

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 17

INFEÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO E O IMPACTO DA IMUNIZAÇÃO NA REDUÇÃO DA INCIDÊNCIA DE NEOPLASIAS

DÊNISON DAVID GOMES DO NASCIMENTO¹
LUCAS DE MORAIS FRANCO¹
VITÓRIA ALINE CARTER²
ADRIANA TELLES RÉGIS¹
PALOMA TELLES CARVALHO SANTOS RÉGIS¹
GABRIELLE DOS SANTOS BARBOSA¹
BEATRIZ DE MATOS SANTOS¹
MARIANA MAGALDI NOGUEIRA REYES VASSALLO³
ÉRICA JAMILE SÁ BARRETO GUERRA VASQUES⁴
ANA ANGÉLICA CUNHA MELO⁵
MURIEL MAYER OLIVEIRA⁶
JULIA POZZUTO HENRIQUE⁷
CAMILE DA ROSA STOPASSOLA¹
SÉRGIO ENRIQUE PONTES NOZAKI¹
VALÉRIA TRENTTO⁸

1. Discente – Medicina na Universidade Nove de Julho.
2. Discente – Medicina na Atitus Educação.
3. Discente – Medicina na Universidade Federal de São Carlos.
4. Discente – Medicina na Faculdade Estácio de Alagoinhas.
5. Discente – Medicina no Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos.
6. Discente – Medicina na Universidade do Sul de Santa Catarina.
7. Discente – Medicina na Universidade Municipal de São Caetano do Sul.
8. Discente – Medicina na Faculdades Pequeno Príncipe.

Palavras-chave

Papilomavirus Humano; Vacinação Preventiva; Neoplasias Relacionadas ao HPV.

DOI

10.59290/8121410005

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus de DNA transmitido principalmente por via sexual, com mais de 200 tipos identificados. Tipos de alto risco, como HPV-16 e HPV-18, são oncogênicos e estão fortemente associados ao desenvolvimento de vários cânceres, sendo o câncer de colo uterino o mais significativo dentre eles. Este tipo de câncer é o quarto mais comum entre mulheres no mundo. Além disso, HPVs de alto risco podem causar neoplasias anogenitais (anal, vaginal, vulvar e peniano) e estão ligados a um subconjunto de tumores de cabeça e pescoço, especialmente orofaríngeos. Os tipos de baixo risco (por exemplo, HPV-6 e HPV-11) raramente levam a câncer, mas provocam verrugas genitais benignas. Em geral, a infecção por HPV é assintomática, porém, infecções persistentes pelos tipos de alto risco podem levar ao aparecimento de lesões precursoras que, sem tratamento adequado, progridem para câncer ao longo de vários anos (WOLF *et al.*, 2024).

Em termos de epidemiologia global, o impacto do HPV é enorme. Estima-se que, a cada ano, mais de meio milhão de mulheres desenvolvam câncer cervical, sendo cerca de 85% desses casos concentrados em países em desenvolvimento. A África Subsaariana registra algumas das taxas mais elevadas de câncer cervical do mundo, em parte devido à limitação de programas efetivos de rastreamento e tratamento. Fatores como baixa renda, acesso restrito à saúde reprodutiva e prevalência de coinfeções (como HIV) amplificam essas disparidades regionais (WOLF *et al.*, 2024).

A distribuição dos genótipos de HPV de alto risco também varia conforme a região (por exemplo, HPV-16 e HPV-18 são predominantes na África), o que influencia padrões locais de doença. Tais evidências ressaltam que o fardo

do HPV não se restringe ao câncer cervical, mas depende de contextos socioeconômicos e de saúde pública para seu controle efetivo (WOLF *et al.*, 2024).

Considerando esse quadro de alta incidência, a vacinação profilática contra o HPV tornou-se estratégia-chave para prevenção primária. As vacinas disponíveis (bivalente, quadrivalente e nonavalente) protegem contra os tipos oncogênicos mais comuns e são recomendadas em adolescentes pré-sexualmente ativos. Originalmente licenciadas em esquema de três doses, muitos países passaram a adotar calendários de duas doses para faixas etárias mais jovens; evidências crescentes sugerem até eficácia significativa com apenas uma dose (MARKOVITZ *et al.*, 2022).

Alguns estudos indicam que a eficácia vacinal tende a ser maior com três doses, mas esquemas de duas e até de uma dose ainda promovem reduções estatisticamente significativas nas infecções por HPV, nas verrugas genitais e nas lesões cervicais pré-malignas. Ensaios clínicos em diferentes populações confirmam a alta eficácia e segurança dessas vacinas. Estudos epidemiológicos populacionais evidenciam que a vacinação tem reduzido drasticamente a incidência de lesões pré-cancerosas do colo do útero, reforçando a expectativa de queda futura na ocorrência de câncer cervical com ampliação da cobertura vacinal (MARKOVITZ *et al.*, 2022).

Na China, um estudo recente detalhou o panorama da vacinação contra HPV no país. A prevalência de infecção por HPV entre mulheres chinesas varia regionalmente entre ~9,6% e 23,6%, com dois picos etários de prevalência (por volta de 20–25 anos e 50–60 anos). Os genótipos de alto risco mais frequentes nessa população são o HPV-16, HPV-52 e HPV-58. Atualmente, cinco vacinas con-

tra HPV (bivalentes, quadrivalente e nonavalente) estão licenciadas na China, e ensaios clínicos em populações locais demonstraram alta eficácia e segurança desses imunizantes incluindo proteção de longa duração (≥ 8 anos) com as vacinas bivalente e quadrivalente. Apesar do modelo mostrar custo-efetividade da vacinação naquele cenário, a cobertura populacional real permanece baixa. Em resposta, políticas públicas recentes enfocam a conscientização e a ampliação da oferta vacinal, com o objetivo de alcançar, a médio e longo prazo, a eliminação do câncer cervical na China (PATEL *et al.*, 2018).

Globalmente, pesquisadores têm argumentado a favor da vacinação universal contra HPV em ambos os sexos. O HPV é o agente causal mais comum de infecções sexualmente transmissíveis e está implicado não só no câncer cervical e em outros tumores anogenitais, mas também em um aumento recente de cânceres orofaríngeos ligados ao vírus. Estudos demonstram que a vacina HPV protege contra os tipos virais responsáveis por todos esses tumores; portanto, também poderia prevenir cânceres de orofaringe causados pelos mesmos tipos oncogênicos. Muitos países inicialmente implementaram programas apenas para meninas, contando com a imunidade de rebanho para proteger homens heterossexuais. No entanto, destacam que essa estratégia deixa de fora populações de alto risco (como homens que fazem sexo com homens) e depende de coberturas muito elevadas no sexo feminino. Os autores defendem que a abordagem mais efetiva, prática e ética é a vacinação universal (masculina e feminina), o que poderia controlar de forma mais ampla as doenças relacionadas ao HPV na população em geral. Exemplificando os efeitos de um programa robusto de vacinação, a Austrália alcançou grande sucesso em seus dez anos de imunização contra HPV. A vacina quadrivalente foi introduzida

em 2007, inicialmente para meninas, e ampliada para meninos em 2013, obtendo taxas de adesão excepcionalmente altas (entre as mais elevadas do mundo). Em mais de uma década de vacinação em massa, o país observou forte declínio na circulação dos tipos vacinais e nas lesões precursoras em ambos os sexos. Estimativas sugerem que a introdução da vacina nonavalente (9-valente) poderá prevenir ainda mais casos de doença, ampliando a proteção a cinco tipos oncogênicos adicionais, e que, com cobertura elevada em meninos e meninas, a eliminação das doenças causadas pelos tipos vacinais parece hoje um objetivo viável na Austrália (PATEL *et al.*, 2018).

Outro estudo chinês enfatizou a necessidade de ampliar o conhecimento público sobre HPV e vacinação. He *et al.* (2018) destacaram que a China ocupa o segundo lugar mundial em incidência de câncer cervical, mas que a maioria das mulheres conhece muito pouco sobre a infecção por HPV e as vacinas disponíveis. Eles ressaltam que o câncer cervical é atualmente o único câncer prevenível por vacinação e que, embora o imunizante só tenha sido aprovado recentemente na China, campanhas educativas em larga escala são urgentes. A promoção da vacinação profilática em adolescentes pré-ativos sexualmente, aliada a programas de rastreamento oportunos, é recomendada como forma de reduzir a futura incidência de câncer cervical no país (HE *et al.*, 2018).

Além da população em geral, há evidências de que pacientes já acometidos por lesões de HPV também podem se beneficiar da vacinação. Revisões recentes indicam que administrar a vacina profilática antes ou logo após o tratamento de lesões relacionadas ao HPV pode reduzir a incidência de recidivas ou novas lesões causadas pelo vírus. Ainda que es-

sas vacinas não tenham efeito terapêutico direto sobre infecções persistentes ou tumores existentes, elas previnem reinfecções pelo mesmo tipo de HPV ou infecções por outros tipos após o procedimento, seja por contato com parceiro infectado ou por autoinoculação. Desse modo, a imunização profilática estende seus benefícios a pacientes previamente expostos ao HPV, complementando as estratégias de controle secundário da doença.

MÉTODO

O presente estudo é uma revisão científica de caráter exploratório e analítico, fundamentada em ampla investigação bibliográfica conduzida em bases de dados de reconhecida relevância internacional e regional, incluindo PubMed, Scopus, *Web of Science*, Elsevier, Science Direct, SciELO, *Cochrane Library*, MEDLINE, LILACS e Google Acadêmico.

A estratégia de busca foi elaborada mediante a combinação de descritores controlados e termos livres, com ênfase na expressão ("*Human Papillomavirus Infection*") AND ("*HPV Vaccination*") AND ("*Incidence Reduction*"), com o objetivo de identificar estudos contemporâneos que analisassem o impacto da imunização na redução da incidência da infecção pelo HPV. Foram selecionadas publicações compreendidas entre os anos de 2013 e 2025, delimitando, assim, o recorte temporal de produção científica sobre a temática.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em múltiplas etapas: primeiramente, pela análise dos títulos e resumos; em seguida, pela leitura integral dos textos considerados elegíveis. Essa triagem resultou na identificação de artigos, que foram incluídos para análise detalhada, enquanto alguns foram excluídos por não atenderem aos critérios estabelecidos, seja pela ausência de pertinência direta com o tema, pela

restrição de acesso ao texto completo ou pela insuficiência de dados relevantes.

Os artigos selecionados contemplaram diferentes perspectivas sobre o impacto epidemiológico da vacinação contra o HPV, incluindo a redução da incidência da infecção, a prevenção de neoplasias intraepiteliais e malignas associadas, além da discussão acerca das políticas públicas de imunização. Foram selecionadas publicações em língua portuguesa e inglesa, a fim de conferir maior abrangência e pluralidade às análises.

A extração das informações priorizou a avaliação da metodologia adotada, dos principais resultados obtidos, da consistência das discussões e das conclusões apresentadas pelos autores. Posteriormente, procedeu-se à síntese crítica do material selecionado, a qual permitiu identificar padrões consistentes, reconhecer lacunas ainda presentes no conhecimento científico e destacar contribuições relevantes para o entendimento do papel da vacinação na contenção da infecção pelo HPV.

Essa sistematização possibilitou não apenas o aprofundamento sobre os avanços alcançados no âmbito da imunização contra o HPV, mas também a reflexão sobre os desafios persistentes, oferecendo subsídios que podem orientar tanto a prática clínica quanto a formulação e o aprimoramento de políticas de saúde voltadas à prevenção dessa importante infecção viral.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O HPV é a infecção sexualmente transmissível mais comum, com 15 tipos de HPV relacionados aos cânceres de colo do útero, ânus, orofaríngeo, peniano, vulvar e vaginal. Nesta seção, serão apresentados os resultados referentes à análise sobre o impacto da imunização contra o HPV na redução da incidência de neoplasias.

A apresentação dos dados está organizada em tópicos que fornecem uma visão integrada sobre o papilomavírus humano e a eficácia da vacinação. Inicialmente, será abordada a fisiopatologia da infecção, sua epidemiologia, as manifestações clínicas e as lesões associadas. Em seguida, serão descritos os métodos diagnósticos e profiláticos. Com essa base estabelecida, apresentaremos os resultados centrais, que demonstram a prevenção primária e o impacto da imunização na redução das lesões, encerrando com uma discussão sobre os desafios da cobertura vacinal e perspectivas futuras no controle da doença.

Fisiopatologia da infecção pelo HPV

O HPV é um vírus DNA de dupla fita circular, não envelopado, pertencente à família Papillomaviridae. Mais de 200 genótipos já foram identificados, classificados em baixo e alto risco oncológico, de acordo com seu potencial de induzir alterações intraepiteliais precursoras e cânceres, principalmente o do colo do útero, mas também de vulva, vagina, pênis, ânus e orofaringe (CARDOZA-FAVARATO, 2021).

A infecção inicia-se quando ocorre micro-trauma no epitélio escamoso da mucosa anogenital ou orofaríngea, permitindo a entrada do vírus nas camadas basais. Nessas células-tronco epiteliais, o HPV utiliza a maquinaria celular para manter seu genoma em estado episomal e garantir a persistência a longo prazo (CARVALHO *et al.*, 2021). O ciclo de vida viral está intimamente ligado à diferenciação epitelial: enquanto nas células basais ocorre replicação limitada, nas camadas mais superficiais há expressão tardia de proteínas estruturais, montagem e liberação de novos vírions, sem lise celular, característica que contribui para a cronicidade e evasão imune (MOODY, 2022).

Um ponto central da fisiopatologia está na expressão das oncoproteínas E6 e E7, sobretudo

nos tipos oncogênicos (HPV-16 e HPV-18). Essas proteínas interagem com reguladores-chave do ciclo celular, como p53 e pRb, promovendo instabilidade genômica, proliferação descontrolada e resistência à apoptose. Em casos de infecção persistente, o genoma viral pode integrar-se ao DNA do hospedeiro, evento que favorece maior expressão das oncoproteínas e a progressão para neoplasias intraepiteliais e câncer invasivo (CARVALHO *et al.*, 2021).

Apesar da alta frequência da infecção, a maioria dos casos é autolimitada graças à resposta imune celular, especialmente mediada por linfócitos T CD4+ e CD8+. Entretanto, falhas na resposta imune ou coinfeções podem permitir persistência viral. A integração genômica e a imortalização celular, fenômenos raros na maioria dos vírus, tornam o HPV particularmente relevante para a oncogênese (CARVALHO *et al.*, 2021).

Assim, a fisiopatologia do HPV pode ser compreendida como um processo dinâmico: inicia-se com a infecção latente do epitélio, passa pela replicação dependente da diferenciação celular, envolve mecanismos virais de evasão imune e, em subsectores de pacientes, evolui para transformação maligna sustentada pelas ações das proteínas virais oncogênicas. Esse entendimento tem sido crucial para fundamentar estratégias preventivas, sobretudo a vacinação, que visa bloquear a infecção inicial e, consequentemente, interromper todo o processo patogênico subsequente.

Epidemiologia do HPV

O HPV é uma das infecções sexualmente transmissíveis mais prevalentes no mundo, com ampla diversidade genotípica e diferentes potenciais oncogênicos. Estima-se que cerca de 31% das mulheres sexualmente ativas apre-

sentem algum tipo de HPV e 21% estejam infectadas por genótipos de alto risco, sendo o HPV-16 o mais frequente. Em mulheres com citologia anormal e idade ≥ 50 anos, a prevalência permanece elevada, alcançando 54,5% para qualquer HPV e 43,0% para HPV oncogênico. Globalmente, em 2022, foram atribuídos ao HPV aproximadamente 831 mil casos de câncer e mais de 422 mil óbitos, com maior impacto em países de baixa e média renda. Em populações privadas de liberdade, taxas semelhantes foram encontradas, com predomínio de HPV-16, HPV-33 e HPV-52.

Estudos recentes reforçam esses achados. Por exemplo, uma análise retrospectiva realizada na China entre 2013 e 2020 observou uma diminuição significativa na incidência de câncer cervical relacionado ao HPV, especialmente entre mulheres de 36 a 64 anos, embora a incidência tenha permanecido estável em mulheres com 65 anos ou mais (CARVALHO *et al.*, 2021).

Na Europa, uma análise de dados de triagem cervical entre 2014 e 2023, na Suécia, revelou uma queda de 98% na prevalência de HPV-16 e 99% na de HPV-18 entre mulheres nascidas em 2000, em comparação com aquelas nascidas em 1984, sugerindo um impacto positivo da vacinação escolar organizada. No Brasil, dados do estudo MULHER indicam que 31,3% das mulheres testadas apresentaram infecção por HPV de alto risco, com prevalência mais alta entre mulheres vivendo com HIV (39,7%) em comparação com as HIV-negativas (24,3%) (OLIVEIRA *et al.*, 2025).

Estudos adicionais indicam que a prevalência de HPV oral varia entre países, com taxas de 8,7% no Brasil, 10,0% no México e 7,6% nos Estados Unidos. A prevalência de HPV de alto risco na cavidade oral foi de 5,3% no Brasil, 7,3% no México e 5,4% nos Estados Unidos (ALEMANY *et al.*, 2025).

Uma análise global estimou que quase um em cada três homens está infectado com pelo menos um tipo de HPV genital, e cerca de um em cada cinco homens está infectado com um ou mais tipos de HPV de alto risco (ALEMANY *et al.*, 2025).

Manifestações clínicas e lesões associadas

O HPV é um vírus com amplo poder de disseminação, capaz de infectar o trato anogenital feminino e masculino por meio do contato sexual com a genitália infectada. Esse vírus é responsável por causar desde lesões benignas até alterações pré-malignas (TOMECKA *et al.*, 2025). Ele pode ser classificado em dois tipos com base em sua carcinogênese potencial: baixo risco (LR-HPV) e alto risco (HR-HPV). Em razão de suas manifestações clínicas características, sobretudo as verrugas, o HPV é popularmente denominado “vírus das verrugas humanas” (GRANDE *et al.*, 2024).

As manifestações clínicas benignas se expressam, principalmente na pele, e são causadas pelos subtipos LR-HPV 4. Entre as lesões destacam-se: condiloma acuminado, verrugas orais, anogenitais, plantares, planas ou cutâneas (GRANDE *et al.*, 2024). As verrugas genitais (condilomas acuminados) representam a manifestação clínica mais frequente, caracterizadas por lesões de aspecto vegetativo da cor da pele, rosa ou acastanhados. Lesões benignas na mucosa oral geralmente são únicas, de cor rósea ou esbranquiçada, localizando-se nos lábios e palato. Lesões plantares são pápulas hiperkeratóticas com crescimento endofítico em áreas de pressão afetando crianças e adolescentes com mais frequência. Já as verrugas planas apresentam-se no rosto e dorso das mãos como pápulas pequenas, achatadas e lisas, de coloração variável, podendo ser eritematosas, da cor da pele ou amareladas.

Além dessas manifestações cutâneas e mucosas, pode-se destacar, também, a papilomatose respiratória recorrente, uma doença rara, mas potencialmente fatal. Essa condição não neoplásica é uma das mais importantes da região da cabeça e pescoço, sendo caracterizada pelo crescimento de papiloma escamoso benigno no epitélio das vias aéreas do trato respiratório superior abrangendo laringe, cordas vocais, aritenoides, subglote e traqueia (GAROLLA *et al.*, 2023). A região mais afetada é a junção mucocutânea das cordas vocais verdadeiras, podendo evoluir para obstrução completa das vias aéreas. Nesses casos, os sintomas incluem rouquidão progressiva, tosse, estridor ou, em crianças, manifestações como choro fraco e disfonia (TOMECKA *et al.*, 2025).

Por outro lado, os subtipos HR-HPV, 16 e 18 estão associados às malignidades relacionadas ao HPV, como cânceres na região cervical, anal, peniana e orofaríngea (GRANDE *et al.*, 2024). A transformação de um epitélio glandular em epitélio escamoso na zona de transformação do colo uterino favorece a infecção das células basais pelo HPV e a gênese do carcinoma espinocelular cervical. De forma semelhante, a neoplasia anal se manifesta como lesões intraepiteliais escamosas pré-invasivas, que podem progredir para carcinoma invasivo, manifestando-se clinicamente por sangramento anal, tenesmo e presença de massa palpável no exame clínico. Além disso, em pacientes do sexo masculino, a infecção pelo HPV está associada ao câncer de pênis, um carcinoma espinocelular agressivo da pele da glândula ou da camada interna do prepúcio. Já nas neoplasias orofaríngeas, observa-se predileções por regiões linfopiteliais, como a tonsila palatina e a base da língua, e apresentam como sintoma inicial o inchaço cervical (GAROLLA *et al.*, 2023).

Diagnóstico da infecção pelo HPV e profilaxia

A infecção pelo HPV é a causa de quase todos os cânceres de colo do útero em todo o mundo (PERKINS *et al.*, 2023) e representa um dos principais desafios de saúde pública global, afetando desproporcionalmente mulheres em países de baixa e média renda (GALÁRRAGA *et al.*, 2025). O vírus exerce sua ação oncogênica por meio das proteínas E6 e E7, que desregulam o crescimento celular e inibem a apoptose (morte celular programada) (GARCÍA *et al.*, 2024). Diante desse cenário, a implementação de estratégias eficazes de diagnóstico e profilaxia é fundamental para o controle e a eventual eliminação do câncer cervical como um problema de saúde pública (LÉON-MALDONADO *et al.*, 2025). Os métodos diagnósticos para a infecção pelo HPV e suas lesões precursoras podem ser categorizados como indiretos, que detectam as alterações celulares causadas pelo vírus, e diretos, que identificam o próprio agente infeccioso ou seus componentes.

Tradicionalmente, o teste de papanicolau (citologia oncológica), tem sido o principal método de rastreamento, apesar de suas conhecidas limitações (GALÁRRAGA *et al.*). Sua função é detectar células pré-cancerosas ou cancerosas transformadas pela infecção viral. No entanto, sua eficácia é limitada por uma sensibilidade variável, que varia de 30% a 87%, e uma especificidade de 86% a 100% (GARCÍA *et al.*, 2024). Estudos recentes demonstram uma alta taxa de resultados falso-positivos e falso-negativos com este método. Em uma análise de 3.806 amostras, 25,1% das citologias de baixo grau e 47,9% das de alto grau tiveram um resultado negativo para HPV de alto risco no teste de PCR, indicando um resultado citológico falso-positivo. De forma ainda mais preocupante, 22,1% das amostras

com citologia negativa apresentaram resultado positivo para HPV de alto risco por PCR, configurando um falso-negativo que pode atrasar o diagnóstico (CASTRILLO-DIEZ *et al.*, 2024).

Quando um teste de rastreamento apresenta resultado anormal, a paciente geralmente é encaminhada para uma colposcopia (PERKINS *et al.*, 2023; GARCÍA *et al.*, 2024).

Este procedimento consiste na avaliação do colo do útero com um colposcópio, que permite a visualização ampliada do tecido após a aplicação de ácido acético. Durante a colposcopia, podem ser realizadas biópsias das áreas suspeitas. O material coletado é então enviado para análise histopatológica, que confirma o diagnóstico e gradua a lesão (por exemplo, neoplasia intraepitelial cervical graus 1, 2 ou 3 - NIC1, NIC2, NIC3). A histopatologia é considerada o padrão-ouro para a confirmação de lesões pré-cancerosas (PERKINS *et al.*, 2023; GARCÍA *et al.*, 2024).

Diversos estudos comprovaram a superioridade dos métodos moleculares para a detecção do câncer cervical (GARCÍA *et al.*, 2024). Os testes de DNA de HPV possuem sensibilidade e poder preditivo superiores em comparação ao papanicolau, sendo o método recomendado para a detecção precoce (GALÁRRAGA *et al.*, 2025). Os testes de DNA de HPV possuem uma sensibilidade superior a 90% para a detecção de lesões pré-cancerosas, em comparação com 50% a 70% da citologia (PERKINS *et al.*, 2023). Essa alta sensibilidade permite a identificação do vírus antes mesmo do surgimento de alterações celulares visíveis (CASTRILLO-DIEZ *et al.*, 2024) e é um método mais preciso para identificar lesões pré-cancerosas antes que se tornem um câncer invasivo (GALÁRRAGA *et al.*, 2025). Além disso, um resultado negativo no teste de HPV indica um risco de desenvolver pré-câncer inferior a 0,15% nos 5 anos seguintes, o que permite estender os intervalos de ras-

teamento com segurança (PERKINS *et al.*, 2023).

Os testes moleculares de segunda geração não apenas detectam a presença do vírus, mas também identificam os genótipos específicos, distinguindo principalmente o HPV-16 e o HPV-18, que são os mais carcinogênicos. O HPV-16 é responsável por mais de 60% dos cânceres de colo do útero, enquanto o HPV-18 e o HPV-45, juntos, causam aproximadamente 20% dos casos (PERKINS *et al.*, 2023). A identificação desses genótipos é crucial, pois mulheres portadoras de HPV-16 e/ou 18 apresentam um risco absoluto de ter uma lesão (NIC2+) de 34,1%, justificando o encaminhamento direto para colposcopia. A genotipagem demonstrou ser mais sensível que a citologia como método de triagem para pacientes HPV positivas, com uma sensibilidade de 77,7% contra 44,4% da citologia na detecção de lesões NIC2+ (GARCÍA *et al.*, 2024).

Para mulheres com teste de HPV positivo, é necessário um método de triagem para identificar aquelas com maior risco de desenvolver câncer (GARCÍA *et al.*, 2024). A detecção simultânea das proteínas p16 e Ki67 dentro da mesma célula epitelial cervical (ensaio de dupla coloração) funciona como um marcador de transformação celular mediada pelo HPV (CASTRILLO-DIEZ *et al.*, 2024). Um resultado positivo neste teste indica que a infecção por HPV está ativa e promovendo proliferação celular descontrolada (PERKINS *et al.*, 2023). Este teste é uma ferramenta valiosa para a triagem de pacientes HPV positivas, pois ajuda a evitar colposcopias desnecessárias (CASTRILLO-DIEZ *et al.*, 2024). Em um estudo, 68,3% das amostras positivas para HPV de alto risco apresentaram resultado negativo na dupla coloração, indicando que não havia evi-

dência de transformação celular ativa, permitindo um manejo mais conservador (CASTRILLO-DIEZ *et al.*, 2024).

A profilaxia da infecção pelo HPV e de suas consequências é dividida em primária, que visa evitar a infecção, e secundária, focada no diagnóstico e tratamento precoces. A vacinação contra o HPV é a estratégia de prevenção primária mais eficaz (LÉON-MALDONADO *et al.*, 2025). As vacinas atuais, como a 9-valente, podem prevenir mais de 90% dos pré-cânceres e cânceres cervicais, pois oferecem proteção contra os genótipos de maior risco (HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58), além dos tipos 6 e 11, causadores de verrugas genitais (PERKINS *et al.*, 2023).

A educação em saúde é um pilar complementar à vacinação. Campanhas de informação em massa e a oferta de procedimentos gratuitos são facilitadores importantes para a adesão às estratégias de prevenção. É crucial fornecer informações claras sobre os benefícios da vacinação e do rastreamento para combater a desinformação e aumentar a aceitação (LÉON-MALDONADO *et al.*, 2025). Campanhas de conscientização devem abordar os riscos do HPV e a importância dos testes, combatendo o estigma associado a infecções sexualmente transmissíveis (GALÁRRAGA & LÓPEZ-GIL, 2025).

A profilaxia secundária consiste no rastreamento regular para detectar e tratar lesões pré-cancerosas antes que façam a progressão para um câncer invasivo. O paradigma do rastreamento está em transição. Guias internacionais e evidências científicas robustas recomendam a substituição da citologia pelo teste de HPV como método primário de rastreamento para mulheres a partir dos 25 ou 30 anos. Análises de modelagem sugerem que a transição para programas de rastreamento baseados em HPV em países de baixa e média renda poderia prevenir

milhões de mortes (PERKINS *et al.*, 2023; GALÁRRAGA *et al.*, 2025).

O fluxo recomendado atualmente inicia-se com um teste de HPV. Se o resultado for negativo, a paciente pode repetir o rastreamento em um intervalo seguro de 5 anos. Porém, se o resultado for positivo, a paciente deve passar por um teste de triagem para saber o nível de risco. As triagens podem ser genotipagem para HPV 16/18 e citologia líquida ou dupla coloração (p16/ki67). Um resultado anormal em qualquer um desses testes indica a necessidade de colposcopia (PERKINS *et al.*, 2023; CASTRILLO-DIEZ *et al.*, 2024). Este modelo de manejo baseado em risco otimiza os recursos, direcionando os procedimentos invasivos (colposcopia) apenas para as mulheres com maior probabilidade de apresentar lesões clinicamente significativas, ao mesmo tempo que reduz a ansiedade e os procedimentos desnecessários em mulheres com baixo risco (PERKINS *et al.*, 2023).

O avanço das tecnologias moleculares revolucionou o diagnóstico e a profilaxia da infecção pelo HPV. A transição de métodos indiretos, como a citologia, para métodos diretos, como o teste de DNA-HPV, representa um salto qualitativo na precisão do rastreamento, permitindo a detecção precoce e eficaz de mulheres em risco. Além disso, a vacinação profilática se consolida como a mais poderosa ferramenta de prevenção primária, com potencial para reduzir drasticamente a incidência de neoplasias associadas ao HPV.

Prevenção primária: vacinação contra o HPV e profilaxia

A prevenção primária do HPV engloba estratégias destinadas a reduzir a ocorrência da infecção antes que ela aconteça. A vacinação contra o HPV é considerada a medida mais eficaz, protegendo contra os tipos de vírus

mais associados ao câncer do colo do útero e outras neoplasias (OLIVEIRA *et al.*, 2020). No Brasil, programas de imunização foram implementados desde 2014, com campanhas voltadas a meninas e meninos na faixa etária recomendada, promovendo imunização em larga escala e impactando diretamente a incidência de infecções de alto risco (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Além da vacinação, a profilaxia comportamental é essencial para reduzir o risco de transmissão do HPV. O uso correto e consistente de preservativos, a limitação do número de parceiros sexuais e o incentivo à comunicação aberta sobre histórico sexual entre parceiros são medidas que diminuem significativamente a probabilidade de infecção (OLIVEIRA *et al.*, 2020). Programas educativos voltados para adolescentes e jovens, incluindo escolas e centros de saúde, têm demonstrado eficácia na promoção dessas práticas preventivas.

A educação em saúde sexual desempenha um papel central na prevenção primária do HPV, pois informa sobre modos de transmissão, fatores de risco e importância da vacinação. Estudos indicam que a combinação de educação sexual abrangente com estratégias de imunização e profilaxia comportamental aumenta a adesão às práticas preventivas e reduz lacunas de conhecimento, sobretudo em populações vulneráveis (VILLA *et al.*, 2021).

Por fim, a prevenção primária também inclui acompanhamento de parceiros e consultas regulares de saúde, visando identificar comportamentos de risco e reforçar medidas preventivas. A integração de vacinação, uso de preservativos, educação sexual e acompanhamento clínico constitui a estratégia mais eficaz para reduzir a transmissão do HPV e, consequentemente, a incidência de câncer cervical e outras complicações associadas ao vírus (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Impacto da imunização na redução da incidência de lesões e neoplasias

A descoberta da relação do HPV com câncer cervical ocorreu em 1983, mas somente em 2006 a primeira vacina contra este vírus foi aprovada para uso. Atualmente, existem três tipos de vacinas, a quadrivalente, contra os tipos 6,11,16 e 18, a bivalente, contra os tipos 16 e 18, sendo esses os de alto risco oncológicos, e a vacina nonavalente, contra os tipos 11,16,18,31,33,45,52 e 58. Todas as vacinas disponíveis reduzem a incidência de lesões genitais pré-cancerosas de colo de útero, vulva e vagina. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza a vacina quadrivalente desde 2014, inicialmente, em duas doses, com foco em meninas de 11 a 13 anos, em 2024, houve mudanças no esquema vacinal e começou a ser ofertada para crianças e adolescentes de 9 a 14 anos, em dose única, para ambos os sexos (OMS, 2025; BRASIL, 2025).

O esquema de três doses é recomendado para pessoas com HIV/AIDS, pacientes oncológicos, transplantados e vítimas de violência sexual de 15 a 45 anos, para vítimas de violência sexual entre 4 a 14 anos, o esquema vacinal é feito com duas doses (BRASIL, 2025). A Organização Mundial da Saúde (OMS) tem como meta, para 2030, eliminar o câncer de colo de útero, por meio da estratégia 90-70-90, sendo cobertura vacinal de 90%, além de 70% de cobertura de rastreamento em mulheres com idade entre 35 e 45 anos e 90% de tratamento para lesões pré-cancerosas e câncer invasivo (OMS, S.d.; OMS, 2023). O Ministério da Saúde brasileiro, por sua vez, como estratégia para atingir os níveis de cobertura vacinal, ampliou a oferta, na rede pública, para meninas entre 15 a 19 anos, até o fim de 2025 (BRASIL, 2025).

O papilomavírus humano apresenta mais de 200 subtipos, sendo os de alto risco oncogênico e, portanto, de maior importância clínica os subtipos 16 a 18, os quais podem causar câncer de colo de útero, sendo responsáveis por 70% dos cânceres cervicais invasivos, anal e de orofaringe (PETCA *et al.*, 2020). O estudo transversal publicado, em 2024, pela revista científica *JAMA Network*, acompanhou 54,7 milhões de participantes entre 2006 e 2022 com base nos dados anuais do Departamento de Serviços de Saúde do Estado do Texas, mostrou que a vacina contra o HPV reduziu em 62% as mortes por câncer de colo de útero. Na Suécia, um estudo de coorte nacional revelou uma diminuição de 88% na incidência de câncer cervical invasivo entre jovens que receberam a vacina antes dos 17 anos.

Segundo o Ministério da Saúde, 80% dos indivíduos sexualmente ativos serão infectados com um ou mais tipos de HPV ao longo da vida. Desse modo, a vacina torna-se importante também para indivíduos que já apresentam lesões causadas pelo vírus, uma vez que, devido a grande variedade de subtipos, há a possibilidade de contaminação concomitante. De acordo com estudo publicado pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), a vacina é capaz de reduzir, em até 80%, a recidiva da infecção em pessoas que já apresentam lesões (FEBRASGO, 2023).

Desse modo, a vacinação contra o HPV representa uma ferramenta fundamental na prevenção do câncer de colo de útero e de outras lesões genitais pré-cancerosas, sendo eficaz mesmo em indivíduos previamente infectados. A meta da OMS para 2030 e as estratégias brasileiras de ampliação da cobertura vacinal evidenciam que, com adesão adequada às vacinas e programas robustos de rastreamento e tratamento, o século 21 pode se tornar o último a registrar altas taxas de câncer associado ao HPV,

consolidando a vacinação como medida preventiva essencial para a saúde pública global (OPAS, 2024).

Desafios na cobertura vacinal

Os principais desafios e barreiras para a cobertura vacinal do HPV atualmente são multifatoriais e variam conforme o contexto socioeconômico, cultural e organizacional de cada região. A literatura científica recente destaca que as dificuldades podem ser agrupadas em barreiras de conhecimento, culturais, estruturais, econômicas e organizacionais.

A insuficiência de conhecimento sobre o HPV e sua relação com cânceres, especialmente o câncer de colo uterino, é um dos principais obstáculos. Baixos níveis de alfabetização em saúde, desinformação sobre a segurança e eficácia da vacina, e exposição a informações negativas ou *fake news* contribuem para hesitação vacinal, tanto entre pais quanto entre adolescentes e jovens adultos (TOBAIQY & MACLURE, 2024). A falta de recomendação ativa por profissionais de saúde é outro fator relevante, pois a recomendação médica é um dos principais facilitadores para a aceitação da vacina (FEBRASGO, 2023).

Barreiras culturais e religiosas também desempenham papel importante, especialmente em comunidades onde há resistência à discussão sobre sexualidade ou onde há estigma associado à vacinação contra uma infecção sexualmente transmissível. Valores familiares, crenças religiosas e normas sociais podem dificultar a aceitação da vacina, sendo necessário o desenvolvimento de campanhas educativas culturalmente sensíveis (CANGELOSI *et al.*, 2025).

Do ponto de vista estrutural e organizacional, limitações na infraestrutura dos sistemas de saúde, especialmente em áreas rurais e po-

pulações vulneráveis (como migrantes e refugiados), dificultam o acesso à vacinação. Barreiras logísticas incluem falta de disponibilidade da vacina, custos elevados (quando não há financiamento público), dificuldades de transporte, ausência de programas escolares de imunização e sistemas de registro eletrônico pouco eficientes (VALDECANTOS *et al.*, 2025). Em países de baixa e média renda, a necessidade de pagamento pela vacina é um obstáculo significativo.

Comunicação inadequada, barreiras linguísticas e falta de materiais informativos adaptados para diferentes públicos também impactam negativamente a cobertura vacinal, especialmente entre migrantes, refugiados e grupos minoritários. A pandemia de Covid-19 agravou essas dificuldades, interrompendo campanhas de vacinação e desviando recursos dos sistemas de saúde (VALDECANTOS *et al.*, 2025).

Estratégias para superar essas barreiras incluem intervenções multicomponentes, engajamento de escolas e pais, uso de tecnologia e mídias digitais para educação, capacitação de profissionais de saúde, campanhas direcionadas para grupos específicos (como migrantes), integração da vacinação do HPV a outros serviços de saúde, e fortalecimento dos sistemas de monitoramento e vigilância (VALDECANTOS *et al.*, 2025). O envolvimento de mediadores comunitários, líderes religiosos e agentes de saúde é fundamental para aumentar a confiança e a aceitação da vacina (TOBAIQY & MACLURE, 2024).

A superação das barreiras à vacinação contra o HPV exige abordagens integradas, que considerem aspectos educacionais, culturais, estruturais e organizacionais, com foco especial em populações vulneráveis e em estratégias de comunicação eficazes e culturalmente adaptadas (MALIK *et al.*, 2024).

Perspectivas futuras no controle do HPV e das neoplasias associadas

O controle do HPV e das neoplasias a ele relacionadas caminha para uma transformação significativa, impulsionada pela convergência entre avanços na imunização, inovações em diagnóstico molecular, uso de inteligência artificial e o desenvolvimento de imunoterapias mais eficazes. Esses progressos consolidam o cenário no qual o câncer do colo do útero pode se tornar o primeiro câncer prevenível por vacinação a ser eliminado como problema de saúde pública.

No campo da prevenção primária, destacam-se os avanços referentes à simplificação dos esquemas vacinais. Estudos recentes demonstraram que uma única dose da vacina contra HPV é capaz de manter eficácia superior a 95% na prevenção de infecções persistentes pelos principais tipos oncogênicos, com proteção sustentada por ao menos três anos em mulheres jovens, o que fortalece a possibilidade de adoção em larga escala de esquemas de dose única. A Organização Mundial da Saúde já reconhece essa estratégia como válida para meninas entre 9 e 20 anos, o que pode reduzir custos, ampliar coberturas vacinais e facilitar a logística de programas nacionais de imunização. Paralelamente, observa-se a expansão da vacinação sexo-neutra, incluindo meninos, com impacto positivo tanto na proteção individual contra cânceres anogenitais e de orofaringe quanto na aceleração da redução da circulação viral pela via da imunidade de rebanho (DYKENS *et al.*, 2023).

Além da simplificação, novas plataformas vacinais vêm sendo desenvolvidas. Vacinas baseadas na proteína L2 têm se mostrado promissoras por sua capacidade de induzir respostas imunes cruzadas contra múltiplos genótipos do HPV, ampliando o espectro de pro-

teção. Resultados pré-clínicos recentes sugerem que nanopartículas contendo L2 e E7 podem exercer papel tanto profilático quanto terapêutico. Adicionalmente, vacinas desenvolvidas a partir da tecnologia de mRNA têm mostrado elevada imunogenicidade, flexibilidade de adaptação a novos genótipos e potencial de produção em larga escala, características que tornam essa plataforma particularmente atrativa para o futuro (TSUKAMOTO *et al.*, 2024).

No que se refere à prevenção secundária, a tendência mundial é a adoção do teste de DNA do HPV como método primário de rastreamento, em substituição progressiva ao exame citológico. Esse movimento tem sido acompanhado pelo estímulo ao uso da autocoleta de amostras, estratégia que mostrou grande potencial para aumentar a adesão de mulheres em populações vulneráveis, reduzindo barreiras de acesso. Em países de baixa e média renda, estudos de implementação mostraram que a combinação de autocoleta com testes rápidos de DNA do HPV e tratamento imediato por ablação térmica no mesmo dia é viável, segura e eficaz na redução da perda de seguimento, representando uma solução prática para sistemas de saúde com recursos limitados.

Outra inovação importante é a incorporação de biomarcadores no processo de triagem de mulheres HPV-positivas. O duplo marcador p16/Ki-67 já se estabeleceu como ferramenta mais sensível e específica que a citologia para estratificação de risco, permitindo reduzir encaminhamentos desnecessários para colposcopia e aumentando a detecção de neoplasias intraepiteliais de alto grau. Mais recentemente, estudos populacionais demonstraram que a análise de assinaturas de metilação em DNA, como FAM19A4/miR124-2, apresenta desempenho superior ao da citologia na previsão de progressão para lesões de alto grau, sendo aplicável inclusive em amostras de autocoleta. Isso abre es-

paço para fluxos de rastreamento inteiramente moleculares, com maior objetividade e menor dependência de infraestrutura morfológica (SCHREIBERHUBER *et al.*, 2024).

O uso da inteligência artificial (IA) emerge como outro vetor fundamental de inovação. Algoritmos de aprendizado profundo aplicados à leitura de exames citológicos e colposcópicos já atingem níveis de acurácia comparáveis aos de especialistas, oferecendo padronização e suporte especialmente relevante em regiões com escassez de profissionais. Estudos recentes também exploram a utilização de imagens cervicais captadas por *smartphones*, analisadas por IA, como ferramenta de triagem em áreas remotas, sugerindo que a tecnologia pode reduzir desigualdades de acesso e expandir a cobertura de rastreamento. Além do diagnóstico, plataformas digitais têm permitido integrar registros de vacinação, rastreamento e tratamento, favorecendo a coordenação de programas populacionais de saúde.

No tratamento das neoplasias, o futuro também aponta para avanços promissores. Ensaios clínicos como o KEYNOTE-826 demonstraram que a adição de pembrolizumabe à quimioterapia, com ou sem bevacizumabe, aumenta significativamente a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer cervical recorrente ou metastático. Além disso, vacinas terapêuticas que miram as oncoproteínas E6 e E7 têm apresentado resultados relevantes. A combinação da vacina ISA101 com nivolumabe alcançou respostas clínicas significativas em tumores HPV-16 positivos, sugerindo que a integração entre vacinas terapêuticas e imunoterapia pode se tornar uma abordagem consolidada em médio prazo (SOUSA *et al.*, 2022). Complementarmente, vacinas terapêuticas baseadas em mRNA têm demonstrado respostas imunes robustas em estudos iniciais, abrindo caminho

para sua utilização em lesões de alto grau e tumores iniciais.

No âmbito das políticas públicas, a meta da Organização Mundial da Saúde de eliminar o câncer do colo do útero como problema de saúde pública até 2030 se baseia na estratégia 90-70-90: 90% das meninas vacinadas até os 15 anos, 70% das mulheres rastreadas até os 35 e 45 anos, e 90% das diagnosticadas tratadas adequadamente. Modelos matemáticos projetam que, se essas metas forem atingidas, a incidência global poderá cair abaixo de quatro casos por 100 mil mulheres/ano ainda neste século, prevenindo milhões de novos casos de câncer e reduzindo de forma significativa a mortalidade associada ao HPV (ZOU *et al.*, 2024).

Em síntese, as perspectivas futuras no controle do HPV e das neoplasias associadas indicam um horizonte de transformação radical. A simplificação dos esquemas vacinais, o desenvolvimento de vacinas de próxima geração, a adoção de rastreamento totalmente molecular, a incorporação de biomarcadores de alta precisão, o uso de inteligência artificial e os avanços na imunoterapia configuram um arsenal cada vez mais robusto. Combinados a políticas públicas sustentáveis e focadas na equidade, esses progressos colocam a eliminação do câncer do colo do útero como um objetivo factível nas próximas décadas, além de impactar positivamente outras neoplasias HPV-relacionadas.

CONCLUSÃO

A infecção pelo HPV continua sendo um dos grandes desafios da saúde pública mundial. Isso se deve não só à sua alta frequência, mas também à relação direta com diferentes tipos de câncer e ao impacto ainda maior em países de

baixa e média renda. A chegada da vacina preventiva mudou o cenário de forma decisiva, tornando-se a ferramenta mais eficaz para evitar o câncer de colo do útero e outras doenças ligadas ao HPV. Os resultados são claros: quedas significativas nos tipos de vírus cobertos pela vacina, nas lesões precursoras e, então, nos casos de câncer invasivo, onde a imunização atinge boa parte da população.

Mesmo assim, os obstáculos ainda são grandes. Dificuldades de acesso, resistência à vacinação e desigualdades sociais impedem que os avanços cheguem a todos. Para mudar isso, são necessárias políticas públicas consistentes, campanhas educativas permanentes, a ampliação da vacinação também para meninos e novas formas de rastreamento, como testes moleculares e a autocoleta, que podem facilitar o diagnóstico precoce.

Olhando para o futuro, o horizonte é animador. Estudos sobre esquemas de dose única, novas gerações de vacinas, uso de biomarcadores, inteligência artificial e terapias imunológicas ampliam as possibilidades de prevenção e tratamento. Com esses recursos, a meta da OMS, de eliminar o câncer de colo do útero como problema de saúde até 2030, deixa de ser apenas um ideal distante e passa a ser um objetivo possível, desde que haja esforço global, acesso equitativo e adesão real às estratégias propostas.

Em resumo, a vacinação contra o HPV é mais do que uma conquista científica: ela pode mudar a história das doenças ligadas a esse vírus no século XXI. Aliada a programas de rastreamento e tratamento oportuno, representa uma das vitórias mais importantes da medicina preventiva moderna.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEMANY, L. *et al.* Oral human papillomavirus prevalence and type distribution by age and sex in Brazil, Mexico, and the United States: Results from the PROGRESS study. *Journal of Infectious Diseases*, v. 232, 2025. doi: 10.1002/ijc.32713.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Brasil avança na vacinação contra HPV e supera média global. Gov.br, 22 ago. 2025.
- CANGELOSI, G. *et al.* Papillomavirus vaccination programs and knowledge gaps as barriers to implementation: a systematic review. *Vaccines*, v. 13, p. 460, 2025. doi: 10.3390/vaccines13050460.
- CARVALHO, N.S. *et al.* Protocolo brasileiro para infecções sexualmente transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 30, e2020790, 2021. doi: 10.1590/S1679-4974202100014.espl.
- DYKENS, J.A. *et al.* Gender-neutral HPV vaccination programs: reconsidering definitions, evidence, and impact. *Vaccine*, v. 41, p. 676, 2023. doi: 10.3389/fpubh.2023.1067299.
- FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA - FEBRASGO. Recomendações FEBRASGO para a vacina HPV 9. [S.l.: s.n.], S.d.
- GALÁRRAGA, G. & LÓPEZ-GIL, J.F. Making human papillomavirus testing a public health priority in Ecuador. *Frontiers in Public Health*, v. 13, 2025. doi: 10.3389/fpubh.2025.1535580.
- GARCÍA, L. *et al.* Comparación del desempeño de la tipificación de HPV y el test de Papanicolaou como métodos de triaje en la detección del cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras en el Proyecto ESTAMPA-Uruguay. *Revista Médica del Uruguay*, v. 40, e203, 2024. doi: 10.29193/rmu.40.4.3.
- GAROLLA, A. *et al.* HPV-related diseases in male patients: an underestimated conundrum. *Journal of endocrinological investigation*, v. 47, p. 261, 2023. doi: 10.1007/s40618-023-01945-1.
- GRANDE, G. *et al.* Prevalence of HPV infection in the general population of young and adult males in Italy. *Andrology*, v. 13, 2024. doi: 10.1111/andr.13234.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA. Câncer de colo de útero. Inca, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero/profissional-de-saude>. Acesso em: 16 set. 2025.
- LEÓN-MALDONADO, L. *et al.* Barriers and facilitators to a combined strategy of HPV vaccination and cervical cancer screening among Mexican women. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, v. 21, 2025. doi: 10.1080/21645515.2025.2483018.
- MALIK, S. *et al.* HPV Vaccines among university students: understanding barriers and facilitators of vaccine uptake. *Vaccines*, v. 12, 2024. doi: 10.3390/vaccines12121385.
- MARKOWITZ, L.E. *et al.* Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: updated systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine*, v. 40, 2022. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.06.065.
- MOODY, C.A. Regulation of the innate immune response during the human papillomavirus life cycle. *Viruses*, v. 14, 2022. doi: 10.3390/v14081797.
- OLIVEIRA, C. *et al.* Vacinação e profilaxia do HPV: impacto e estratégias preventivas. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 42, p. 123, 2020.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Cobertura da vacinação contra o papilomavírus humano (HPV). Genebra: OMS, 2023.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. Câncer do colo do útero. Organização Pan-Americana da Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer-do-colo-do-utero>. Acesso em: 16 set. 2025.
- PATEL, C. *et al.* The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*, v. 23, 2018. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737.
- PERKINS, R.B. *et al.* Cervical cancer screening: a review. *JAMA*, v. 330, p. 547, 2023. doi: 10.1001/jama.2023.13174.
- PETCA, A. *et al.* Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future: review. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 20, p. 4593, 2020. doi: 10.3892/etm.2020.9316.
- SCHREIBERHUBER, L. *et al.* Cervical cancer screening using DNA methylation triage in a real-world population. *Nature Medicine*, v. 30, p. 145, 2024. doi: 10.1038/s41591-024-03014-6.
- TOBAIQY, M. & MACLURE, K. A systematic review of human papillomavirus vaccination challenges and strategies to enhance uptake. *Vaccines*, v. 12, p. 746, 2024. doi: 10.3390/vaccines12070746.

TOMECKA, P. *et al.* HPV infection in children and adolescents: a comprehensive review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 14, p. 2425, 2025. doi: 10.3390/jcm14072425.

TSUKAMOTO, K. *et al.* Enhanced broad-spectrum efficacy of an L2-based mRNA vaccine targeting HPV types 6, 11, 16, 18. *Vaccines*, v. 12, p. 443, 2024. doi: 10.3390/vaccines12111239.

VALDECANTOS, R.L. *et al.* The structural and organizational aspects of human papillomavirus vaccine affecting immunization coverage in Europe: a systematic review. *BMC Public Health*, v. 25, 2025. doi: 10.1186/s12889-025-22343-w.

VILLA, L.L. *et al.* Education and behavioral prevention strategies for HPV infection. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 67, p. 85, 2021.

WOLF, J. *et al.* Human papillomavirus infection: Epidemiology, biology, host interactions, cancer development, prevention, and therapeutics. *Reviews in Medical Virology*, v. 34, e2537, 2024. doi: 10.1002/rmv.253.