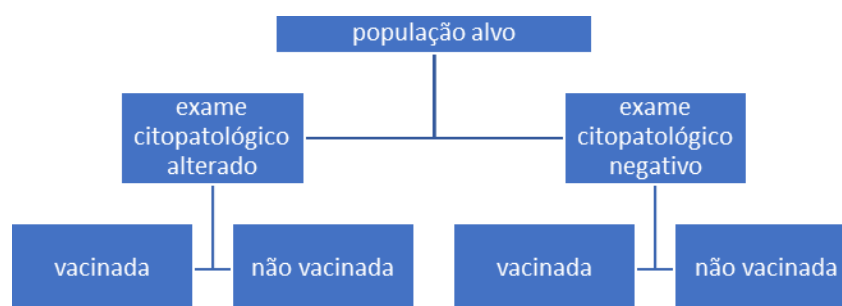


Figura 15. Fluxograma de análise de dados

5. RESULTADOS

5.1 Pacientes da população elegível para vacinação contra HPV e que realizaram exame citopatológico de colo de útero nos anos 2018 a 2021

Um total de 9629 exames citopatológicos de colo de útero da população elegível para vacinação contra HPV foram analisados de 2018 a 2021.

Do total de exames citopatológicos de colo de útero, 48,18% (4639/9629) eram de pacientes vacinadas. A maioria (93,05%, 4317/4639) das vacinadas receberam 3 ou 2 doses da vacina, ou seja, 44,83% (4317/9629) dos exames citopatológicos de colo de útero eram de pacientes que receberam pelo menos 2 doses da vacina, **Figuras 16 e 17**.

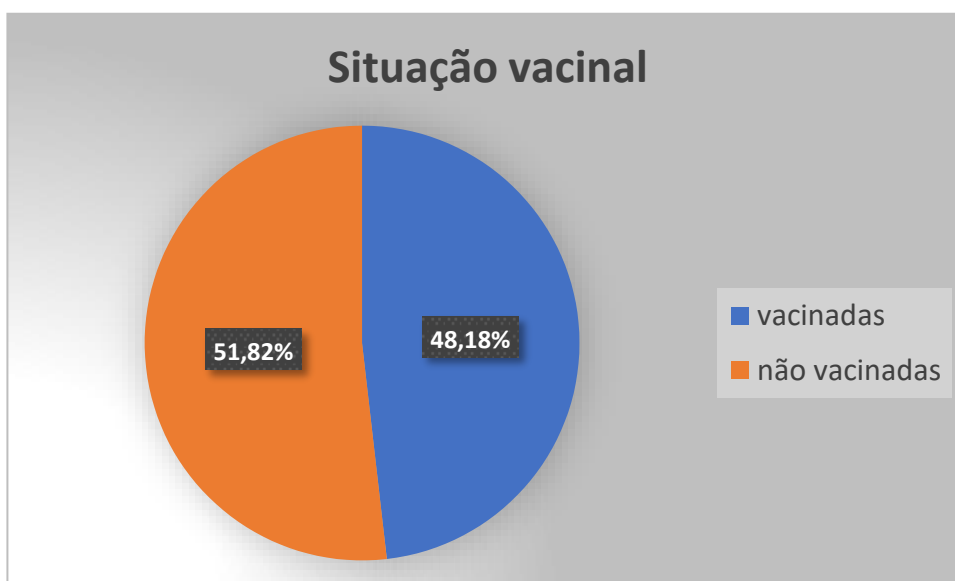


Figura 16. Distribuição da população elegível para vacinação contra HPV quanto à situação vacinal

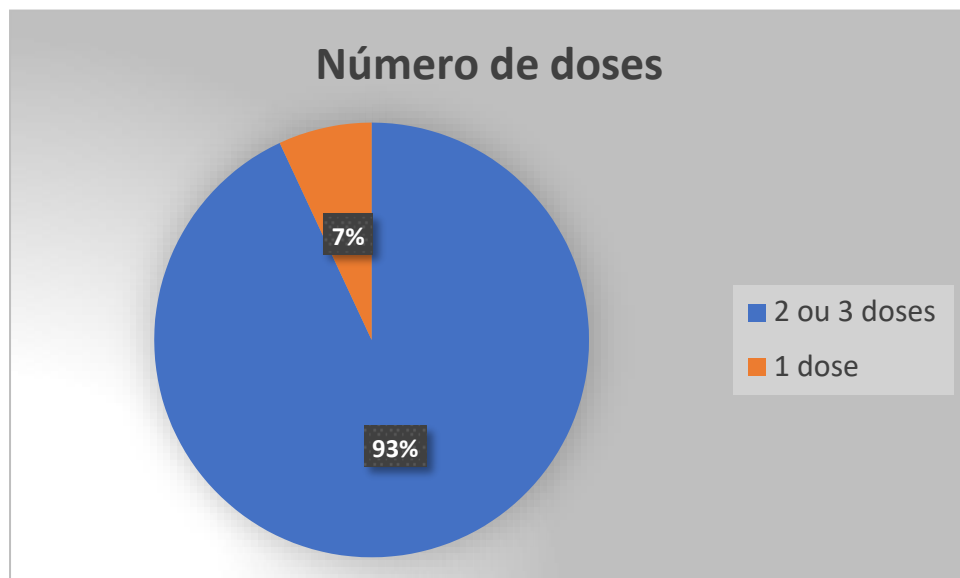


Figura 17. Distribuição das pacientes vacinadas contra HPV quanto ao número de doses aplicadas

5.2 Exames citopatológicos de colo de útero alterados na população elegível para vacinação contra HPV realizados nos anos 2018 a 2021

A frequência de exames citopatológicos de colo de útero alterados na população elegível para vacinação contra HPV foi de 6,91% (666/9629). A frequência de exames citopatológicos de colo de útero alterados, por categoria diagnóstica, em pacientes vacinadas e não vacinadas contra HPV está disposta na **Tabela 3**.

As categorias diagnósticas de exames alterados mais frequentes em ambos os grupos, vacinadas e não vacinadas, foram as de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) e lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), correspondendo a 53,38% (189/354) e 38,41% (136/354) dos exames alterados em não vacinadas e 60,25% (188/312) e 31,08% (97/312) em vacinadas.

A frequência do total de exames alterados foi de 7,09% (354/4990) e de 6,72% (312/4639), respectivamente, em não vacinadas e vacinadas, sendo 5,21% menor em exames de pacientes vacinadas. A frequência total de exames das categorias diagnósticas ASC-US e LSIL foi de 6,51% e 6,14%, respectivamente, em não vacinadas e vacinadas, sendo 5,68% menor em vacinadas. A frequência total de exames das categorias diagnósticas para as quais se recomenda colposcopia (ASC-H, HSIL e AGC) não foi diferente entre não vacinadas e vacinadas (0,58% x 0,58%).

Tabela 3. Diferenças na frequência das categorias diagnósticas em exames citopatológicos de colo de útero alterados realizados de 2018 a 2021 em pacientes da população elegível para vacinação contra HPV.

	Não vacinadas (n=4990)	Vacinadas (n=4639)	
Alterados	7,09 % (354)	6,72% (312)	- 5,21%
ASC-US	3,78% (189)	4,05% (188)	+7,14%
LSIL	2,72% (136)	2,09% (97)	-23,16%
ASC-H	0,38% (19)	0,38% (18)	0%
HSIL	0,12% (6)	0,12% (6)	0%
AGC	0,08% (4)	0,06% (3)	-25%

Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US); lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL); Células escamosas atípicas de significado indeterminado não se podendo afastar lesão de alto grau (ASC-H); lesão intraepitelial de alto grau (HSIL); Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC).

A idade das pacientes da população elegível para vacinação contra HPV ao realizarem o exame citopatológico de colo de útero nos anos de 2018 a 2021 variou de 9 a 22 anos, com média (\pm dp) de 18,21 (\pm 0,01) anos. A média da idade das pacientes vacinadas ao realizarem o exame citopatológico de colo de útero foi significativamente maior quando comparada com a de não vacinadas ($18,45 \pm 0,02$ x $17,98 \pm 0,02$ x, Teste t, $p < 0,0001$) **Figura 18**.

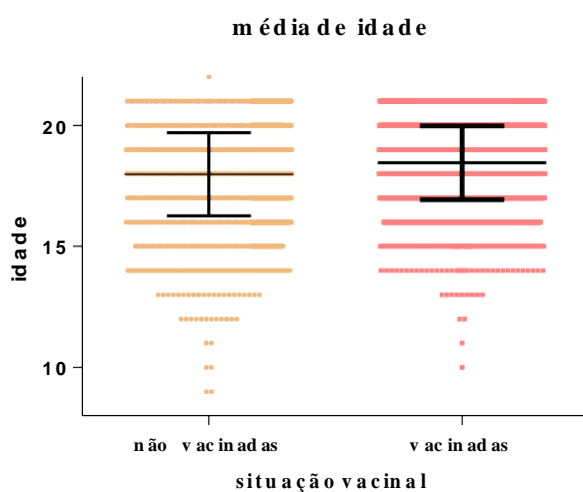


Figura 18. Comparação das médias das idades de pacientes não vacinadas e vacinadas

Em vacinadas, as médias (\pm dp) de idade das pacientes com exame alterado e negativo foram, respectivamente, 18,59 (\pm 0,09), 18,45 (\pm 0,02). Em não vacinadas, as médias (\pm dp) de idade das pacientes com exame alterado e negativo foram respectivamente 18,04 (\pm 0,08) e 17,97 (\pm 0,02). Quando se compara vacinadas com não vacinadas, em vacinadas as

médias das idades das pacientes foram significativamente maiores tanto nos exames alterados quanto nos negativos (Teste t, $p < 0,0001$ em ambas as análises).

A idade das pacientes com exame alterado variou de 14 a 22 anos, sendo a média (\pm dp) na população elegível total, em vacinadas e em não vacinadas, respectivamente, de 18,30 ($\pm 0,06$), 18,59 ($\pm 0,09$) e 18,04 ($\pm 0,08$)

A idade das pacientes com exame negativo variou de 9 a 22 anos, sendo a média (\pm dp) na população elegível total, em vacinadas e em não vacinadas, respectivamente, de 18,20 ($\pm 0,01$), 18,45 ($\pm 0,02$) e 17,97 ($\pm 0,02$),

Apesar de as médias de idade das pacientes com exame alterado terem sido maiores que as médias de pacientes com exame negativo na população elegível total, e nos grupos não vacinadas e vacinadas, as diferenças não foram significativas.

5.3 Microbiologia em exames citopatológicos de colo de útero da população elegível para vacinação contra HPV

Na **Tabela 4** consta a frequência dos achados na microbiologia no total de exames citopatológicos de colo de útero realizados na população elegível total para vacinação contra HPV (vacinadas e não vacinadas).

Lactobacillus spp. foi o microorganismo mais frequente (50,08%) na população elegível e não houve diferença na frequência entre pacientes vacinadas e não vacinadas (50,75% x 49,45%, respectivamente).

Os achados anormais na microbiologia mais frequentes em vacinadas e não vacinadas foram bacilos supracitoplasmáticos (27,55% x 28,20%, respectivamente) e *Candida spp* (7,56% x 7,67%, respectivamente), e não houve diferença significativa na frequência destes microorganismos entre vacinadas e não vacinadas.

Com relação às ISTs, o achado mais frequente na população elegível foi de *Trichomonas vaginalis* 0,94%, e não houve diferença significativa entre vacinadas e não vacinadas (0,84% x 1,03%, respectivamente). A frequência de efeito citopático do grupo Herpes na população elegível foi de 0,08%, e também não foi diferente entre vacinadas e não vacinadas (0,10% x 0,05%).

A presença de *Actinomyces spp.* foi observada apenas em pacientes não vacinadas (0,05%).

Cocos foram observados em 20,48% da população elegível, e não houve diferença na frequência entre vacinadas e não vacinadas (20,3% x 20,66%, respectivamente).

Outros bacilos foram observados em 16,86% da população elegível e não houve diferença na frequência entre vacinadas e não vacinadas (16,79% x 16,93%, respectivamente).

A flora mista (*Lactobacillus spp*, cocos / *Lactobacillus spp*, outros bacilos/*Lactobacillus spp*, cocos e outros bacilos/ cocos e outros bacilos) foi observada em 1,92% das vacinadas, e em 1,37% das não vacinadas, sendo esta diferença não significativa.

A flora indistinta foi observada em 0,26% das vacinadas, e em 0,46% das não vacinadas, sendo esta diferença não significativa.

Os achados anormais na microbiologia analisados em conjunto (excluindo-se o achado de *Lactobacillus spp* sem outros microorganismos) foram encontrados em 56,71 % das amostras da população elegível, e não houve diferença na frequência entre vacinadas e não vacinadas 56,39% (2139) x 57,02% (2327), respectivamente.

Tabela 4.Frequência achados na microbiologia de exames citopatológicos de colo de útero realizados de 2018 a 2021 em pacientes da população elegível para vacinação contra HPV.

	Vacinadas (n=3793)	Não vacinadas (n= 4081)	Total (n=7874)
<i>Lactobacillus sp.</i>	50,75% (1925)	49,45% (2018)	50,08% (3943)
Bacilos supracitoplasmáticos	27,55% (1045)	28,20% (1151)	27,11% (2135)
<i>Candida spp.</i>	7,56% (287)	7,67 % (313)	7,62% (600)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	0,84% (32)	1,03% (42)	0,94% (74)
Efeito citopático compatível com vírus do grupo Herpes	0,10% (4)	0,05% (2)	0,08%(6)
<i>Actinomyces sp.</i>	0% (0)	0,05% (2)	0,02% (2)
Cocos	20,3% (770)	20,66% (843)	20,48% (1613)
Outros bacilos	16,79% (637)	16,93% (691)	16,86% (1328)

A média da idade das pacientes vacinadas foi significativamente maior em relação às não vacinadas quanto aos achados na microbiologia de *Lactobacillus spp* ($18,65 \pm 0,03$ x $18,13 \pm 0,03$, Teste t, $p=0,0001$), bacilos supracitoplasmáticos ($18,60 \pm 0,04$ x $18,00 \pm 0,05$, Teste t, $p=0,0001$) e *Candida spp* ($18,61 \pm 0,08$ x $18,17 \pm 0,09$, Teste t, $p=0,0007$). A média da idade das pacientes vacinadas com *Trichomonas vaginalis* foi maior em relação à não vacinadas, mas a diferença não foi significativa ($18,24 \pm 0,33$ x $17,89 \pm 0,28$).

5.4 Microbiologia em exames citopatológicos de colo de útero negativos para malignidade e alterados na população elegível para vacinação contra HPV

Ao se comparar vacinadas e não vacinadas, considerando o resultado do exame (negativo ou alterado), diferença significativa foi observada apenas com relação ao achado de cocos que foi mais frequente em exames alterados de vacinadas do que em exames alterados de não vacinadas ($p=0,02$).

Quando se compara exames negativos e alterados, dentro do mesmo grupo (vacinada ou não vacinada), com relação à microbiologia observou-se que: *Lactobacillus spp.* é significativamente mais frequente em negativos do que em alterados de vacinadas (38,59% x 51,65%, $p=0,0006$) e da população elegível total (42,86% x 50,96%, $p=0,0031$); bacilos supracitoplasmáticos são significativamente mais frequentes em alterados do que em negativos de não vacinadas (35,1% x 27,84%, $p=0,02$) e da população elegível total (33,68% x 27,59%, $p=0,01$); outros bacilos foram significativamente mais frequentes em alterados do que em negativos de vacinadas (24,46% x 16,4%, $p=0,006$) e cocos foram significativamente mais frequentes em alterados do que em negativos de vacinadas (27,72% x 19,92%, $p=0,01$) **Tabela 5.**

Os achados anormais na microbiologia analisados em conjunto (excluindo-se o achado de *Lactobacillus spp* sem outros microorganismos) foram mais frequentes em exames alterados do que em negativos em vacinadas e não vacinadas mas a diferença foi significativa em vacinadas (65,75% x 55,91%, $p=0,0094$) e na população elegível total (63,01% x 56,4%, $p=0,01$), **Tabela 6.** Quando se analisa por categoria diagnóstica, diferença significativa na frequência de achados anormais na microbiologia foi observada apenas quando se compara a categoria ASCUS com negativo para malignidade. Os achados anormais foram significativamente mais frequentes em exames com ASCUS do que em negativos de vacinadas (66,95% x 55,91%, $p=0,02$), e na população elegível total (63,59% x 56,4%, $p=0,02$), **Tabela 7.**

Tabela 5. Frequência de achados na microbiologia de exames citopatológicos de colo de útero alterados e negativos realizados de 2018 a 2021 em pacientes da população elegível para vacinação contra HPV.

	Não vacinadas (n= 4081)		Vacinas (n=3793)		Total (n=7874)	
	Alterados (n=208)	Negativos (n=3873)	Alterados (n=184)	Negativos (n=3609)	Alterados (n=392)	Negativos (n=7482)
<i>Lactobacillus sp.</i>	46,63% (97)	49,60% (1921)	38,59% (71)	51,65% (1864)	42,86% (168)	50,59% (3785)
Bacilos supracitoplasmáticos	35,10% (73)	27,84% (1078)	32,06% (59)	27,32% (986)	33,68% (132)	27,59% (2064)
<i>Candida sp.</i>	7,21% (15)	7,72% (299)	6,52% (12)	7,62% (275)	6,88% (27)	7,67% (574)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	0% (0)	1,09% (42)	0,54% (1)	0,86% (31)	0,25% (1)	0,97% (73)
Efeito citopático compatível com vírus do grupo Herpes	0% (0)	0,05% (2)	0,54% (1)	0,08% (3)	0,25% (1)	0,07% (5)
<i>Actinomyces sp.</i>	0% (0)	0,05% (2)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0,03% (2)
Cocos	17,79% (37)	20,81% (806)	27,72% (51)	19,92% (719)	22,45% (88)	20,38% (1525)
Outros bacilos	16,83% (35)	16,94% (656)	24,46% (45)	16,40% (592)	20,41% (80)	16,68% (1248)

Tabela 6. Frequência de achados anormais na microbiologia de exames citopatológicos de colo de útero alterados e negativos realizados de 2018 a 2021 em pacientes da população elegível para vacinação contra HPV.

	Não vacinadas (n= 4081)		Vacinadas (n=3793)		Total (n=7874)	
	Alterados (n=208)	Negativos (n=3873)	Alterados (n=184)	Negativos (n=3609)	Alterados (n=392)	Negativos (n=7482)
Microbiologia anormal	126 (60,57%)	2202 (56,85%)	121 (65,75%)	2018 (55,91%)	247 (63,01%)	4220 (56,4%)
Microbiologia normal	82 (39,43%)	1671 (43,15%)	63 (34,25%)	1591 (44,09%)	145 (36,99%)	3262 (43,6%)

Tabela 7. Frequência de achados anormais na microbiologia de exames citopatológicos de colo de útero com resultado ASCUS e negativos realizados de 2018 a 2021 em pacientes da população elegível para vacinação contra HPV.

	Não vacinadas (n= 4081)		Vacinadas (n=3793)		Total (n=7874)	
	ASCUS (n=124)	Negativos (n=3873)	ASCUS (n=115)	Negativos (n=3609)	ASCUS (n=239)	Negativos (n=7482)
Microbiologia anormal	75 (60,48%)	2202 (56,85%)	77 (66,95%)	2018 (55,91%)	152 (63,59%)	4220 (56,4%)
Microbiologia normal	49 (39,52%)	1671 (43,15%)	38 (33,05%)	1591 (44,09%)	87 (36,41%)	3262 (43,6%)

6. DISCUSSÃO

Os primeiros impactos da vacinação contra HPV, em crianças e adolescentes da população elegível para o uso da vacina de acordo com o Programa Nacional de Imunizações (PNI), serão observados nos resultados do exame citopatológico de colo de útero, por ser o único exame usado no início do rastreamento de câncer de colo de útero no sistema público do Brasil. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi comparar os resultados dos exames citopatológicos de pacientes vacinadas e não vacinadas contra HPV da população elegível.

A vacinação contra o papilomavírus humano (HPV) é atualmente indicada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) para meninas de 9 a 14 anos e foi iniciada no Distrito Federal em 2013 para a faixa etária de 11 a 13 anos (BRASILc, 2021). A população alvo deste estudo abrangeu pacientes elegíveis para participação nas campanhas de vacinação contra HPV no Distrito Federal e, por isso, foram incluídos apenas exames citopatológicos de colo de útero de pacientes com nascimento a partir do ano 2000 e que buscaram atendimento nas Unidades Básicas de Saúde do Distrito Federal nos anos de 2018 a 2021.

Um total de 9629 exames citopatológicos de colo de útero da população elegível para vacinação contra HPV foram analisados e a idade das pacientes variou de 9 a 21 anos. Apesar de a recomendação das Diretrizes brasileiras para rastreamento de câncer de colo de útero, ser de início do rastreamento a partir dos 25 anos, este resultado indica que um número elevado exames citopatológicos de colo de útero é realizado em pacientes com idade menor que 25 anos, e pode ser parcialmente explicado pela busca de atendimento após início precoce da atividade sexual de risco (BRASIL, 2016). Além disso, em pacientes com sinais e sintomas tais como corrimento e prurido vaginal, o exame citopatológico pode ser realizado por possibilitar a confirmação de diagnósticos tais como tricomoníase, vaginose, candidíase e actinomicose já que testes moleculares mais sensíveis e específicos para detecção destas doenças não são disponíveis no sistema público de saúde. De acordo com a Agência internacional de pesquisa em câncer, a idade para o início da realização do exame citopatológico de colo de útero pode depender da história natural das infecções por HPV em uma população e cobertura do programa de vacinação (OUVARD et al., 2021).

Dessa forma, o impacto da vacinação contra HPV depende não apenas da disponibilidade da vacina, mas também da cobertura vacinal. A meta de cobertura vacinal no Distrito Federal segue os parâmetros do PNI, sendo de 80% para as vacinas contra o HPV. No período de 2013 a junho de 2021, 41,2% das meninas do DF, com idade entre 9 e 14 anos receberam duas doses da vacina contra HPV (BRASIL c, 2021). No presente estudo, apenas 48,17% dos exames citopatológicos de colo de útero eram de pacientes vacinadas, sendo a maioria (93,14%) deles de pacientes vacinadas que receberam 3 ou 2 doses da vacina, ou seja, 44,87% dos exames citopatológicos de colo de útero eram de pacientes que receberam pelo menos 2 doses da vacina. Estes resultados mostram que a frequência de pacientes vacinadas e que realizam o exame citopatológico de colo de útero é semelhante à cobertura vacinal e sugerem que a situação vacinal não influencia na busca por atendimento na UBS.

A frequência de exames citopatológicos de colo de útero alterados na população elegível para vacinação contra HPV foi de 6,91% e as categorias diagnósticas de exames alterados mais frequentes, em ambos os grupos, vacinadas e não vacinadas, foram as de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) e lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), correspondendo a 53,38% e 38,41% dos exames alterados em não vacinadas e 60,25% e 31,08% em vacinadas. A maior frequência destas categorias diagnósticas já era esperada já que são as que prevalecem em todas as faixas etárias, principalmente em pacientes jovens (CUZICK et al., 2014). Ao comparar a frequência de exames alterados em vacinadas e não vacinadas, observou-se uma redução em vacinadas de 5,21% e 5,68% quando se considera, respectivamente, o total de exames alterados e exames de ambas as categorias ASC-US e LSIL, analisados em conjunto. O impacto da vacinação contra HPV na redução de LSIL depende do tipo de vacina (bivalente, quadrivalente ou nonavalente) e dos tipos de HPV de alto risco prevalentes na região. A redução na frequência de LSIL em vacinadas está de acordo com estudos prévios que mostram que o HPV 16 é um dos tipos de HPV de alto risco mais associados ao desenvolvimento deste tipo de lesão (LEITE et al., 2020; CAMARA et al., 2003).

Um dos impactos da vacinação contra HPV que se espera é a redução dos custos com exames diagnósticos (exame citopatológico, colposcopia e biópsia) e com tratamento tais como exérese de zona de transformação e conização. Conforme as recomendações das Diretrizes brasileiras para rastreamento de câncer de colo de útero, a conduta inicial para pacientes com diagnóstico de ASC-US e LSIL é repetir o exame citopatológico em intervalos de tempo que dependem da faixa etária: 3 anos para < 25 anos; 1 ano para 25 a 29 anos e 6 meses para ≥ 30 anos (BRASIL, 2016). Essa diferença no intervalo de tempo para repetição do exame citopatológico em pacientes de diferentes faixas etárias se deve à maior probabilidade de regressão de LSIL na faixa etária abaixo de 25 anos, cerca 60% dos casos em 12 meses e até 92% em três anos (BRASIL, 2016). Dessa forma, apesar de não ser alvo do rastreamento do câncer do colo do útero, se a paciente abaixo de 25 anos tiver sido submetida ao exame citopatológico e apresentar ASC-US ou LSIL, a conduta inicial é repetir o exame citopatológico em 3 anos, ou seja, a mesma conduta recomendada para pacientes com exame negativo para malignidade. Portanto, pode-se dizer que a redução na frequência de LSIL nas pacientes vacinadas na faixa etária da população alvo observada no presente estudo não resulta, a curto prazo em diminuição na realização de exames. Contudo, deve-se considerar que parte das lesões do tipo LSIL persistem ou evoluem para HSIL e, sendo assim, a médio e longo prazo, com a redução de lesões do tipo HSIL em pacientes vacinadas, espera-se observar o benefício da vacinação. As categorias diagnósticas ASC-H, AGC e HSIL estão geralmente associadas à presença de HSIL no exame histopatológico e, por isso, diante de resultados com estas categorias diagnósticas, a conduta inicial é o encaminhamento para colposcopia e biópsia (BRASIL, 2016). No presente estudo, não houve diferença na frequência destas lesões entre não vacinadas e vacinadas. Sendo assim, pode-se afirmar que a vacinação contra HPV não resultou ainda em diminuição na frequência e nos custos para realização de exames tais como

colposcopia e biópsia.

A maioria dos estudos que avaliam o impacto da vacinação contra HPV na diminuição no desenvolvimento de lesão intraepitelial consideram principalmente as do tipo alto grau (HSIL), que são as de maior risco para o desenvolvimento do câncer. A frequência de HSIL é mais baixa do que a de LSIL em todas as faixas etárias e, principalmente, em pacientes jovens já que o tempo de evolução é maior para HSIL em relação à LSIL. No presente estudo, 12 pacientes da população elegível para vacinação contra HPV obtiveram o diagnóstico de HSIL e a frequência deste tipo de lesão não foi diferente entre vacinadas e não vacinadas. A presença de HSIL em pacientes vacinadas sugere a presença de tipos de HPV de alto risco não associados à vacina quadrivalente. Os estudos sobre os tipos de HPV de alto risco são escassos e os tipos mais prevalentes variam de acordo com a região. Em estudo realizado no Brasil com 21.017 amostras citológicas coletadas em meio líquido, de 2015 a 2018, de pacientes não elegíveis para vacinação contra HPV, 48,15% das amostras com diagnóstico de HSIL tinham sido causadas por tipos de HPV não associados à vacina quadrivalente (LEITE et al., 2020). Um outro estudo brasileiro, em que pacientes vacinadas contra HPV foram comparadas com não vacinadas, mostrou que a prevalência de HPV 16 foi significativamente menor em vacinadas mas a prevalência de tipos de HPV de alto risco, excluindo 16 e 18, foi significativamente maior em vacinadas (WENDLAND et al., 2021). As comparações da eficácia das vacinas bivalente, quadrivalente e não-valente contra os tipos de HPV 16/18 mostraram que elas são semelhantes. No entanto, a vacina nonavalente pode fornecer proteção adicional contra os tipos de HPV 31/33/45/52/58 (KAMOLRATANAKUL et al., 2021). Em um estudo prévio realizado no Distrito Federal, considerando-se os tipos de HPV presentes em amostras citológicas de colo de útero com HSIL ou diagnóstico de maior gravidade, a proteção da vacina quadrivalente e nonavalente seria de 58,82% e 92,15% respectivamente (CAMARA et al., 2003).

Além da presença de atipias, os achados na microbiologia também foram descritos na população alvo do estudo. Os tipos e as respectivas frequências dos microorganismos na população elegível foram similares aos observados em estudos realizados antes da introdução da vacinação (CARVALHO, 2021).

Lactobacillus spp foi o organismo mais frequente independentemente da condição vacinal. Com relação aos achados anormais de organismos considerados endógenos, bacilos supracitoplasmáticos e *Candida spp* foram os mais frequentes e não houve diferença significativa na frequência entre vacinadas e não vacinadas.

Em se tratando de achados anormais na microbiologia sugestivos de ISTs, presença de *Trichomonas vaginalis* e de efeito citopático pelo vírus Herpes, não se observou diferença significativa entre vacinadas e não vacinadas. Como não se observou aumento de achados sugestivos de ISTs em vacinadas pode-se concluir que a condição vacinal provavelmente não está associada a comportamento sexual de risco. Este resultado está de acordo com estudos prévios que não mostraram associação da vacinação com sexarca precoce, frequência de atividade sexual, uso de preservativo e múltiplos parceiros, por exemplo (LEIDNER et al., 2020;

CHUA et al., 2020)

Ao se comparar vacinadas e não vacinadas, considerando o resultado do exame, negativo para malignidade ou alterado, diferença significativa foi observada apenas em relação ao achado de cocos que foi mais frequente em alterados de vacinadas do que em alterados de não vacinadas. Como a presença de cocos não demanda um tratamento específico, pode-se dizer que a situação vacinal não altera significativamente a frequência de microorganismos endógenos ou agentes de ISTs detectáveis no exame citopatológico de colo de útero e para os quais há demanda de conduta clínica.

Os achados da microbiologia também foram comparados entre exames alterados e negativos para malignidade dentro do mesmo grupo (vacinada ou não vacinada). Em vacinadas, *Lactobacillus spp* foram significativamente mais frequentes em negativos enquanto cocos e outro bacilos foram mais frequentes em alterados. Em não vacinadas, bacilos supracitoplasmáticos foram mais frequentes em exames alterados do que em negativos. Com relação à frequência de *Trichomonas vaginalis*, efeito citopático viral por Herpes e *Actinomyces spp*, não se observou diferença entre alterados e negativos para malignidade em ambos os grupos vacinadas ou não vacinadas. A associação de microbiologia anormal com exame alterado na citologia, observada no presente estudo, está de acordo com vários estudos prévios, tanto em amostras preparadas pelo método convencional quanto em meio líquido (LI et al., 2022). Os achados anormais na microbiologia analisados em conjunto (excluindo-se o achado de *Lactobacillus spp* sem outros microorganismos) foram mais frequentes em exames alterados do que em negativos em vacinadas e não vacinadas, mas a diferença foi significativa em vacinadas. Quando se analisa por categoria diagnóstica, diferença significativa na frequência de achados anormais na microbiologia foi observada apenas quando se compara a categoria ASCUS com negativo para malignidade. Os achados anormais na microbiologia, quando analisados em conjunto, foram significativamente mais frequentes em exames com ASCUS do que em negativos de vacinadas. Esta diferença nos achados anormais na microbiologia, entre alterados e negativos, por ser significativa apenas na categoria ASCUS e em vacinadas, sugere que parte das amostras com este diagnóstico em vacinadas se deve às alterações reativas provocadas pelos microorganismos, as quais resultaram em dificuldade diagnóstica, e, portanto, não se deve à infecção pelo HPV.

Um achado interessante na comparação entre vacinadas e não vacinadas foi a diferença significativa na idade da paciente ao realizar o exame preventivo que foi maior em vacinadas e indica que a busca por atendimento é mais tardia em vacinadas e pode estar associada à sensação de proteção pela vacina.

Por se tratar de um estudo retrospectivo com busca de resultados de exames citopatológicos de colo de útero no Sistema Siscan, não foi possível fazer associação dos resultados deste exame com dados clínicos e com o perfil sócio-econômico, cultural e de práticas sexuais em vacinadas e não vacinadas. Pelo mesmo motivo não possível fazer a associação dos resultados do exame citopatológico com teste molecular para detecção de outras ISTs mais

prevalentes tais como *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*, e com teste molecular para tipagem de HPV que seria fundamental para explicar a presença dos exames alterados em vacinadas.

7. CONCLUSÕES

A frequência de pacientes vacinadas da população elegível para vacinação contra HPV e que realizaram exame citopatológico de colo de útero nos últimos é semelhante à cobertura vacinal, o que sugere que a situação vacinal não modificou a busca por atendimento para realização do exame. Contudo, em vacinadas, a média de idade das pacientes que realizaram o exame citopatológico de colo de útero foi significativamente maior.

O impacto inicial após 9 anos da implantação da vacinação contra HPV está na redução, em vacinadas, na frequência do total de exames alterados e de exames das categorias ASC-US e LSIL, quando analisadas em conjunto.

O diagnóstico de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), ressalta a importância de se definir quais os tipos de HPV não associados à vacina quadrivalente são os responsáveis pelo desenvolvimento destas lesões e, conseqüentemente, qual seria o custo/benefício da implantação da vacina nonavalente no Brasil.

Os tipos e as frequências de achados anormais na microbiologia do exame citopatológico de colo de útero foram similares em vacinadas e não vacinadas contra HPV, exceto com relação ao achado de cocos que foi mais frequente em exames alterados de vacinadas do que em alterados de não vacinadas. Dessa forma, não se observou uma associação da situação vacinal com infecções consideradas endógenas ou sexualmente transmissíveis detectáveis pelo exame citopatológico de colo de útero e que demandam tratamento. Pode-se dizer ainda, com base neste resultado, que a vacinação contra HPV não resultou em um comportamento sexual de risco em vacinadas da população elegível.

A diferença nos achados anormais na microbiologia, entre alterados e negativos, por ser significativa apenas na categoria ASCUS e em vacinadas, sugere que parte das amostras com este diagnóstico em vacinadas se deve às alterações reativas provocadas por certos microorganismos as quais resultaram em dificuldade diagnóstica, e portanto, não se deve à infecção pelo HPV.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARBYN M, WEIDERPASS E, BRUNI L, de SANJOSÉ S, SARAIYA M, FERLAY J, BRAY F. **Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis.** Lancet Glob Health. 2020 Feb;8(2):e191-e203.

BELFORT IKP, CUNHA APA, MENDES FPB, GALVÃO-MOREIRA LV, LEMOS RG, DE LIMA COSTA LH, MONTEIRO P, FERREIRA MB, DOS SANTOS GRB, COSTA JL, DE SÁFERREIRA A, BRITO LGO, BRITO LMO, VIDAL FCB, MONTEIRO SCM. **Trichomonas vaginalis as a risk factor for human papillomavirus: a study with women undergoing cervical cancer screening in a northeast region of Brazil.** BMC Womens Health. 2021 Apr 23;21(1):174.

BLOSTEIN F, LEVIN-SPARENBERG E, WAGNER J, FOXMAN B. **Recurrent vulvovaginal candidiasis.** Ann Epidemiol. 2017 Sep;27(9):575-582.e3

BRASIL a. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Detecção precoce do câncer.** – Rio de Janeiro: INCA, 2021.

BRASIL b. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Pesquisa Nacional de Saúde: 2019: ciclos de vida: Brasil.** Rio de Janeiro: IBGE, 2021.

BRASIL c. Subsecretaria de Vigilância à Saúde. Secretaria de Saúde do Distrito Federal. **Informativo Indicadores de Imunização Cobertura Vacinal HPV/ 1º semestre de 2021.**

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2019.

BRASIL.INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>

BRASIL. 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.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Sistema de informação do câncer:** manual preliminar para apoio à implantação. Rio de Janeiro: INCA, 2013.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais 3ª Edição.** Ministério da Saúde, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST).** Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

CAMARA GN, CERQUEIRA DM, OLIVEIRA AP, SILVA EO, CARVALHO LG, MARTINS CR. **Prevalence of human papillomavirus types in women with pre-neoplastic and neoplastic cervical lesions in the Federal District of Brazil.** Mem Inst Oswaldo Cruz. 2003 Oct;98(7):879-83.

CHAMPER M, WONG AM, CHAMPER J, BRITO IL, MESSER PW, HOU JY, WRIGHT JD. **The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer.** BJOG. 2018 Feb;125(3):309-315.

CHUA GT, HO FK, TUNG KT, WONG RS, CHEONG KN, YIP PS, FAN SY, WONG WH, QIAO Y, CHUI CS, LI SX, IP P. **Sexual behaviors and intention for cervical screening among HPV-vaccinated young Chinese females.** Vaccine. 2020 Jan 29;38(5):1025-1031.

COLES VA, PATEL AS, ALLEN FL, KEEPING ST, CARROLL SM. **The association of human papillomavirus vaccination with sexual behaviours and human papillomavirus knowledge: a systematic review.** Int J STD AIDS. 2015 Oct;26(11):777-88.

COSTA RFA, LONGATTO-FILHO A, DE LIMA VAZQUEZ F, PINHEIRO C, ZEFERINO LC, FREGNANI JHTG. **The Quality of Pap Smears from the Brazilian Cervical Cancer Screening Program According to the Human Development Index.** Cancer Prev Res (Phila). 2020 Mar;13(3):299-308.

EGAN ME, LIPSKY MS. Diagnosis of vaginitis. Am Fam Physician. 2000 Sep 1;62(5):1095-104.

EGAN ME, LIPSKY MS. **Diagnosis of vaginitis.** Am Fam Physician. 2000 Sep 1;62(5):1095-104.

ENGBERTS MK, VERMEULEN CF, VERBRUGGEN BS, VAN HAAFTEN M, BOON ME, HEINTZ AP. **Candida and squamous (pre)neoplasia of immigrants and Dutch women as established in population-based cervical screening.** Int J Gynecol Cancer. 2006 Jul-Aug;16(4):1596-600.

FELLER L, KHAMMISSA RA, WOOD NH, LEMMER J. **Epithelial maturation and molecular biology of oral HPV.** Infect Agent Cancer. 2009 Nov 25;4:16.

GILLET E, MEYS JF, VERSTRAELEN H, BOSIRE C, DE SUTTER P, TEMMERMAN M, BROECK DV. **Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis.** BMC Infect Dis. 2011 Jan 11;11:10.

GILLET E, MEYS JF, VERSTRAELEN H, VERHELST R, DE SUTTER P, TEMMERMAN M, VANDEN BROECK D. **Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis.** PLoS One. 2012;7(10):e45201.

HU SY, TSANG SH, CHEN F, PAN QJ, ZHANG WH, HONG Y, SAMPSON JN, HILDESHEIM A, ZHAO FH, KREIMER AR. **Association Between Common Vaginal Infections and Cervical Non-Human Papillomavirus (HPV) 16/18 Infection in HPV-Vaccinated Women.** J Infect Dis. 2021 Feb 13;223(3):445-451.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Coordenação de Prevenção e Vigilância Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero.** Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2016.

KAMOLRATANAKUL S, PITISUTTITHUM P. **Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer.** Vaccines (Basel). 2021 Nov 30;9(12):1413.

ŁANIEWSKI P, et al. **Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women.** Sci. Rep. 2018;8:7593.

LEIDNER AJ, CHESSON HW, TALIH M. **HPV vaccine status and sexual behavior among young sexually-active women in the US: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2014.** Health Econ Policy Law. 2020 Oct;15(4):477-495.

LI H, XIAO Z, XING B, WU S, WANG Y, LIU Z, ZENG Y, MUSHI JC, SUN H, LI P. **Association between common vaginal and HPV infections and results of cytology test in the Zhoupu District, Shanghai City, China, from 2014 to 2019.** Virol J. 2022 Jul 29;19(1):127. doi: 10.1186/s12985-022-01850-x. Erratum in: Virol J. 2022 Sep 6;19(1):142

LIANG Y, CHEN M, QIN L, WAN B, WANG H. **A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia.** Infect Agent Cancer. 2019 Oct 26;14:29. doi: 10.1186/s13027-019-0243-8.

LIN W, ZHANG Q, CHEN Y, CHEN L, DONG B, SUN P. **The prevalence of human papillomavirus and bacterial vaginosis among young women in China: a cross-sectional study.** BMC Womens Health. 2021 Dec 9;21(1):409.

MADHIVANAN P, PIERRE-VICTOR D, MUKHERJEE S, BHOITE P, POWELL B, JEAN-BAPTISTE N, CLARKE R, AVENT T, KRUPP K. **Human Papillomavirus Vaccination and Sexual Disinhibition in Females: A Systematic Review.** Am J Prev Med. 2016 Sep;51(3):373-83.

MARKS MA, CASTLE PE, SCHIFFMAN M, GRAVITT PE. **Evaluation of any or type-specific persistence of high-risk human papillomavirus for detecting cervical precancer.** J Clin Microbiol. 2012 Feb;50(2):300-6.

MCBRIDE AA. **Mechanisms and strategies of papillomavirus replication.** Biol Chem. 2017 Jul 26;398(8):919-927.

MIRANDA W, MIZIARA F, SAIEG M, FRONZA H. **Atualização da Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos do colo-uterino e áreas ano-genitais (SBC).**2020.

mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2022.

MOSCICKI AB, SCHIFFMAN M, BURCHELL A, ALBERO G, GIULIANO AR, GOODMAN MT, KJAER SK, PALEFSKY J. **Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers.** Vaccine. 2012 Nov 20;30 Suppl 5(0 5):F24-33.

MOSCICKI AB, SHIBOSKI S, HILLS NK, POWELL KJ, JAY N, HANSON EN, MILLER S, CANJURA-CLAYTON KL, FARHAT S, BROERING JM, DARRAGH TM. **Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women.** Lancet. 2004 Nov 6-12;364(9446):1678-83.

NAM KH, KIM YT, KIM SR, KIM SW, KIM JW, LEE MK, NAM EJ, JUNG YW. **Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia.** J Gynecol Oncol. 2009 Mar;20(1):39-43.

OGILVIE GS, PHAN F, PEDERSEN HN, DOBSON SR, NAUS M, SAEWYC EM. **Population-level sexual behaviours in adolescent girls before and after introduction of the human papillomavirus vaccine (2003-2013).** CMAJ. 2018 Oct 15;190(41):E1221-E1226.

OMAROVA S, CANNON A, WEISS W, BRUCCOLERI A, PUCCIO J. **Genital Herpes Simplex Virus-An Updated Review.** Adv Pediatr. 2022 Aug;69(1):149-162.

OUVARD V, WENTZENSEN N, MACKIE A, BERKHOF J, BROTHERTON J, GIORGI-ROSSIP, KUPETS R, SMITH R, ARROSSI S, BENDAHOU K, CANFELL K, CHIRENJE ZM, CHUNG MH, DEL PINO M, DE SANJOSÉ S, ELFSTRÖM M, FRANCO EL, HAMASHIMA C,

HAMERS FF, HERRINGTON CS, MURILLO R, SANGRAJRANG S, SANKARANARAYANANR, SARAIYA M, SCHIFFMAN M, ZHAO F, ARBYN M, PRENDIVILLE W, INDAVE RUIZ BI, MOSQUERA-METCALFE I, LAUBY-SECRETAN B. **The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening.** N Engl J Med. 2021 Nov 11;385(20):1908-1918.

PENELLO AM, CAMPOS BC, SIMÃO MS, GONÇALVES MS, SOUZA PMT, SALLES RS, PELLEGRINI E (2010) **Herpes Genital.** J Bras Doenças Sex Transm 22:64–72
PETRIN D, DELGATY K, BHATT R, GARBER G. **Clinical and microbiological aspects of Trichomonas vaginalis.** Clin Microbiol Rev. 1998 Apr;11(2):300-17.

RAFFONE A, TRAVAGLINO A, ANGELINO A, ESPOSITO R, ORLANDI G, TOSCANO P, MOLLO A, INSABATO L, SANSONE M, ZULLO F. **Gardnerella vaginalis and Trichomonas vaginalis infections as risk factors for persistence and progression of low-grade precancerous cervical lesions in HIV-1 positive women.** Pathol Res Pract. 2021 Mar;219:153349.

RECHENCHOSKI DZ, FACCIN-GALHARDI LC, LINHARES REC, NOZAWA C. **Herpesvirus: an underestimated virus.** Folia Microbiol (Praha). 2017 Mar;62(2):151-156.
SANJOSÉ S, BROTONS M, PAVÓN MA. **The natural history of human papillomavirus infection.** Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 Feb;47:2-13.

SOBEL JD. **Vaginitis.** N Engl J Med. 1997 Dec 25;337(26):1896-903.

SOLOMON D: FOREWORD; IN NAYAR R, WILBUR DC. **The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes**, ed 3. New York, Springer 2015.

SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, LAVERSANNE M, SOERJOMATARAM I, JEMAL A, BRAY F. **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.** CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249.

USYK M, ZOLNIK CP, CASTLE PE, PORRAS C, HERRERO R, GRADISSIMO A, GONZALEZ P, SAFAEIAN M, SCHIFFMAN M, BURK RD; Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group. **Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study.** PLoS Pathog. 2020 Mar 26;16(3):e1008376.

VAN DE WIJGERT JH, BORGDORFF H, VERHELST R, CRUCITTI T, FRANCIS S, VERSTRAELEN H, JESPERS V. **The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization?** PLoS One. 2014 Aug 22;9(8):e105998.

WENDLAND EM, KOPS NL, BESSEL M, COMERLATO J, MARANHO AGK, SOUZA FMA, VILLA LL, PEREIRA GFM. **Effectiveness of a universal vaccination program with an HPV quadrivalent vaccine in young Brazilian women.** Vaccine. 2021;39(13):1840-1845.

YANG M, LI L, JIANG C, QIN X, ZHOU M, MAO X, XING H. **Co-infection with trichomonas vaginalis increases the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 among HPV16 positive female: a large population-based study.** BMC Infect Dis. 2020 Sep 1;20(1):642.

YANG S, ZHAO W, WANG H, WANG Y, LI J, WU X. **Trichomonas vaginalis infection-associated risk of cervical cancer: A meta-analysis.** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Sep;228:166-173.

9. ANEXOS

AUTORIZAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

CONFIRMAR APROVAÇÃO PELO CAAE OU PARECER		
Informe o número do CAAE ou do Parecer:		
Número do CAAE:	Número do Parecer:	<input type="button" value="Pesquisar"/>
<input type="text" value="95272718.8.0000.5553"/>	<input type="text"/>	
<i>Esta consulta retorna somente pareceres aprovados. Caso não apresente nenhum resultado, o número do parecer informado não é válido ou não corresponde a um parecer aprovado.</i>		
DETALHAMENTO		
Título do Projeto de Pesquisa:		
<input type="text" value="PREVALÊNCIA DOS TIPOS DE HPV E CITOLOGIA CERVICAL EM MULHERES ATENDIDAS PELO SUS NO"/>		
Número do CAAE:	Número do Parecer:	
<input type="text" value="95272718.8.0000.5553"/>	<input type="text" value="4980306"/>	
Quem Assinou o Parecer:	Pesquisador Responsável:	
<input type="text" value="Maria Cristina de Paula Scandiuzzi"/>	<input type="text" value="FABIANA PIRANI CARNEIRO"/>	
Data Início do Cronograma:	Data Fim do Cronograma:	Contato Público:
<input type="text" value="07/01/2019"/>	<input type="text" value="29/12/2020"/>	<input type="text" value="FABIANA PIRANI CARNEIRO"/>
<input type="button" value="Voltar"/>		