



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
AGÊNCIA DE INOVAÇÃO, EMPREENDEDORISMO, PESQUISA,
PÓS-GRADUAÇÃO E INTERNACIONALIZAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO ADULTO
MESTRADO ACADÊMICO**



**POLIMORFISMO DO GENE DE IL6 E TNF α : ESTUDO DA
RELAÇÃO COM O PAPILOMAVÍRUS HUMANO**

DANIELLE BANDEIRA CAMPOS RODRIGUES

**São Luís
2025**

Danielle Bandeira Campos Rodrigues

**POLIMORFISMO DO GENE DE IL6 E TNF α : ESTUDO
DA RELAÇÃO COM O PAPILOMAVÍRUS HUMANO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção de título de mestre em Saúde do Adulto.

Área de concentração: HPV e câncer

Orientador: Prof^a. Dra. Sally Cristina Moutinho Monteiro.

Coordenador: Prof. Dr. Marcelo Souza de Andrade

São Luís
2025

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Rodrigues, Danielle Bandeira Campos.

POLIMORFISMO DO GENE DE IL6 E TNF α : ESTUDO DA
RELAÇÃO COM O PAPILOMAVÍRUS HUMANO / Danielle Bandeira
Campos Rodrigues. - 2025.

68 f.

Orientador(a): Sally Cristina Moutinho Monteiro.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2025.

1. Papilomavírus Humano. 2. Polimorfismo. 3.
Interleucinas. I. Monteiro, Sally Cristina Moutinho. II.
Título.

Danielle Bandeira Campos Rodrigues

**POLIMORFISMO DO GENE DE IL6 E TNF α : ESTUDO DA
RELAÇÃO COM O PAPILOMAVÍRUS HUMANO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão, para a obtenção do Título de Mestre em Saúde do Adulto

A Banca Examinadora da Defesa da Dissertação de Mestrado apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: ____/____/____.

Prof^a. Dr. Sally Cristina Moutinho Monteiro (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof^a Dra Ilka Kassandra Pereira Belfort (Examinador)
Faculdade Laboro

Prof^a Dra Flávia Castello Branco Vidal (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof^a. Dra. Rosimary de Jesus Gomes Turri
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Marcelo Souza de Andrade
Universidade Federal do Maranhão

AGRADECIMENTOS

Expresso minha profunda gratidão a Deus, por Sua força, graça e direção em cada etapa desta caminhada. Ao meu marido, pelo amor, compreensão e constante apoio, e aos meus pais, pelo exemplo de dedicação, pelos ensinamentos e por sempre acreditarem em mim. Aos demais familiares, pelo carinho, incentivo e presença, minha sincera gratidão.

Agradeço à minha orientadora, Sally Cristina Moutinho Monteiro, por sua paciência, dedicação e apoio essencial para a realização deste trabalho. Aos amigos e colegas, pelo companheirismo e palavras de encorajamento, deixo também meu agradecimento especial.

Sou grata aos participantes da pesquisa e às instituições que possibilitaram a coleta de dados, contribuindo diretamente para este estudo. Agradeço ainda ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão (PPGSAD/UFMA), pela formação acadêmica e científica proporcionada, e à Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA), pelo apoio financeiro à pesquisa. Por fim, a todos que, de alguma forma, colaboraram para a concretização deste trabalho, o meu muito obrigada!

RESUMO

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus DNA altamente prevalente, com forte associação ao câncer cervical. No Brasil, a infecção por HPV é comum em mulheres jovens, com elevado número de casos de câncer de colo do útero registrados anualmente. Este estudo teve como objetivo investigar a associação entre os polimorfismos IL6 -174 G>C (rs1800795), TNF- α -308 G>A (rs1800629) e TNF- α -238 G>A (rs361525) e a suscetibilidade à infecção por HPV. Trata-se de um estudo transversal com 184 mulheres sexualmente ativas (≥ 21 anos), atendidas em Unidades Básicas de Saúde de São Luís - MA, entre 2019 e 2021. As participantes responderam a um questionário e foram submetidas à coleta de amostras cérvico-vaginais para análise citológica e genotipagem do HPV. Além disso, foi realizada a determinação do polimorfismo para IL6 e TNF- α por reação de cadeia em polimerase em tempo real. A prevalência de HPV foi de 31%, sendo o tipo 16 o mais frequente, com coinfeção detectada em 26,32% das amostras. A maioria das mulheres DNA HPV positivas apresentou citologia normal, assim como o grupo DNA HPV negativo. Observou-se associação estatisticamente significativa entre o polimorfismo TNF- α -308 G>A e a presença de HPV, especialmente em infecções por tipos de alto risco e infecção única. Em contrapartida, os polimorfismos IL6 -174 G>C e TNF- α -238 G>A não mostraram associação significativa com a infecção por HPV. A análise do equilíbrio de Hardy-Weinberg revelou que os polimorfismos IL6 -174 G>C e TNF- α -308 G>A estavam em equilíbrio, enquanto TNF- α -238 G>A não se encontrava em equilíbrio, indicando possível influência de fatores específicos da população. Concluiu-se que o polimorfismo TNF- α -308 G>A pode estar associado a maior risco de infecção por HPV, reforçando o papel de fatores genéticos na resposta inflamatória e na suscetibilidade à infecção viral e possíveis lesões cervicais.

Palavras-chave: Papilomavírus humano, Polimorfismo, Interleucinas, TNF- α .

ABSTRACT

The human papillomavirus (HPV) is a highly prevalent DNA virus with a strong association with cervical cancer. In Brazil, HPV infection is common among young women, with a high number of cervical cancer cases reported annually. This study aimed to investigate the association between the IL6 -174 G>C (rs1800795), TNF- α -308 G>A (rs1800629), and TNF- α -238 G>A (rs361525) polymorphisms and susceptibility to HPV infection. This is a cross-sectional study involving 184 sexually active women (≥ 21 years old), attended at Primary Health Care Units in São Luís, Maranhão, between 2019 and 2021. Participants answered a questionnaire and underwent collection of cervicovaginal samples for cytological analysis and HPV genotyping. In addition, polymorphisms in the IL6 and TNF- α genes were analyzed using real-time polymerase chain reaction (PCR). The prevalence of HPV was 31%, with type 16 being the most frequent, and coinfection detected in 26.32% of the samples. Most HPV DNA-positive women had normal cytology, similar to the HPV DNA-negative group. A statistically significant association was observed between the TNF- α -308 G>A polymorphism and HPV presence, especially in infections caused by high-risk types and single infections. In contrast, the IL6 -174 G>C and TNF- α -238 G>A polymorphisms showed no significant association with HPV infection. Hardy-Weinberg equilibrium analysis revealed that the IL6 -174 G>C and TNF- α -308 G>A polymorphisms were in equilibrium, whereas TNF- α -238 G>A was not, suggesting the possible influence of population-specific factors. In conclusion, the TNF- α -308 G>A polymorphism may be associated with an increased risk of HPV infection, reinforcing the role of genetic factors in the inflammatory response and in susceptibility to viral infection and potential cervical lesions.

Keywords: *Human papillomavirus, Polymorphism, Interleukins, TNF- α .*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação por tipos de HPV, risco oncogênico e tipos de câncer associados	4
Tabela 2. Sequências de primers utilizados para a reação de PCR Nested para a identificação do DNA do HPV.....	15
Tabela 3. Descrição da população conforme resultado de PCR para HPV entre mulheres sexualmente ativas atendidas em um serviço público de saúde de São Luís/MA/Brasil.	18
Tabela 4 . Resultados do exame citopatológico, categorizado segundo a presença de DNA-HPV, entre mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil.	21
Tabela 5. Frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo IL-6 -174G>C (rs1800795) entre mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil.....	22
Tabela 6 . Frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo TNF alfa (rs1800629) de mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil.....	23
Tabela 7. Frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo TNF alfa (rs361525) de mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil.....	23
Tabela 8. Presença do polimorfismo da IL-6 -174G>C (rs1800795) e do TNF alfa (rs1800629 e rs361525) e sua associação com DNA HPV em mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil.....	24
Tabela 9 . Relação entre os polimorfismos e a presença de HPV de alto risco ou mais de um tipo de HPV em mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil	25
Tabela 10 . Análise de Regressão Logística Binária da associação entre polimorfismos IL-6 -174G>C (rs1800795), TNF alfa -308 G>A (rs1800629) e -238 G>A (rs361525) e presença de HPV de mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís	26

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Organização do genoma do HPV	3
Figura 2. Infecção por HPV e fatores determinantes.	6
Figura 3. Mapa térmico da razão de chances dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) com estatística significativa associados ao alto risco de câncer cervical.....	8
Figura 4. Estrutura ilustrativa de IL6	9

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACO - Anticoncepcional oral

ASC-H - Atípicas em células escamosas de significado indeterminado, não se pode excluir lesão de alto grau

ASC-US - Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

HPV- Papiloma Vírus Humano

HSIL- Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau

IFN γ - Interferon-gama

IL 1 - Interleucina 1

IL-6 - Interleucina 6

ISTs - Infecções Sexualmente Transmissíveis

LSIL- Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau

PCR - Reação em Cadeia da Polimerase

SNPs - Polimorfismos de nucleotídeo simples

TGF- β - Fator de Crescimento Transformador Beta

Th1 - Linfócitos T auxiliares

TNF α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REFERENCIAL TEÓRICO	3
2.1	Papilomavírus humano – HPV	3
2.2	Infecção viral e resposta imune do hospedeiro	5
2.3	Polimorfismos	7
2.4	Interleucina 6	8
2.5	TNF α	10
3	OBJETIVOS	13
3.1.	Objetivo Geral	13
3.2.	Objetivos Específicos	13
4	MÉTODOS	14
4.1.	Tipo de estudo e população	14
4.2.	Coleta das Amostras Biológicas e Extração de Material Genético	14
4.3.	Reação em Cadeia da Polimerase - PCR Nested	14
4.4.	Purificação do produto de PCR e genotipagem do HPV	16
4.5.	Deteção do Polimorfismos das Interleucinas	16
4.6.	Aspectos Éticos	17
4.7.	Análise Estatística	17
5	RESULTADOS	18
6	DISCUSSÃO	28
7	CONCLUSÃO	35
	REFERÊNCIAS	36
	APÊNDICE - Questionário Sociodemográfico	45
	ANEXO – Parecer Consubstanciado do CEP	48

1 INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus DNA não envelopado, composto por uma dupla-fita de DNA de cerca de 8.000 pares de bases. Este vírus é amplamente disseminado globalmente e apresenta alta prevalência entre a população. Estima-se que cerca de 80% dos indivíduos sexualmente ativos serão infectados por algum tipo de HPV em algum momento de suas vidas (Doorbar *et al.*, 2016). A infecção pelo HPV está fortemente associada ao desenvolvimento de cânceres, como o câncer cervical, o que torna a vigilância e a vacinação estratégias cruciais na saúde pública para controlar a disseminação do vírus (Bruni, *et al.* 2021).

No Brasil, estudos recentes indicam uma prevalência de 54,6% de infecções por HPV em mulheres jovens, com 38,4% dessas infecções sendo de alto risco para o desenvolvimento de câncer de colo do útero (Brasil, 2023). Em 2023, foram realizados 9,4 milhões de exames citopatológicos do colo do útero no Brasil. No estado do Maranhão, contabilizaram-se 238.023 exames no mesmo período. No Maranhão, em 2019, 9,1% das mulheres declararam nunca ter realizado o exame preventivo. O principal motivo referido para a não realização do exame foi a percepção de que não era necessário (45,1%). Outros motivos apontados foram a falta de orientação, sentimento de vergonha e nunca ter tido relação sexual (Instituto Nacional de Câncer, 2025).

Essas informações reforçam a necessidade de pesquisas que explorem os fatores imunológicos e genéticos envolvidos na persistência e progressão da infecção por HPV, uma vez que, este vírus possui mais de 200 formas descritas, com potencial oncogênico (Magalhães *et al.*, 2021). Em contraste, a persistência dos tipos de alto risco, como HPV-16 e HPV-18, está fortemente associada ao desenvolvimento de lesões cervicais de alto grau e câncer. Estes tipos de HPV também podem afetar outras áreas do corpo, incluindo o trato ano genital, pele, laringe, conjuntiva, mucosa traqueobrônquica, esôfago e cavidade oral, tanto em homens quanto em mulheres (Colpani *et al.*, 2020; Abreu *et al.*, 2018).

A resposta imune do hospedeiro é um fator crucial na determinação da persistência do HPV e do risco subsequente de câncer. Estudos mostram que a resposta imune inata e adaptativa desempenha um papel significativo na eliminação do vírus. No entanto, o HPV desenvolve mecanismos para evadir a resposta imune, incluindo a regulação da expressão de citocinas e a modulação da resposta inflamatória (Wild, Weiderpass, Stewart, 2020). Durante a infecção, o HPV pode levar a uma regulação

positiva de citocinas, que juntamente com a presença de células imunes no tecido cervical, modulam a incidência de inflamação e a progressão ou regressão da displasia celular (Germano, Allavena, Mantovani, 2008; Carrero, Callejas, Mosquera, 2021).

Além dos fatores de risco amplamente conhecidos para o contágio com HPV, como imunossupressão, número elevado de parceiros sexuais, atividade sexual precoce, pouca higiene, tabagismo, terapia com radiação, fimose, não utilização de preservativo, bebês cujas mães possuem HPV de alto risco e infecções sexualmente transmissíveis (Crosignani *et al.*, 2013), a variação genética dos mediadores imunológicos têm sido apontada como determinante importante na suscetibilidade para a transformação epitelial relacionada ao HPV (Hardikar *et al.*, 2015). Fatores como polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) podem afetar a expressão do gene e, assim, se associar a um risco maior de desenvolver câncer de colo uterino.

De acordo com Vitkauskaitė e colaboradores (2021), o polimorfismo rs1800795 do gene da IL-6 pode estar associado ao aumento do risco de infecção pelo HPV e ao desenvolvimento do câncer cervical, especialmente na presença do genótipo CC, homocigoto polimórfico. Embora um estudo não tenha encontrado ligação com o polimorfismo rs1800629 do TNF-alfa, variações genéticas em genes da resposta inflamatória, como a IL-6, parecem importantes no contexto do HPV e do desenvolvimento do câncer cervical (Wang *et al.*, 2015). Entender essas relações é crucial para identificar indivíduos com maior risco e criar estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes.

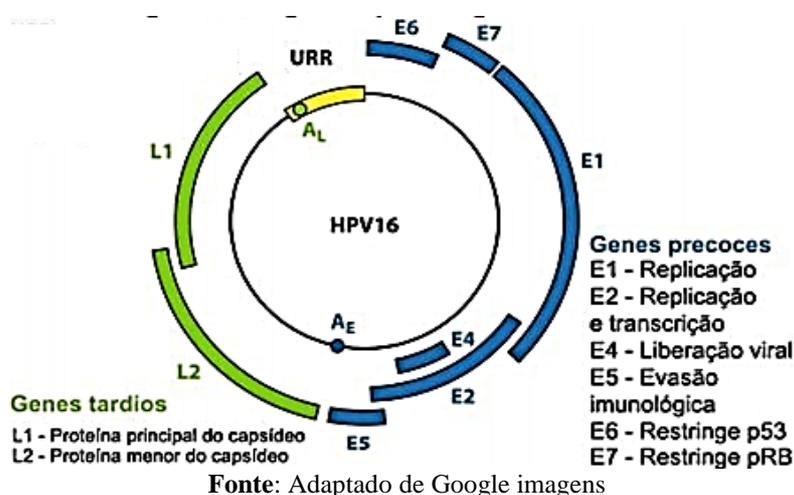
Considerando que o câncer cervical é tratável e evitável, devido ao seu desenvolvimento lento e à forte ligação com o HPV, e que a genética também pode ter um papel relevante, esta pesquisa busca verificar a relação entre os polimorfismos da IL6 (rs1800795 -174 G>C) e do TNF α (rs1800629 -308 G>A e rs361525 -238 G>A) e a suscetibilidade à infecção pelo HPV.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Papilomavírus humano – HPV

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus de DNA dupla-fita, pertencente à família *Papillomaviridae*. Sua estrutura é composta por um capsídeo icosaedro, formado pelas proteínas L1 e L2, que envolvem o material genético viral. A Figura 1 ilustra a estrutura do HPV (Harden; Munger, 2017). O genoma viral é geralmente dividido em uma região reguladora upstream (URR) ou região de controle longo (LCR) e dois grupos de quadros de leitura abertos (ORFs), designados como precoces (E) ou tardios (L) (Magalhães *et al.*, 2021).

Figura 1. Organização do genoma do HPV



A infecção pelo HPV ocorre quando partículas virais atingem células basais expostas, geralmente por micro traumas no epitélio. O vírus apresenta tropismo por células-tronco de diferentes epitélios mucosos e cutâneos, cuja variação acredita-se influenciar o padrão de expressão gênica viral (Magalhães *et al.*, 2021)

O HPV é classificado em diferentes tipos com base no potencial oncogênico (Tabela 1). Os genótipos de alto risco, como HPV-16 e HPV-18, estão fortemente associados ao câncer cervical (Quinlan, 2021). Os tipos de alto risco, como os tipos 26, 53 e 66, possuem menor evidência de associação com cânceres invasivos, mas podem contribuir para neoplasias de baixo grau, especialmente em combinação com outros tipos de alto risco (Cheng; Wang; Du, 2020).

Já os tipos de baixo risco, como 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP6108, estão relacionados a lesões benignas, como verrugas genitais, e raramente evoluem para câncer (Carvalho *et al.*, 2021).

Tabela 1. Classificação por tipos de HPV, risco oncogênico e tipos de câncer associados

Risco Oncogênico	Tipos de HPV	Tipos de Câncer Associados
Alto	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82	Câncer do colo do útero, orofaringe, ânus, pênis, vulva e vagina
Baixo	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108	Lesões anogenitais benignas, como verrugas genitais

Fonte: Adaptado de Quinlan (2021)

Estudos indicam que os genótipos de alto risco, especialmente o HPV-16 e o HPV-18, são responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de câncer do colo do útero. A infecção persistente por esses tipos virais pode levar a alterações celulares precursoras do câncer cervical (Arbyn *et al.*, 2018). Globalmente, o câncer cervical é o quarto tipo de câncer mais comum entre mulheres, com estimativa de 604.000 novos casos e 342.000 mortes em 2020 (Singh *et al.*, 2023).

No Brasil, em 2020, foram registradas 6.627 mortes por câncer de colo de útero, das quais 2.058 (31%) ocorreram na região Nordeste (Brasil, 2022). No Maranhão, estudo realizado entre 2006 e 2014 identificou 2.825 casos de câncer cervical, com maior incidência nas macrorregiões de São Luís e Presidente Dutra (Nogueira *et al.*, 2021).

O estudo POP-Brasil 2015/2017 (Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de HPV), publicado em 2020, analisou 5.268 amostras de mulheres. A prevalência geral de HPV foi de 53,6%, indicando a presença de pelo menos um dos tipos analisados. Dentre essas amostras, 35,2% apresentaram ao menos um tipo de HPV de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68).

A vacinação contra o HPV é uma estratégia eficaz na prevenção do câncer cervical. No Brasil, a vacina foi introduzida no calendário nacional em 2014, inicialmente para meninas de 11 a 13 anos, com subsequente ampliação para outras faixas etárias e inclusão de meninos (Teixeira *et al.*, 2021). Apesar disso, a cobertura vacinal na região Nordeste ainda enfrenta desafios, com taxas abaixo das metas estabelecidas (Wendland *et al.*, 2020).

A transmissão se dá pelo contato direto com a pele infectada, sendo os vírus transmitidos predominantemente por relações sexuais. Clinicamente, as infecções mais comuns incluem verrugas genitais, conhecidas como condilomas acuminados ou "crista de galo", que podem ser diagnosticadas por exames urológicos, ginecológicos ou dermatológicos. Lesões subclínicas, localizadas no colo do útero, são assintomáticas e

podem evoluir para câncer cervical caso não sejam tratadas precocemente, sendo identificadas pelo exame citopatológico, como o Papanicolau (Brasil, 2013)

2.2 Infecção viral e resposta imune do hospedeiro

A capacidade do Papilomavírus Humano (HPV) em evadir o sistema imunológico do hospedeiro é um fator crucial para o estabelecimento e a persistência da infecção. Isso se dá porque a replicação viral ocorre predominantemente em células epiteliais diferenciadas, sem induzir lise celular ou viremia, o que impede a ativação precoce dos sensores do sistema imune inato (Stanley, 2012).

Adicionalmente, nas fases iniciais da infecção, a baixa expressão de proteínas virais nas células basais retarda o reconhecimento pelos mecanismos de defesa, comprometendo a ativação de células dendríticas e a subsequente resposta imune adaptativa (Stanley, 2010; Steele *et al.*, 2002).

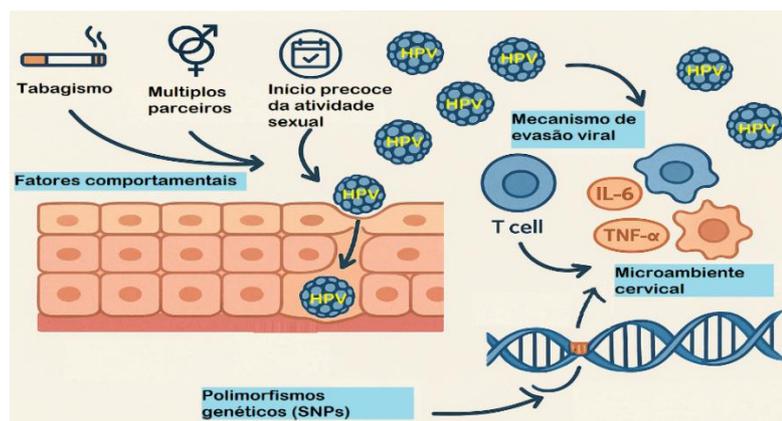
Nesse contexto, a imunidade celular desempenha um papel fundamental na defesa contra infecções virais no trato genital inferior. O HPV infecta queratinócitos da camada basal por meio de microlesões no epitélio (Murta *et al.*, 2011). Para estabelecer a persistência e escapar das defesas imunológicas, o vírus modula a expressão genética do hospedeiro, interferindo na metilação do DNA, na modificação de histonas e em fatores de transcrição (Westrich; Warren; Pyeon, 2017).

Apesar da infecção por HPV ser comum, apenas cerca de 15% dos casos evoluem para infecção persistente, e uma porcentagem ainda menor progride para câncer invasivo. Isso indica que, na maioria das situações, os mecanismos imunológicos do hospedeiro são eficazes na eliminação da infecção inicial (Westrich; Warren; Pyeon, 2017).

No entanto, alguns fatores de risco contribuem para a infecção persistente e a progressão para lesões de alto grau, como o uso prolongado de anticoncepcionais hormonais, o início precoce da atividade sexual, a multiplicidade de parceiros sexuais e o tabagismo (Busnardo *et al.*, 2022; Almeida *et al.*, 2021).

. A interação entre o HPV e o sistema imunológico é modulada por fatores genéticos e microambientais (Figura 2), os quais influenciam a capacidade do organismo em reconhecer e eliminar o vírus. A expressão aumentada de citocinas pró-inflamatórias tem sido associada à progressão da neoplasia intraepitelial cervical (Long; Song; Qu, 2021). Isso se manifesta, por exemplo, em polimorfismos em genes de citocinas que estão relacionados a respostas imunológicas ineficazes em pacientes com infecção persistente por HPV.

Figura 2. Infecção por HPV e fatores determinantes.



Fonte: Elaborado pelo autor

O polimorfismo $TNF-\alpha-308$, por exemplo, foi associado a uma maior suscetibilidade à infecção por HPV e à progressão para neoplasia cervical (Do Nascimento; Treco; Lucio, 2024). Além disso, uma meta-análise identificou que certos SNPs estão relacionados ao aumento do risco de câncer cervical (De Moura *et al.*, 2021).

Vale ressaltar que as proteínas virais do HPV desempenham papéis cruciais na transformação celular e progressão para o câncer. As oncoproteínas E6 e E7 atuam diretamente na desregulação do ciclo celular e promovem a progressão tumoral (Figura 3). Outras proteínas, como E1, E2 e E5, contribuem indiretamente ao facilitar a integração viral e modular a atividade de E6 e E7, além de estarem associadas a vias de sinalização celular que influenciam processos como proliferação, metástase e resistência a medicamentos (Bhattacharjee *et al.*, 2022).

Nesse cenário complexo, a vacina profilática estimula a resposta humoral, baseada no contato com "partículas semelhantes ao vírus" ou *virus-like particles* (VLP). As VLP são caracterizadas por terem morfologia semelhante ao vírus, mas sem conter o DNA viral, responsável pelos danos da infecção. O capsídeo dos papilomavírus contém as proteínas L1 e L2, cuja expressão gera as VLP, que são a principal fonte de antígenos empregadas em ensaios clínicos para o desenvolvimento de vacinas profiláticas. Esses anticorpos induzidos pela vacina são liberados na mucosa genital, impedindo o quadro infeccioso precocemente (Zardo *et al.*, 2014).

A vacina contra o HPV, disponível no sistema público de saúde do Brasil desde 2014, oferece proteção contra cânceres relacionados ao vírus. A versão atualmente utilizada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) é a quadrivalente, que protege contra os genótipos 6, 11, 16 e 18 do papilomavírus humano. Os tipos 6 e 11 estão

relacionados a lesões benignas, como verrugas genitais, enquanto os tipos 16 e 18 são responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de câncer do colo do útero, além de outros cânceres anogenitais e orofaríngeos (Brasil, 2025).

Apesar de sua eficácia, a adesão à vacina permanece baixa, especialmente em relação à segunda dose, com discrepâncias significativas entre os sexos. Fatores como a influência de grupos antivacina e a disseminação de desinformação contribuem para essa baixa cobertura vacinal (Costa *et al.*, 2024). A expectativa é que, a partir de julho de 2025, com a inclusão da vacina nonavalente (HPV9) no Fundo Rotativo da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), o Brasil e outros países das Américas possam ampliar a proteção contra o HPV, incluindo os genótipos adicionais 31, 33, 45, 52 e 58, responsáveis por aumentar a cobertura contra lesões pré-cancerosas e cânceres relacionados ao vírus (Brasil, 2025).

Em suma, a infecção por HPV e a progressão para o câncer cervical são fenômenos multifatoriais, resultantes da interação entre determinantes sociais, genéticos e imunológicos (Bruni *et al.*, 2021). Para reduzir a mortalidade, é essencial uma abordagem integrada, que inclua melhorias nas condições de vida, ampliação do acesso a serviços preventivos e avanços no entendimento dos fatores genéticos, especialmente em países de baixa e média renda (Simard *et al.*, 2012; *World Health Organization*, 2020).

2.3 Polimorfismos

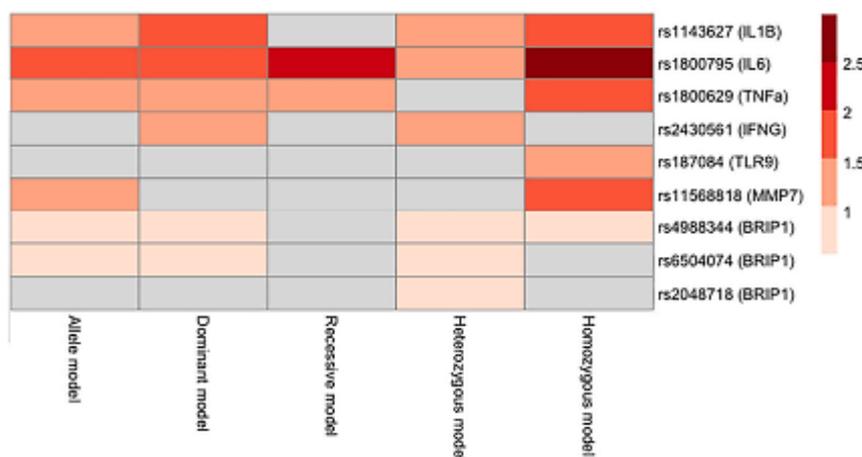
Além da infecção pelo HPV, fatores genéticos têm um papel determinante na suscetibilidade ao câncer cervical. Polimorfismos em genes de interleucinas, como IL6 e TNF α , estão amplamente associados à modulação da resposta imunológica e inflamatória (Shi *et al.*, 2014, Traore *et al.*, 2020).

Estudos como o de Freitas *et al.* (2022) e uma revisão de Betancourth-Arteaga *et al.* (2022) indicam que polimorfismos em genes de citocinas inflamatórias podem modular a expressão e a produção dessas moléculas, resultando em aumento ou diminuição da resposta inflamatória, a depender de fatores genéticos, ambientais e étnicos. Essa variação pode influenciar a predisposição a diversas doenças, incluindo condições metabólicas, malignas, autoimunes e infecciosas, além de impactar a formação de um microambiente mais ou menos propício à carcinogênese

O polimorfismo -308 G>A do gene TNF α (rs1800629) vem sendo amplamente estudado no câncer cervical e foi analisado em algumas populações. Uma meta-análise de Das, Saini e Agarwal (2022), envolvendo 2.396 casos e 2.723 controles de 14 estudos,

revelou que esse polimorfismo aumenta significativamente o risco de câncer cervical. Pelo resultado desse estudo, o rs1800795 de IL6 e rs1800629 de TNF α apresentaram relação estatística significativa quanto ao risco de câncer cervical, em diferentes tipos de modelos genéticos (Figura 3).

Figura 3. Mapa térmico da razão de chances dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) com estatística significativa associados ao alto risco de câncer cervical



Legenda: A cor cinza indica valor Odds Ratio não significativo.

Fonte: Adaptado de Das, Saini e Agarwal (2022).

Nesse contexto, mulheres com câncer cervical podem apresentar níveis elevados de IL-6 nas secreções cervico-vaginais, diretamente proporcionais à gravidade da citologia cervical anormal. Além disso, o aumento de IL-6 induz vias de angiogênese, promovendo o desenvolvimento de células cancerígenas (Das, Saini e Agarwal, 2022).

Compreender como os polimorfismos influenciam a resposta imunológica é fundamental para identificar grupos de risco e personalizar tratamentos, avançando na medicina de precisão. No entanto, a aplicação clínica dessas descobertas ainda é limitada por fatores como a complexidade das doenças, a influência de aspectos ambientais e a escassez de dados genéticos de populações sub-representadas, especialmente na América Latina, África e Ásia (Betancourth-Arteaga *et al.*, 2022)

Portanto, estudos sobre polimorfismos em genes de citocinas, como IL6 e TNF α , têm potencial para melhorar a prevenção e o tratamento do câncer cervical, integrando dados genéticos a fatores ambientais e infecciosos, como o HPV.

2.4 Interleucina 6

O gene da interleucina-6 (IL6) está localizado no braço longo do cromossomo 7 (7q21). Ele abrange aproximadamente 5.000 pares de bases e é composto por cinco éxons.

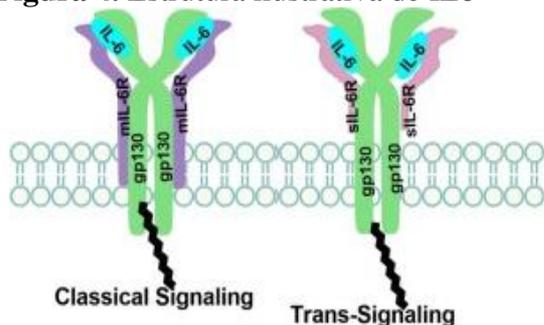
Esse gene codifica a proteína IL-6, que é formada por 212 aminoácidos e possui um peso molecular estimado em 23,7 kDa (UCSC Genome Browser Home).

Em condições normais, as citocinas da família IL-6 desempenham um papel importante no desenvolvimento e na função do sistema nervoso central, respondendo a estímulos como estresse, com impactos em diferentes tipos celulares no organismo (De Freitas *et al.*, 2024).

A IL-6 é um polipeptídeo que pode ser secretada por diversos tipos celulares, como linfócitos e células epiteliais intestinais, sendo objeto de estudos que identificaram alvos terapêuticos promissores (Guo *et al.*, 2021). Enquanto Wei e colaboradores (2001) relataram que IL6 facilita o crescimento tumoral cervical via angiogênese do endotélio vascular dependente do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) ou modulando o limiar de apoptose.

Como descrito por Kaur e colaboradores (2020), por ser uma citocina pró-inflamatória pleiotrópica cuja desregulação está associada a inflamações crônicas e doenças autoimunes multifatoriais. Sua ação ocorre por meio de um complexo hexamérico formado por IL-6, o receptor IL-6R e a glicoproteína 130 (gp130), que ativa mecanismos de sinalização clássica e trans-sinalização. Esta última, está relacionada a vias patológicas contribuindo para condições como câncer, esclerose múltipla, artrite reumatoide, anemia, doenças inflamatórias intestinais, doença de Crohn e Alzheimer (Figura 4).

Figura 4. Estrutura ilustrativa de IL6



Fonte: Adaptado de Kaur e colaboradores (2020).

A IL6 induz quimiocinas e aumenta a expressão de moléculas de adesão em células endoteliais, colaborando na resposta inflamatória e modulação da expressão de genes envolvidos no ciclo celular e crescimento tumoral, além da inibição do apoptose (Lo *et al.*, 2011).

Nesse contexto, o polimorfismo rs1800795 é uma variação de nucleotídeo único (SNP) localizada na região promotora do gene de IL6. Especificamente, ocorre uma substituição de guanina (G) por citosina (C) na posição -174 do promotor do gene (-174 G>C). Essa alteração pode influenciar os níveis de expressão da IL-6, uma citocina envolvida em processos inflamatórios.

O polimorfismo -174 G>C - rs1800795 pode influenciar significativamente a progressão do câncer cervical, uma vez que níveis elevados de IL-6 estão associados à promoção de processos tumorais, como angiogênese e proliferação celular. Isso sugere que tal variação pode ser um marcador genético importante para a suscetibilidade ao câncer cervical, destacando a relevância de fatores genéticos na progressão desta doença (Wagh *et al.*, 2021).

O alelo C (alelo polimórfico) pode afetar a expressão do gene da IL6 e está associado a níveis elevados desta, promovendo inflamação crônica e desenvolvimento de neoplasias, associando-se a um risco maior de câncer cervical e metástase (Shi, Wen-Jing *et al.*, 2014; Ali *et al.*, 2020). Uma meta-análise verificou que o polimorfismo IL6 (rs1800795) desempenha um papel potencial no desenvolvimento do câncer cervical usando cinco modelos de comparações genéticas (Liu *et al.*, 2017).

Por outro lado, no estudo de Santos e colaboradores (2023) observou-se que os polimorfismos rs1800795 no gene da IL-6 não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação à expressão do gene.

Além disso, uma meta-análise de 35 estudos caso-controle relevantes, abrangendo 7 genes de citocinas e 15 polimorfismos de nucleotídeo único, identificou que o polimorfismo IL-6 -174G>C (rs1800795) está associado a um risco aumentado de câncer cervical (De Moura *et al.*, 2021).

Em suma, o polimorfismo rs1800795 no gene da IL-6 tem sido amplamente investigado por seu potencial papel no aumento do risco de câncer cervical. Sua contribuição como biomarcador genético para identificar indivíduos com maior suscetibilidade a doenças malignas, reforçando a importância de abordagens integradas para diagnóstico e prevenção.

2.5 TNF α

O gene do fator de necrose tumoral alfa (TNF α), localizado no braço curto do cromossomo 6, abrange 2.770 pares de bases e contém quatro éxons. Este gene codifica

a proteína fator de necrose tumoral alfa, que é composta por 233 aminoácidos, com um peso molecular de aproximadamente 25,6 kDa (UCSC Genome Browser Home).

TNF α é secretado principalmente por macrófagos e tem um papel crucial na inflamação e defesa imunológica. Ele aumenta a expressão de moléculas de adesão, ativa neutrófilos e estimula a produção de outras citocinas, bem como a produção de anticorpos por células B (Traore *et al.*, 2020). Além disso, é conhecido como um biomarcador multifuncional do crescimento tumoral, estimulando apoptose de células neoplásicas e promovendo crescimento, proliferação, angiogênese, invasão e metástase através da indução de IL8 e VEGF (Wang; Lin, 2008).

Uma meta-análise de 35 estudos caso-controle relevantes, envolvendo 7 genes de citocinas e 15 SNPs, identificou associações significativas entre SNPs nos genes TNF α (rs1800629 e rs361525) com o aumento do risco de câncer cervical. No entanto, não foi observada associação entre os polimorfismos analisados e lesões intraepiteliais escamosas (De Moura *et al.*, 2021).

Em contrapartida, um estudo realizado por Duvlis e colaboradores (2020) observou a frequência dos genótipos AA e do alelo A foi baixa tanto no grupo de mulheres com câncer cervical e HPV quanto no grupo controle, sem câncer e sem HPV, indicando que os polimorfismos TNF- α -238 G>A e TNF- α -308 G>T podem não estar associados ao risco de lesões intraepiteliais cervicais ou câncer cervical em mulheres infectadas por HPV nesta população.

Polimorfismo na região promotora do gene TNF α (-308 G>A - rs1800629) está associado a doenças como diabetes mellitus (DM), esquizofrenia e câncer cervical (Li *et al.*, 2018). Este polimorfismo tem sido estudado em populações caucasianas e asiáticas, particularmente em relação a doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, esclerose múltipla e espondilite anquilosante (El-Tahan, Ghoneim e El-Mashad, 2016).

Os polimorfismos rs1800629 (-308 G>A) e rs361525 (-238 G>A) também tem sido associado a variações na produção desta citocina, afetando a suscetibilidade ao câncer cervical (Wang *et al.*, 2015). O alelo A no polimorfismo rs1800629 pode estar associado a níveis elevados de TNF α , contribuindo para inflamação crônica e progressão tumoral (Jin *et al.*, 2013).

Se a associação entre o câncer cervical e os SNPs da IL6 e TNF α forem melhor compreendidas, poderá contribuir para as políticas públicas de saúde e auxiliar no tratamento e prevenção do câncer de colo de útero, bem como diminuição dos agravos da

infecção pelo HPV, além de reduzir os custos em saúde, no que diz respeito à prevenção e tratamento. Além disso, poucos estudos foram realizados para analisar a relação entre os polimorfismos de citocinas e o câncer de colo de útero em pessoas com HPV na população brasileira; sendo que na população maranhense apenas um estudo preliminar foi conduzido e com mulheres sem câncer de colo de útero (Pereira, 2023).

3 OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Verificar a relação entre o polimorfismo da IL6 (rs1800795 -174 G>C) e do TNF alfa (rs1800629 -308 G>A e rs361525 -238 G>A) com a suscetibilidade infecção pelo HPV.

3.2. Objetivos Específicos

- Descrever o perfil sociodemográfico e de saúde da população de estudo;
- Realizar o exame preventivo de câncer de colo de útero nas participantes;
- Determinar a frequência da presença do HPV e seus tipos específicos;
- Verificar a presença de polimorfismos no gene da IL6 (rs1800795 -174 G>C) e TNF α (rs1800629 -308 G>A e rs361525 -238 G>A);
- Estabelecer possíveis correlações entre os polimorfismos e o HPV.

4 MÉTODOS

4.1. Tipo de estudo e população

Trata-se de um estudo epidemiológico, do tipo transversal, analítico e quantitativo com mulheres adultas, com idade igual ou maior de 21 anos, com vida sexual ativa, selecionadas por conveniência e atendidas em Unidades Básicas de Saúde de São Luís-MA entre 2019 e 2021.

As participantes responderam um questionário semiestruturado (face a face) com informações sociodemográficas e comportamentais (idade, cor da pele, escolaridade, estado civil, tabagismo), comportamento sexual e características reprodutivas (sexarca, menarca, número de parceiros sexuais, número de gestações, uso de contraceptivo oral, entre outros) (Apêndice).

Não foram incluídas neste estudo gestantes, lactantes, hysterectomizadas, mulheres que fizeram cirurgias nos últimos três meses, que antecederam a coleta das amostras cérvico-vaginais, e pessoas com baixa capacidade de entendimento sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa. Como critério de exclusão delimitou-se participantes que não responderam ou responderam parcialmente o questionário semiestruturado e/ou àquelas que se recusaram a coletar a amostra biológica.

4.2. Coleta das Amostras Biológicas e Extração de Material Genético

Amostras cérvico-vaginais foram coletadas, entre 2019 e 2021, durante o exame preventivo de câncer de colo de útero, utilizando material estéril e descartável (Kit HC2 DNA Collection - QIAGEN, CA). A extração do DNA genômico foi realizada com o Kit QIAamp DNA Mini and Blood Mini (QIAGEN, CA), conforme as instruções do fabricante. O DNA foi eluído em tampão Tris-EDTA (TE) e mantido a -20°C . A pureza e concentração do DNA foram medidas com o espectrofotômetro Nanodrop (Thermo Fisher Scientific, USA) a 280 e 260 nm.

4.3. Reação em Cadeia da Polimerase - PCR Nested

A reação em cadeia da polimerase do tipo Nested (PCR Nested) foi utilizada para identificação do HPV. Na primeira rodada os primers, descritos na Tabela 2, PGMY09 e PGMY11 foram utilizados e no segundo *round* os primers GP+5 e GP+6 (Coutlée et al., 2002). Para a reação dos primers PGMY09/11 a desnaturação inicial ocorreu por 2 minutos a 95°C seguido por 40 ciclos de desnaturação por 40 segundos a 95°C , 40 segundos de anelamento a 55°C , 40 segundos de extensão a 72°C . A reação consistiu em um volume final de 25 μL contendo 10 pmol de cada *primer*, 2,5 μL de tampão 10X, 0,5 μL de cloreto

de magnésio a 50 Mm, 10 Mm DNTP e 0,2 µL de Taq Polimerase Platinum (Invitrogen) (Coutlée *et al.*, 2002).

Tabela 2. Sequências de primers utilizados para a reação de PCR Nested para a identificação do DNA do HPV.

<i>Primer</i>	<i>Sequência 5' - 3'</i>	
PGMY11	PGMY11-A	GCA CAG GGA CAT AAC AAT GG
	PGMY11-B	GCG CAG GGC CAT AAT AAT GG
	PGMY11-C	GCA CAG GGA CAT AAT AAT GG
	PGMY11-D	GCC CAG GGC CAC AAC AAT GG
	PGMY11-E	GCT CAG GGT TTA AAC AAT GG
PGMY09	PGMY09-F	CGT CCC AAA GGA AAC TGA TC
	PGMY09-G	CGA CCT AAA GGA AAC TGA TC
	PGMY09-H	CGT CCA AAA GGA AAC TGA TC
	PGMY09-Ia	G CCA AGG GGA AAC TGA TC
	PGMY09-J	CGT CCC AAA GGA TAC TGA TC
	PGMY09-K	CGT CCA AGG GGA TAC TGA TC
	PGMY09-L	CGA CCT AAA GGG AAT TGA TC
	PGMY09-M	CGA CCT AGT GGA AAT TGA TC
	PGMY09-N	CGA CCA AGG GGA TAT TGA TC
	PGMY09-Pa	G CCC AAC GGA AAC TGA TC
	PGMY09-Q	CGA CCC AAG GGA AAC TGG TC
	PGMY09-R	CGT CCT AAA GGA AAC TGG TC
	HMB01b	GCG ACC CAA TGC AAA TTG GT
	GP+5/6	GP+5
GP+6		GAA AAA TAA ACT GTA AAT CAT ATT C

Fonte: Adaptado Coutlée *et al.*, 2002

O segundo *round* da reação de PCR Nested foi realizado com os *primers* GP5+/GP6+ onde a desnaturação inicial ocorreu por 4 minutos a 95°C seguida por 45 ciclos de desnaturação por 45 segundos a 95°C for 1 min, anelamento a 40°C por 1 minuto e extensão por 1 minuto a 72°C. A reação consistiu em um volume final de 25 µL contendo 10 pmol de cada *primer*, 2,5µL de tampão 10X, 1,5µL de cloreto de magnésio a 50 Mm, 10 mM DNTP e 0,3 µL de Taq Polimerase Platinum (Invitrogen) (Coutlée *et al.*, 2002).

Os produtos das reações de PCR foram visualizados por eletroforese em gel de agarose 1,5% em tampão TBE 1X. Uma alíquota de 5µL de amplicon foi homogeneizada em uma solução de tampão de carregamento e corante 0,1% de Gel Red sendo toda a mistura aplicada no gel. A eletroforese foi realizada por 30 minutos a 5 V/cm² em cuba horizontal (Life Technologies, EUA). Os fragmentos de amplicon foram visualizados em um transiluminador de luz ultravioleta (BIO-RAD Laboratories, EUA).

4.4. Purificação do produto de PCR e genotipagem do HPV

Os produtos de PCR foram purificados com o kit Genelute PCR Clean up kit (Sigma-Aldrich, USA). A cada microtubo foram adicionados 500 µL de tampão de captura a 100 µL de produto de PCR. Esta solução foi transferida a uma coluna Microspin com tubo coletor e depois de uma série de lavagens com tampões, foram adicionados ao centro da coluna 25 µL de tampão de eluição.

Este material foi reservado e conservado a - 20 °C para posterior genotipagem do HPV. As reações de genotipagem foram submetidas à técnica de sequenciamento de Sanger (1977) na empresa ACTGene Análises Moleculares Ltda (Centro de Biotecnologia, UFRGS, Porto Alegre, RS) utilizando o sequenciador automático AB 3500 Genetic Analyzer equipado com capilares de 50 cm e polímero POP7 (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Califórnia, USA). Os DNA-moldes foram purificados com o reagente ExoSAP-IT™ PCR Product Cleanup (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Califórnia, USA) e quantificados no equipamento Nanodrop 2000 c (Thermo Fischer Scientific, Califórnia, USA). Os genótipos de HPV serão identificados usando BLASTn (Basic Local Alignment Search Tool, <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>).

4.5. Detecção do Polimorfismos das Interleucinas

A detecção do polimorfismo da IL-6 -174G>C (rs1800795), do TNFα -308 G>A (rs1800629) e -238 G>A (rs361525) foram realizadas segundo a técnica de reação em cadeia de polimerase do tipo tempo real (qPCR), no equipamento StepOne (Life Technology, USA) utilizando sondas TaqMan específicas (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Califórnia, USA) para os polimorfismos de nucleotídeo único.

O protocolo de análise foi composto por 05 uL de Taqman™ GTXpress™ Master Mix (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Califórnia, USA), acrescido de 20 ng de DNA, 0,5 uL de sonda TaqMan específica e 2,5 uL de água ultrapura. As condições de reação foram: 60°. C por 30 segundo, 40 ciclos de 95°. C por 20 segundo,

95°. C por 03 segundos, 60°. C por 20 segundo, acrescido de 60°. C por 30 segundos, após os 40 ciclos. O Primer Express® Software v3.0 (Life Technology, USA) foi utilizado para visualização e análise dos produtos amplificados. Todas as amostras foram genotipadas em duplicata.

4.6. Aspectos Éticos

Este trabalho seguiu as normas de pesquisa em saúde com seres humanos de acordo com a Resolução CNS 466/2012 e foi submetido e aprovado à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão, com o número do parecer 6.562.945 (Anexo).

4.7. Análise Estatística

Os dados obtidos neste estudo estão apresentados em formato de proporção, sendo analisados pelo teste do qui-quadrado ou exato de Fisher. Um modelo de regressão logística binário foi utilizado com a finalidade de avaliar a presença de HPV e a presença dos polimorfismos IL-6 -174G>C (rs1800795) e TNF alfa (rs1800629 e rs361525). Todas as análises foram realizadas no programa estatístico SPSS versão 24, adotando como p valor significativo $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

A amostra foi composta por 184 mulheres, com idade entre 24 e 76 anos, e média de 39,7 anos, sendo 31% (57) de mulheres com a presença do DNA HPV e 69% (127) negativas para DNA HPV. A maioria das participantes, em ambos os grupos (DNA HPV negativo e DNA HPV positivo), encontrava-se na faixa etária de 24 a 44 anos (65,4% e 61,4%, respectivamente), não havendo diferença estatística significativa entre os grupos ($p=0,843$). Dados apresentados na Tabela 3.

Quanto à cor da pele, observou-se predominância da cor parda nos dois grupos sendo 63,8% (DNA HPV negativo) e 59,6% (DNA HPV positivo), seguida pela cor preta, mais frequente no grupo DNA HPV positivo (36,8% vs 22%), sem significância estatística ($p=0,066$).

O estado civil majoritário foi união estável no grupo DNA HPV negativo (52,8%) e solteira no grupo DNA HPV positivo (47,4%), sem diferença estatística significativa ($p=0,590$). Em relação à renda, verificou-se predominância de mulheres com renda de até um salário-mínimo em ambos os grupos, DNA HPV negativo (40,2%) e DNA HPV positivo (33,3%), com distribuição semelhante também entre beneficiárias de programas sociais e sem renda própria ($p=0,590$).

Tabela 33. Descrição da população conforme resultado de PCR para HPV entre mulheres sexualmente ativas atendidas em um serviço público de saúde de São Luís/MA/Brasil.

	DNA HPV Negativo 127 (69%)		DNA HPV Positivo 57 (31%)		<i>p</i> valor
Idade					
24 a 44 anos	83	(65,4%)	35	(61,4%)	0,843
45 a 64 anos	39	(30,7%)	19	(33,3%)	
> 65 anos	5	(3,9%)	3	(5,3%)	
Cor da Pele					
Branca	12	(9,4%)	0	(0%)	0,066
Parda	81	(63,8%)	34	(59,6%)	
Preta	29	(22%)	21	(36,8%)	
Amarela/Indígena	5	(3,9%)	2	(3,5%)	
Estado Civil					
Solteira	51	(40,2%)	27	(47,4%)	0,590
União Estável	67	(52,8%)	26	(45,6%)	
Divorciada	5	(3,9%)	1	(1,8%)	
Viúva	4	(3,1%)	3	(5,3%)	
Renda					

Nenhuma	26	(20,5%)	15	(26,3%)	
Programas Sociais	32	(25,2%)	11	(19,3%)	
Até 1 SM	51	(40,2%)	19	(33,3%)	0,590
1 a 2 SM	15	(11,8%)	10	(17,5%)	
> 2 SM	3	(2,4%)	2	(3,5%)	
Escolaridade					
Analfabeto	3	(2,4%)	2	(3,5%)	
E. Fundamental	41	(32,3%)	18	(31,6%)	
E. Médio	72	(56,7%)	28	(49,1%)	0,484
E. Superior	11	(8,7%)	9	(15,8%)	
Menarca					
<13 anos	75	(59,1%)	31	(54,4%)	
≥ 13 anos	52	(40,9%)	26	(45,6%)	0,257
Sexarca					
<15 anos	50	(39,4%)	21	(36,8%)	
≥ 15 anos	77	(60,6%)	36	(63,2%)	0,745
Menopausa					
Sim	33	(26%)	15	(26,3)	
Não	94	(74%)	42	(73,7%)	0,962
No. Gestação					
Nenhum	19	(15%)	8	(14%)	
1 a 3 Gestações	72	(56,7%)	33	(57,9%)	
4 a 6 Gestações	31	(24,4%)	12	(21,1%)	0,805
≥7	5	(3,9%)	4	(7%)	
ACO					
Sim	74	(58,3%)	34	(59,6%)	
Não	53	(41,7%)	23	(40,4%)	0,860
Tabagismo					
Sim	6	(4,7%)	8	(14%)	
Não	101	(79,5%)	38	(66,7%)	0,060
Ex fumante	20	(15,7%)	11	(19,3%)	

ACO - anticoncepcionais orais; **SM**- Salário-mínimo. Dados apresentados em formato de proporção, sendo avaliados pelo teste do qui-quadrado considerando um p valor significativo <0,05.

Fonte: Dados da pesquisa.

Quanto à escolaridade, na Tabela 3, a maioria possuía ensino médio incompleto ou completo, DNA HPV negativo com 56,7% e DNA HPV positivo com 49,1%, contendo uma parcela menor tinha ensino superior, sendo 8,7% (DNA HPV negativo) e 15,8% (DNA HPV positivo), sem diferença estatística significativa ($p=0,484$).

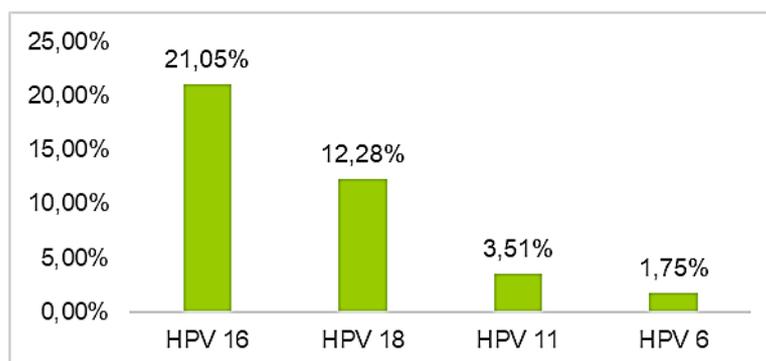
A menarca precoce, antes dos 13 anos, foi mais comum em ambos os grupos, DNA HPV negativo (59,1%) e DNA HPV positivo (54,4%), sem significância estatística

($p=0,257$). A sexarca precoce, ou seja, primeira relação sexual antes dos 15 anos, apresentou distribuição semelhante entre os grupos com 39,4% (DNA HPV negativo) e 36,8% (HPV positivo), sem significância estatística ($p=0,745$), bem como a menopausa (26% em ambos os grupos, $p=0,962$) e o número de gestações ($p=0,805$). Dados apresentados na Tabela 3.

Quanto ao uso de anticoncepcionais orais 58,3% pertencem ao DNA HPV negativo e 59,6% ao grupo DNA HPV positivo, sem significância estatística ($p=0,86$). O tabagismo atual foi mais frequente no grupo DNA HPV positivo (14% vs 4,7%), também sem significância estatística ($p=0,060$). Dados apresentados na Tabela 3.

O Gráfico 1 apresenta a distribuição dos tipos de HPV detectados entre as participantes do estudo, sendo o HPV 16 mais prevalente com 21,05% seguido do HPV 18 com 12,28%.

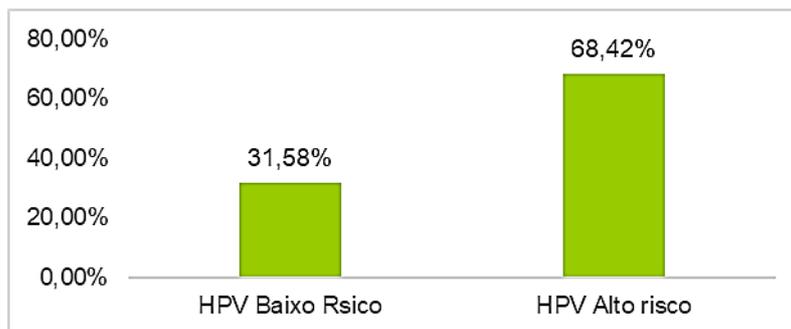
Gráfico 1. Distribuição do tipo de HPV entre as participantes, segundo prevalência de tipo específico entre mulheres sexualmente ativas atendidas em um serviço público de saúde de São Luís/MA/Brasil.



Fonte: Dados da pesquisa.

Observa-se no Gráfico 2 que 68,42% dos tipos virais encontrados são considerados de alto risco oncogênico, sendo 31,58% de baixo risco.

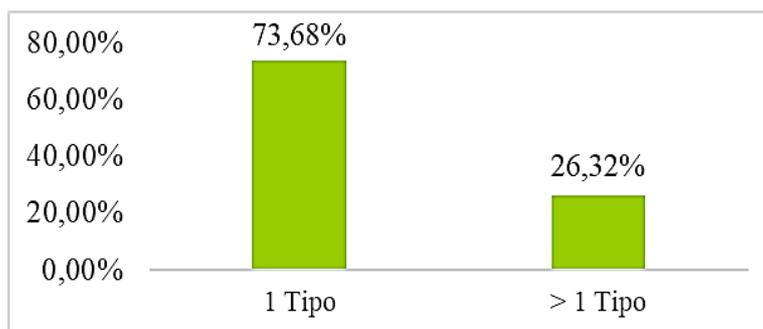
Gráfico 2. Distribuição de HPV entre as participantes, segundo o risco oncogênico entre mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil.



Fonte: Dados da pesquisa.

No gráfico 3 é possível observar que em 73,68% das participantes foram identificadas apenas 1 tipo viral enquanto 26,32% apresentaram mais que 1 tipo de HPV, caracterizando coinfeção.

Gráfico 3. Distribuição de HPV entre as participantes, segundo ausência ou presença de coinfeção entre mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil.



Fonte: Dados da pesquisa.

A análise citopatológica (Tabela 4) demonstrou que a prevaleceu mulheres sem alterações celulares (92,9% DNA HPV negativo e 89,5% DNA HPV positivo) e sem significância estatística ($p=0,288$). Lesões de baixo grau (LSIL) foram pouco frequentes em ambos os grupos (1,6% DNA HPV negativo e 1,7% DNA HPV positivo), e uma única ocorrência de HSIL foi observada no grupo DNA HPV positivo. Lesões do tipo ASC-US foram mais comuns no grupo DNA HPV positivo (7,1%) em comparação ao DNA HPV negativo (4,2%), embora sem significância estatística.

Tabela 4 4. Resultados do exame citopatológico, categorizado segundo a presença de DNA-HPV, entre mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil.

	DNA HPV Negativo 127 (%)	DNA HPV Positivo 57 (%)	<i>p</i> valor
Sem alteração	118 (92,9%)	51 (89,5%)	0,288

LSIL	2 (1,6%)	1 (1,7%)
HSIL	0 (0%)	1 (1,7%)
ASC-H	3 (2,3%)	0 (0%)
ASC-US	3 (4,2%)	4 (7,1%)

ASC-H - Atipias em células escamosas de significado indeterminado, não se pode excluir lesão de alto grau; **ASC-US** - Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado; **HSIL**- Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau; **LSIL**- Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau. Dados apresentados em formato de proporção, sendo avaliados pelo teste do qui-quadrado considerando um p valor significativo $<0,05$. **Fonte:** Dados da pesquisa.

Conforme o delineamento do estudo, foram analisados os polimorfismos rs1800629 (TNF- α -308 G>A), rs1800795 (IL-6 -174 G>C) e rs361525 (TNF- α -238 G>A). Os genótipos foram classificados como homozigoto para o alelo selvagem (sem polimorfismo - GG), heterozigoto (constituído por um alelo normal e outro polimórfico - AG) ou homozigoto (quando possui os dois alelos polimórficos - AA) para o TNF- α , e de forma similar para o IL-6, sendo GG (homozigoto selvagem), CG (heterozigoto) e CC (homozigoto polimórfico). A distribuição genotípica e alélica foi avaliada quanto ao equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW) por meio do teste do qui-quadrado.

Na tabela 5 observa-se que o polimorfismo IL-6 -174G>C (rs1800795) apresentou distribuição genotípica com predomínio do genótipo GG (71,19%), seguido de GC (26,63%) e CC (2,19%). A frequência alélica do alelo G foi de 77,25%, enquanto o alelo C apareceu em 22,75%. Os dados encontram-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p=0,876$), indicando uma distribuição esperada para a população estudada.

Tabela 55. Frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo IL-6 -174G>C (rs1800795) entre mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil.

IL-6 -174G>C (rs1800795)	N	Frequência (%)
GG	131	71,19% ^a
GC	49	26,63% ^a
CC	4	2,19% ^a
G	180	77,25%
C	53	22,75%

a:equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p=0,876$) avaliado pelo teste de qui-quadrado comparando os valores observados (GG-131; GC-49; CC-4) e os valores esperados (GG-134; GC-46; CC-34). **GG:** Homozigoto Selvagem; **GC/CC:** Heterozigoto/Homozigoto Polimórfico. **Fonte:** Dados da pesquisa.

O polimorfismo TNF- α -308 G>A (rs1800629), que consta na Tabela 6 mostrou predominância do genótipo GG (59,78%), seguido por GA (35,86%) e AA (4,36%). A frequência do alelo G foi de 77,71%, e do alelo A, 22,29%. Esses resultados também

estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p=0,730$), o que sugere distribuição estável na amostra.

Tabela 6 6. Frequências genóticas e alélicas do polimorfismo TNF alfa (rs1800629) de mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil.

TNF- α -308 G>A (rs1800629)	N	Frequência (%)
GG	110	59,78% ^a
GA	66	35,86% ^a
AA	8	4,36% ^a
G	286	77,71%
A	82	22,29%

a: equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p=0,730$) avaliado pelo teste de qui-quadrado comparando os valores observados (GG-110; GA-66; AA-8) e os valores esperados (GG-115; GA-61; AA-8). **GG**: Homozigoto Selvagem; **GA/AA**: Heterozigoto/Homozigoto Polimórfico. **Fonte**: Dados da pesquisa.

Na Tabela 7, para o polimorfismo TNF alfa -238 G>A (rs361525), observou-se que o genótipo GG foi predominante (91,30%), seguido por GA (7,60%) e AA (1,10%). O alelo G apresentou frequência de 95,10%, enquanto o alelo A apareceu em apenas 4,19% da amostra. A distribuição não está em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p<0,05$), sugerindo uma possível influência de fatores populacionais, como seleção ou estrutura genética diferenciada.

Tabela 77. Frequências genóticas e alélicas do polimorfismo TNF alfa (rs361525) de mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil.

TNF- α -238 G>A (rs361525)	N	Frequência (%)
GG	168	91,30 ^a
GA	14	7,60 ^a
AA	2	1,10 ^a
G	350	95,10
A	18	4,19

a: equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p<0,05$) avaliado pelo teste de qui-quadrado comparando os valores observados (GG-168; GA-14; AA-2) e os valores esperados (GG-148; GA-34; AA-2). **GG**: Homozigoto Selvagem; **GA/AA**: Heterozigoto/Homozigoto Polimórfico. **Fonte**: Dados da pesquisa.

Prosseguindo com a análise genética, representada na Tabela 8, os resultados demonstram que o polimorfismo IL-6 -174G>C (rs1800795) não se associou significativamente à presença de DNA HPV ($p=0,264$). O genótipo GG foi o mais prevalente em ambos os grupos, DNA HPV negativo (68,5%) DNA HPV positivo (77,2%). O alelo C polimórfico em IL6 (rs1800795) não apresentou associação estatística significativa com o HPV ($p= 0,228$).

Por outro lado, o polimorfismo TNF- α -308 G>A (rs1800629) apresentou associação estatisticamente significativa ($p<0,05$), com maior frequência dos genótipos GA e AA entre as mulheres DNA HPV positivo (59,65% e 10,53%, respectivamente), em relação ao DNA HPV negativo, com 25,2% (GA) e 1,57% (AA). O alelo A polimórfico, neste gene, estava presente em 70,18% das DNA HPV positivo contra 26,77% das DNA HPV negativas, apresentando associação estatisticamente significativa ($p<0,05$).

Tabela 88. Presença do polimorfismo da IL-6 -174G>C (rs1800795) e do TNF alfa (rs1800629 e rs361525) e sua associação com DNA HPV em mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil.

	DNA HPV Negativo 127 (69%)		DNA HPV Positivo 57 (31%)		<i>p</i> valor
IL-6 -174G>C (rs1800795)					
GG	87	68,50%	44	77,19%	0,264
GC	36	28,35%	13	22,81%	
CC	4	3,15%	0	0,00%	
TNF-α -308 G>A (rs1800629)					
GG	93	73,23%	17	29,82%	
GA	32	25,20%	34	59,65%	<0,05
AA	2	1,57%	6	10,53%	
TNF-α -238 G>A (rs361525)					
GG	113	88,98%	55	96,49%	<0,05
GA	14	11,02%	0	0,00%	
AA	0	0,00%	2	3,51%	
Presença do alelo polimórfico IL6 (rs1800795)					
Sim	40	31,50%	13	22,81%	0,228
Não	87	68,50%	44	77,19%	
Presença do alelo polimórfico TNF alfa (rs1800629)					
Sim	34	26,77%	40	70,18%	<0,05
Não	93	73,23%	17	29,82%	
Presença do alelo polimórfico TNF alfa (rs361525)					
Sim	14	11,02%	2	3,51%	0,090
Não	113	88,98%	55	96,49%	

GG: Homozigoto Selvagem; GC/GA: Heterozigoto, CC/AA :Homozigoto Polimórfico. **Fonte:** Dados da pesquisa.

Enquanto o polimorfismo TNF- α -238 G>A (rs361525) mostrou diferença significativa ($<0,05$), sendo o alelo A mais raro no grupo HPV positivo e com genótipo

homozigoto selvagem mais prevalente para ambos os grupos, DNA HPV negativo (88,98%) e DNA HPV positivo (96,49%).

Na Tabela 9, a análise do polimorfismo IL-6 -174G>C (rs1800795), demonstra que distribuição dos genótipos GG, GC e CC não apresentou diferença significativa entre os grupos com HPV de alto risco e outros tipos do vírus ($p = 0,463$), nem entre mulheres com um tipo de HPV e aquelas com mais de um tipo viral ($p = 0,308$). O genótipo GG foi o mais frequente nestes grupos (76,92% nos casos de alto risco e 69,66% nos demais tipos; 73,81% nos casos com 1 tipo e 86,67% nas coinfeccções).

Tabela 9 9. Relação entre os polimorfismos e a presença de HPV de alto risco ou mais de um tipo de HPV em mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil

	Tipo de HPV				<i>p</i> valor	Variedade de HPV				<i>p</i> valor
	Alto Risco		Outros			1 Tipo		>1 Tipo		
IL6 -174G>C (rs1800795)										
GG	30	76,92%	101	69,66%	0,463	31	73,81%	13	86,67%	0,308
GC	9	23,08%	40	27,59%		11	26,19%	2	13,33%	
CC	0	0,00%	4	2,76%		0	0,00%	0	0,00%	
Presença do Alelo Polimórfico										
Sim	9	23,08%	44	30,34%	0,373	11	26,19%	2	13,33%	0,308
Não	30	76,92%	101	69,66%		31	73,81%	13	86,67%	
TNF alfa -308 G>A (rs1800629)										
GG	11	28,21%	99	68,28%	<0,05	9	21,43%	8	53,33%	<0,05
GA	26	66,67%	40	27,59%		27	64,29%	7	46,67%	
AA	2	5,13%	4	2,76%		6	14,29%	0	0,00%	
Presença do Alelo Polimórfico										
Sim	28	71,79%	44	30,34%	<0,05	33	78,57%	7	46,67%	<0,05
Não	11	28,21%	99	68,28%		9	21,43%	8	53,33%	
TNF alfa -238 G>A (rs361525)										
GG	37	94,87%	131	90,34%	<0,050	40	95,24%	15	100,00%	0,389
GA	0	0,00%	14	9,66%		0	0,00%	0	0,00%	
AA	2	5,13%	0	0,00%		2	4,76%	0	0,00%	
Presença do Alelo Polimórfico										
Sim	2	5,13%	14	9,66%	0,373	2	4,76%	0	0,00%	0,389
Não	37	94,87%	131	90,34%		40	95,24%	15	100,00%	

GG: Homozigoto Selvagem; GC/CC: Heterozigoto/Homozigoto Polimórfico. GG: Homozigoto Selvagem; GA/AA: Heterozigoto/Homozigoto Polimórfico. Dados apresentados em formato de proporção, sendo avaliados pelo teste do qui-quadrado considerando um p valor significativo <0,05. **Fonte:** Dados da pesquisa.

Em relação ao polimorfismo TNF- α -308 G>A (rs1800629), observou-se maior frequência dos genótipos GA e AA entre as mulheres com HPV de alto risco (66,67% e 5,13%, respectivamente) em comparação com aquelas infectadas por outros tipos de HPV (27,59% e 2,76%). Além disso, verificou-se diferença significativa entre mulheres com infecção por um único tipo de HPV e aquelas com coinfeção por mais de um tipo ($p < 0,05$), sendo que no grupo com infecção única 64,29% apresentaram o genótipo GA e 14,29% o genótipo AA, enquanto no grupo com coinfeção 46,67% apresentaram o genótipo GA e nenhuma mulher apresentou o genótipo AA. O genótipo GG foi mais prevalente no grupo com coinfeção (53,33%) do que no grupo com infecção única (21,43%). A presença do alelo polimórfico A também foi significativamente maior entre as mulheres com infecção única (78,57%) em comparação com aquelas com coinfeção (46,67%), com $p < 0,05$.

Para o polimorfismo TNF- α -238 G>A (rs361525), os genótipos GG, GA e AA apresentaram distribuição semelhante entre os grupos analisados. O genótipo GG foi o mais prevalente em todos os casos (94,87% entre mulheres com HPV de alto risco e 90,34% entre aquelas com outros tipos de HPV; 95,24% entre aquelas com infecção por um único tipo e 100% nas coinfeções). Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à distribuição dos genótipos ($p < 0,05$ para HPV de alto risco versus outros tipos); porém, não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição de genótipos ($p = 0,389$) para infecção única versus coinfeção nem em relação à presença do alelo polimórfico ($p = 0,373$ e $p = 0,389$, respectivamente).

A análise de regressão foi realizada com um modelo de regressão logística binária, observada na Tabela 10, sendo incluídos os polimorfismos IL-6 (rs1800795) e TNF alfa (rs1800629 e rs361525) com a finalidade de avaliar qual a relação com a presença do HPV.

Tabela 10 10. Análise de Regressão Logística Binária da associação entre polimorfismos IL-6 -174G>C (rs1800795), TNF alfa -308 G>A (rs1800629) e -238 G>A (rs361525) e presença de HPV de mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís

	Exp (B)	IC 95%	p valor
IL-6 -174G>C (rs1800795)	0,553	2,807-9,896	0,128
TNF-α -308 G>A (rs1800629)	5,270	0,258-1,185	<0,005
TNF-α -238 G>A (rs361525)	0,777	0,268-2,250	0,641

Fonte: Dados da pesquisa.

A Tabela 10 demonstra que o polimorfismo TNF- α -308 G>A (rs1800629) foi significativamente associado à presença de HPV, aumentando em 5,27 vezes a chance de infecção (IC 95%: 2,807–9,896; $p < 0,05$). Já os polimorfismos IL-6 -174G>C (rs1800795) e TNF- α -238 G>A (rs361525) não apresentaram associação significativa com a infecção por HPV, com $p = 0,128$ e $p = 0,641$, respectivamente.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, observou-se uma prevalência de 31% de infecção por HPV entre as participantes. Embora expressiva, essa taxa foi inferior à prevalência geral de 53,6% reportada no estudo POP-Brasil (2015–2017) e à taxa de 48,1% identificada por Costa e colaboradores (2024) em populações em situação de vulnerabilidade social. As discrepâncias entre os estudos podem estar relacionadas a diferenças no perfil etário, na cobertura vacinal, nos comportamentos sexuais e nas características sociodemográficas das amostras analisadas.

A análise das variáveis sociodemográficas e comportamentais não demonstrou associações estatisticamente significativas com a presença de DNA HPV. A infecção apresentou maior frequência na faixa etária de 24 a 44 anos, contudo, essa diferença não foi estatisticamente significativa, corroborando evidências de que a infecção pode ocorrer em diferentes faixas etárias e estar relacionada também à reativação de infecções latentes (Mekonnen; Mittiku, 2023).

Embora a idade, o estado civil e a idade da sexarca não tenham se associado ao HPV, a literatura sugere que início precoce da vida sexual, gestação ou casamento antes dos 21 anos podem aumentar a vulnerabilidade à infecção (Sharma *et al.*, 2021). Da mesma forma, a maioria das participantes relatou início da vida sexual após os 15 anos e menarca anterior aos 13, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos avaliados, o que difere de achados que relacionam essas variáveis à maior exposição a fatores de risco (Girianelli; Thuler; Silva, 2010).

A cor da pele, renda e escolaridade também não apresentaram associação significativa com a presença de HPV, sendo a maioria das participantes autodeclaradas pardas, o que reflete a composição populacional local. Esse achado contrasta com dados do Instituto Nacional de Câncer (2025), que apontam diferenças na realização do exame preventivo conforme a cor ou raça, com maior percentual de realização entre mulheres brancas no Brasil.

Além disso, dados de mortalidade por câncer do colo do útero entre 2015 e 2021 mostram que as regiões Norte e Nordeste apresentaram as maiores taxas de mortalidade, com predominância de óbitos entre mulheres pardas no Norte e Nordeste. A maioria das mulheres era solteira e tinha baixa escolaridade (Freitas *et al.*, 2024). Esses dados reforçam a importância de estratégias de prevenção e rastreamento voltadas a populações em maior vulnerabilidade social e com menor acesso aos serviços de saúde.

O uso de anticoncepcionais orais e o tabagismo também não se associaram significativamente à infecção por HPV. A literatura aponta que o HPV é fator de risco independente do uso de contraceptivos, embora o uso prolongado de ACO possa estar relacionado ao aumento da suscetibilidade à infecção (Hildesheim *et al.*, 2002; *World Health Organization*, 2022). Quanto ao tabaco, a maioria das participantes nunca fumou, e, apesar da ausência de associação estatística, estudos prévios indicam que o tabagismo pode comprometer a imunidade local e favorecer a persistência viral e a progressão de lesões cervicais (Utami *et al.*, 2021).

A infecção pelo HPV, isoladamente, não é suficiente para o desenvolvimento do câncer, sendo necessária a interação com outros fatores, como o tabagismo (Hildesheim *et al.*, 2002). Dessa forma, a ausência de associação significativa com os dados sociodemográficos, hábitos sexuais e tabagismo pode estar relacionada ao tempo de exposição aos fatores, às características individuais das participantes ou à influência de múltiplos cofatores na progressão da infecção.

O HPV 16 foi o subtipo de alto risco mais prevalente na amostra, seguido pelo HPV 18, o que corrobora com a literatura científica, que destaca esses genótipos como os mais oncogênicos, com forte associação a lesões intraepiteliais de alto grau e câncer cervical (Carvalho *et al.*, 2021; Seong *et al.*, 2021).

Estudos recentes confirmam essa tendência no Brasil e no mundo, apontando os tipos HPV 16, 18, 31, 52 e 58 como os mais prevalentes (Seong *et al.*, 2021; Soares *et al.*, 2024). No Brasil, a distribuição varia regionalmente: em Manaus, os tipos mais comuns foram HPV 18 (47,1%) e HPV 16 (45,1%), com ocorrência de até cinco genótipos diferentes por amostra (Fantin *et al.*, 2023); no Sul do país, os tipos mais frequentes foram HPV 16, 18, 31 e 58 (Ataides *et al.*, 2023); em Alagoas, o HPV 16 predominou entre os tipos de alto risco detectados (Farias *et al.*, 2023).

Um estudo também realizado em Unidades Básicas de Saúde de São Luís demonstrou que a infecção por HPV de alto risco foi mais frequente entre mulheres não menopausadas (Mesquita *et al.*, 2024). De forma semelhante, outro estudo realizado no estado do Maranhão apresentou achados compatíveis. Segundo Santos e colaboradores (2022), o HPV foi detectado em 73,3% da amostra analisada, sendo o tipo mais prevalente o HPV 16 (54%), seguido pelo HPV 18 (13,6%). Não foi identificada associação estatisticamente significativa entre as linhagens do HPV 18 e variáveis sociodemográficas ou de estilo de vida.

Coinfecções por múltiplos tipos de HPV foram identificadas em 26,32% das participantes infectadas, sendo 68,42%, do total de amostras, associadas a tipos de alto risco oncogênico, resultado que reforça achados anteriores sobre o impacto da infecção múltipla na progressão da doença (Du *et al.*, 2019). A coinfecção é considerada um fator agravante, pois favorece a persistência viral, dificulta a eliminação espontânea pelo sistema imune e aumenta o risco de desenvolvimento de lesões pré-cancerosas de alto grau, como NIC 2 e NIC 3 (Seong *et al.*, 2021; Bruno *et al.*, 2020).

As combinações entre os diversos tipos de HPV podem estar particularmente associadas a um maior risco de evolução para lesões cervicais graves (Bruno *et al.*, 2020). Dados do estudo epidemiológico POP-Brasil, por exemplo, identificaram prevalência geral de HPV de 53,6%, sendo 35,2% de alto risco e 31% apresentando múltipla infecção (Brasil, 2017), o que reforça a necessidade de estratégias preventivas mais eficazes, incluindo vacinação contra múltiplos genótipos e rastreamento contínuo, especialmente para os tipos oncogênicos não cobertos pelas vacinas atualmente disponíveis no país.

A maioria das mulheres analisadas apresentou citologia normal, mesmo entre aquelas HPV positivas (89,5%), o que está de acordo com estudos que indicam que a infecção pelo HPV, especialmente em mulheres jovens, é frequentemente transitória e assintomática (Cunha *et al.*, 2022; Galvão; Silva, 2022). A elevada taxa de eliminação espontânea do vírus — entre 80% e 90% em até 24 meses — reforça a importância da resposta imune na resolução da infecção antes do surgimento de alterações citológicas significativas (Huber *et al.*, 2021).

A evolução para lesões cervicais graves ou câncer costuma ser lenta. Em mulheres com citologia normal, mas HPV positivo, o risco de desenvolver alterações graves é de 2,1% após 1 ano, 4,3% em 3 anos e 6,4% em 5 anos (Malagón *et al.*, 2020). Isso pode explicar a baixa prevalência de lesões (LSIL, HSIL e ASC-US) observada mesmo entre as participantes com HPV.

Por outro lado, no grupo HPV negativo, LSIL (1,6%) e ASC-US (4,2%) também estiveram presentes, embora em menor proporção, com ausência de HSIL, sugerindo que outros fatores, como inflamações ou variações hormonais, também podem contribuir para alterações citológicas leves.

A persistência da infecção pelo HPV está associada a falhas na resposta imunológica, lesões da mucosa cervical e alterações no microbioma local, os quais afetam a sinalização imunológica e a homeostase do epitélio cervical (Läsche *et al.*, 2021). Esses achados reforçam a importância do rastreamento contínuo, mesmo em mulheres

com citologia normal, quando HPV é detectado, bem como a relevância da vacinação como medida preventiva, considerando o potencial oncogênico dos tipos virais mais prevalentes.

A implementação do teste molecular para detecção do HPV nos programas de rastreamento no Brasil representa um avanço crucial, pois permite identificar o DNA viral mesmo em infecções assintomáticas ou latentes, aumentando a sensibilidade da triagem (Carvalho *et al.*, 2020; Teixeira *et al.*, 2020). Estratégias como a autocoleta do material ampliam o acesso ao rastreamento, especialmente em regiões com pouca cobertura de saúde, e permitem ainda a genotipagem para identificação dos tipos de HPV de alto risco (Ribeiro *et al.*, 2021).

Apesar das vantagens, o teste molecular não substitui a citologia, sendo ambos complementares. A citopatologia é fundamental para detectar alterações morfológicas precoces, como displasias leves, que podem não estar associadas ao DNA viral. Por outro lado, em infecções latentes, o HPV pode estar presente sem induzir alterações celulares visíveis, limitando a eficácia da citologia isolada (Carvalho *et al.*, 2020). Assim, a combinação dos testes melhora a precisão diagnóstica e permite intervenções precoces mais eficazes.

A análise dos polimorfismos genéticos IL-6 -174G>C (rs1800795), TNF- α -308 G>A (rs1800629) e TNF- α -238 G>A (rs361525) permitiu avaliar a distribuição genotípica e alélica das variantes em mulheres com e sem infecção por HPV.

Quanto ao polimorfismo IL-6 -174 G>C (rs1800795), observou-se predominância do alelo G e maior frequência do genótipo GG, achado que corrobora resultados de estudo realizado no Brasil, o qual também identificou a superioridade do alelo G entre pacientes do estado de Pernambuco, sendo o genótipo GC com 63,4% (Santos *et al.*, 2023). Esses dados sugerem que, apesar de similar, a distribuição genotípica observada tende a refletir a diversidade étnica da população brasileira, caracterizada por elevada miscigenação.

Em âmbito internacional, na população asiática foi observado que a distribuição genotípica deste polimorfismo entre os indivíduos controle esteve em conformidade com o equilíbrio de Hardy-Weinberg, reforçando a estabilidade genética desse marcador nessas populações (Wang; Chen, 2020). De forma semelhante, a conformidade com o equilíbrio de Hardy-Weinberg observada neste estudo sugere a ausência de pressões evolutivas significativas sobre essa variante, fortalecendo a representatividade e a validade da amostra analisada.

Contudo, a análise da associação entre o polimorfismo IL-6 -174G>C e a infecção por HPV não revelou significância estatística, independentemente da classificação do tipo viral (alto ou baixo risco oncogênico) ou da presença de coinfeção.

Por sua vez, o estudo de Vitkauskaitė e colaboradores (2021), na população de mulheres da Lituânia, encontrou que genótipo CC da IL-6 rs1800795 foi mais frequente no grupo HPV positivo em comparação com o grupo HPV negativo e a associação do alelo G da IL-6 no gene rs1800797 com HPV de alto risco foi significativa, sugerindo que variantes de IL-6 podem ter implicações distintas na infecção por tipos específicos de HPV e no desenvolvimento do câncer cervical.

Porém, Lima e colaboradores (2016), em Pernambuco, também não encontraram associação significativa entre o polimorfismo IL-6 -174 G>C e a infecção por HPV em mulheres brasileiras. Isso sugere que, embora o polimorfismo possa não estar diretamente relacionado à infecção pelo HPV, ele pode ter um papel na modulação da resposta inflamatória e na progressão de lesões cervicais, como sugerido por Wagh e colaboradores (2021). Estes autores verificaram que o genótipo GG associou-se a níveis elevados de IL-6 e ao desenvolvimento de câncer cervical, indicando que a IL-6 poderia influenciar mais a progressão tumoral do que a suscetibilidade à infecção pelo HPV.

Essas discrepâncias entre os achados na literatura científica podem ser atribuídas a diferenças nas populações estudadas e nos contextos genéticos e ambientais, que podem influenciar a interação entre o polimorfismo e a resposta imunológica ao HPV.

Em relação ao polimorfismo TNF- α -308 G>A (rs1800629), os dados demonstraram maior frequência do alelo G do que do alelo A. A distribuição genotípica apresentou equilíbrio de Hardy-Weinberg, com predominância do genótipo GG. A análise estatística demonstrou que houve associação significativa entre o polimorfismo e a presença de HPV ($p < 0,05$), com os genótipos GA e AA sendo mais frequentes entre as mulheres DNA HPV positivas.

Além disso, observou-se uma associação significativa entre a presença do alelo A e ocorrência de infecção de apenas um tipo de HPV, sendo esse alelo mais frequente entre as mulheres infectadas por apenas um tipo viral. Além disso, a presença dos genótipos GA/AA foi significativamente associada à infecção por HPV de alto risco. A análise por regressão logística binária confirmou a associação entre o polimorfismo TNF- α -308 G>A e a infecção por HPV, revelando que a presença desse polimorfismo aumentou em mais de cinco vezes a chance de infecção por HPV, destacando sua forte influência na susceptibilidade à infecção viral.

Esses achados diferem dos resultados obtidos por Traoré e colaboradores (2020), onde o alelo TNF- α -308 A foi predominante, porém nenhum dos alelos analisados mostrou relação significativa com a infecção. Essa divergência pode ser atribuída a fatores como diferenças populacionais, ambientais e metodológicas, ressaltando a importância do contexto genético e epidemiológico na avaliação da influência dos polimorfismos sobre a susceptibilidade ao HPV.

Em consonância com resultados do presente estudo, Chagas e colaboradores (2019) relataram associação do polimorfismo TNF- α -308 G>A com maior risco de câncer cervical em mulheres infectadas pelos HPV 16, 18 e 58, especialmente entre aquelas portadoras de haplótipos contendo o alelo A. Esses dados podem levar a hipótese de que os polimorfismos de interleucinas possuem um papel importante na progressão da infecção e para o desenvolvimento da carcinogênese cervical.

O polimorfismo TNF- α -238 G>A (rs361525) exibiu uma distribuição genotípica desviante do equilíbrio de Hardy-Weinberg, com alta frequência do alelo G e do genótipo GG. A população brasileira apresentou sinais de miscigenação contínua, com alguns genótipos se desviando do equilíbrio de Hardy-Weinberg no estudo de Dos Santos *et al.*, (2013), dentre eles o gene em questão.

Embora o alelo A tenha sido mais comum em mulheres HPV-negativas, essa diferença não alcançou significância estatística, e nenhuma associação foi encontrada com tipo viral ou coinfeção, conforme reforçado pela análise de regressão logística. Esses achados sugerem que, em nossa amostra, este polimorfismo isoladamente não se configura como um fator de risco primário para a infecção ou progressão de lesões associadas ao HPV.

A ausência de associação significativa observada em nosso estudo é consistente com os resultados de Duvlis e colaboradores (2020) na Macedônia do Norte, que também não encontraram ligação entre os polimorfismos TNF- α -238 G>A e TNF- α -308 G>A e o risco de lesões ou câncer cervical relacionados ao HPV. Essa concordância entre estudos realizados em populações distintas fortalece a hipótese de que esses polimorfismos podem não ser determinantes universais na susceptibilidade a doenças induzidas pelo HPV.

Em contraste, Li e colaboradores (2018) identificaram uma associação significativa entre o polimorfismo TNF- α rs361525 e um risco aumentado de câncer cervical em mulheres chinesas infectadas por HPV. Essa discrepância ressalta a importância da variabilidade genética populacional na modulação do efeito desses

polimorfismos. A influência de fatores genéticos e ambientais específicos de cada população pode explicar as diferenças nos resultados, enfatizando a necessidade de cautela ao generalizar as conclusões entre distintos grupos étnicos e geográficos.

Em conjunto, os achados demonstram a predominância do alelo G nos três polimorfismos analisados, com distribuição genotípica compatível com o equilíbrio esperado para IL-6 -174G>C e TNF- α -308 G>A. Apenas o TNF- α -238 G>A apresentou desvio do equilíbrio de Hardy-Weinberg. Os resultados indicam associação significativa do polimorfismo TNF- α -308 G>A com a presença de HPV, infecção por subtipos de alto risco e coinfeção viral, enquanto IL-6 -174G>C e TNF- α -238 G>A não demonstraram associações relevantes.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo investigou a associação entre a infecção por HPV e polimorfismos em genes de citocinas inflamatórias e observou que o polimorfismo TNF- α -308 G>A (rs1800629) está associado a infecção por HPV, demonstrando que a presença desse polimorfismo aumentou em mais de cinco vezes a chance de infecção, indicando uma influência significativa na susceptibilidade viral.

Tais resultados sugerem que fatores genéticos relacionados à resposta inflamatória desempenham papel relevante na suscetibilidade à infecção pelo HPV e possivelmente na progressão das lesões cervicais. A ausência de associação com os demais polimorfismos avaliados ressalta a complexidade das interações genético-imunológicas envolvidas e a necessidade de estudos adicionais para elucidar a contribuição dos polimorfismos inflamatórios no processo de infecção pelo HPV.

REFERÊNCIAS

ABREU, M. N. S. et al. Conhecimento e percepção sobre o HPV na população com mais de 18 anos da cidade de Ipatinga, MG, Brasil. **Ciencia & saude coletiva**, v. 23, n. 3, p. 849–860, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018233.00102016>>.

ALCOCER-GONZÁLEZ, J. M. et al. In Vivo Expression of Immunosuppressive Cytokines in Human Papillomavirus-Transformed Cervical Cancer Cells. **Viral Immunology**, v. 19, n. 3, p. 481–491, Verão 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1089/vim.2006.19.481>>.

ALI, Y. B. M. et al. Association between Interleukin-6 Gene Polymorphism and Iron Regulation in Hemodialysis Patients Infected with HCV. **Jornal Brasileiro de Nefrologia: 'orgao Oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 42, n. 4, p. 437–447, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0188>>.

ALMEIDA, Carmem Mariana Carneiro *et al.* Principais fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer de colo do útero, com ênfase para o Papilomavírus humano (HPV): um estudo de revisão. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, p. e19810111634, 7 jan. 2021b. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i1.11634>. Acesso em: 22 maio 2025.

ARBYN, M. et al. Prophylactic Vaccination against Human Papillomaviruses to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 5, n. 3, p. CD009069, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009069.pub3>>.

ATAIDES, Monique Cezimbra; CALIL, Luciane Noal; MEZZOMO, Lisiane Cervieri. Infecção pelo Hpv na região Sul do Brasil: uma revisão integrativa da literatura. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 45, n. 4, p. 206–223, 11 jan. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.22278/2318-2660.2021.v45.n4.a3374>. Acesso em: 10 maio 2025.

BETANCOURTH-ARTEAGA, I. et al. Variación en un solo nucleótido en genes de citocinas como marcadores de enfermedades. **Acta medica costarricense**, v. 64, n. 1, p. 20–33, 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.51481/amc.v64i1.1136>>.

BHATTACHARJEE, Rahul *et al.* Mechanistic Role of HPV-Associated Early Proteins in Cervical Cancer: Molecular Pathways and Targeted Therapeutic Strategies. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, p. 103675, abr. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103675>. Acesso em: 10 maio 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Guia prático sobre o HPV: perguntas e respostas para profissionais de saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/cartilhas/guia-pratico-sobre-o-hpv-perguntas-e-respostas-para-profissionais-de-saude>. Acesso em: 13 jan. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Países das Américas terão acesso à vacina contra o HPV9 por meio do Fundo Rotativo da OPAS a partir de meados de 2025. Brasília: Ministério

da Saúde, 2025. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/paises-das-americas-terao-acesso-a-vacina-contr-o-hpv9-por-meio-do-fundo-rotativo-da-opas-a-partir-de-meados-de-2025/>. Acesso em: 25 maio 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. *Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo Papilomavírus Humano – POP-Brasil 2015/2017*. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2020/estudo-epidemiologico-sobre-a-prevalencia-nacional-de-infeccao-pelo-papilomavirus-humano-pop-brasil-2015-2017/view>. Acesso em: 17 jan. 2025.

BRINGEL, K. A.; BRINGEL, K. M. A.; BARROS, C. R. dos S. Fatores associados à infecção pelo HPV entre mulheres vivendo com HIV / Factors associated with HPV infection among women living with HIV. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 4, p. 17802–17819, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv4n4-260>>.

BRUNI, L. et al. HPV Vaccination Introduction Worldwide and WHO and UNICEF Estimates of National HPV Immunization Coverage 2010-2019. **Preventive Medicine**, v. 144, n. 106399, p. 106399, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2020.106399>>

BRUNO, Maria Teresa *et al.* Multiple HPV 16 infection with two strains: a possible marker of neoplastic progression. **BMC Cancer**, v. 20, n. 1, 19 maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06946-7>. Acesso em: 10 maio 2025.

BUSNARDO, Daniela *et al.* Fatores de risco associados ao câncer de colo do útero induzido pelo Papilomavirus Humano: uma revisão integrativa. **Conjecturas**, v. 22, n. 2, p. 913-927, 18 mar. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.53660/conj-757-c19>. Acesso em: 22 maio 2025.

CARRERO, Y. N.; CALLEJAS, D. E.; MOSQUERA, J. A. In Situ Immunopathological Events in Human Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer: Review. **Translational Oncology**, v. 14, n. 5, p. 101058, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101058>>.

CARVALHO, Amanda Dorneles *et al.* A importância da relação entre o diagnóstico molecular e o rastreamento da infecção por HPV associado aos métodos convencionais. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 6, p. 38283-38288, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n6-391>. Acesso em: 10 maio 2025.

CARVALHO, N. S. de et al. **Epidemiologia e serviços de saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil**, v. 30, n. spe1, p. e2020790, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1679-4974202100014.esp1>>.

CHAGAS, B. S. et al. Significant Association between IL10-1082/-819 and TNF-308 Haplotypes and the Susceptibility to Cervical Carcinogenesis in Women Infected by Human Papillomavirus. **Cytokine**, v. 113, p. 99–104, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2018.06.014>>.

CHENG, L.; WANG, Y.; DU, J. Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. **Vaccines**, v. 8, n. 3, p. 391, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines8030391>>.

COLPANI, V. et al. Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) in Brazil: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PloS One**, v. 15, n. 2, p. e0229154, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0229154>>.

COSTA, F. L. S. et al. Prevalência da infecção pelo HPV e de alterações citológicas anais e cervicais em pessoas transgênero em um serviço de referência em Vitória no Espírito Santo entre 2018 e 2021. **Epidemiologia e serviços de saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil**, v. 33, n. spe1, 2024. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s2237-96222024v33e2024279.especial.pt>>.

CROSIGNANI, P. et al. Towards the Eradication of HPV Infection through Universal Specific Vaccination. **BMC Public Health**, v. 13, n. 1, p. 642, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-13-642>>.

CUNHA, Ítalo Íris Boiba Rodrigues da *et al.* Câncer de colo uterino: fisiopatologia, manifestações clínicas e principais fatores de risco associados à patogênese. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 11, p. e491111133992, 30 ago. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i11.33992>. Acesso em: 10 maio 2025.

DAS, A. P.; SAINI, S.; AGARWAL, S. M. A Comprehensive Meta-Analysis of Non-Coding Polymorphisms Associated with Precancerous Lesions and Cervical Cancer. **Genomics**, v. 114, n. 3, p. 110323, 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ygeno.2022.110323>>.

DE FREITAS, A. F. F. et al. Padrões evolutivos da interleucina-6 (il-6) e seu impacto para a saúde humana. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 1, p. 4624–4637, 2024. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv7n1-374>>.

DE MOURA, E. L. et al. Association of Polymorphisms in Cytokine Genes with Susceptibility to Precancerous Lesions and Cervical Cancer: A Systematic Review with Meta-Analysis. **Immunological Investigations**, v. 50, n. 5, p. 492–526, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/08820139.2020.1778023>>.

DO NASCIMENTO, M. B.; TRECO, F. R.; LUCIO, L. C. Explorando os polimorfismos genéticos de TP53, TNFA-308 e GSTP1: susceptibilidade a infecção por HPV e carcinogênese cervical. **Revista Faz Ciência**, v. 26, n. 44, 2024. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.48075/rfc.v26i44.32800>>.

DOORBAR, J. et al. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. **Vaccine**, v. 30 Suppl 5, p. F55-70, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.083>>.

DOS SANTOS, M.; STUR, E.; MAIA, L. L.; AGOSTINI, L. P.; PETERLE, G. T.; MENDES, S. O.; SILVA, E. H. T. da; CARVALHO, M. B.; LOURO, I. D.; SILVA-CONFORTI, A. M. A. Genetic variability of inflammatory genes in the Brazilian population. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, v. 17, n. 11, p. 844-848, 2013. DOI: 10.1089/gtmb.2013.0264.

DU, G.-H. et al. Genetic Polymorphisms in Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin-10 Are Associated with an Increased Risk of Cervical Cancer. **International Immunopharmacology**, v. 66, p. 154–161, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2018.11.015>>.

DUVLIS, S. et al. Association of TNF- α (Rs361525 and Rs1800629) with Susceptibility to Cervical Intraepithelial Lesion and Cervical Carcinoma in Women from Republic of North Macedonia. **International Journal of Immunogenetics**, v. 47, n. 6, p. 522–528, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/iji.12506>>.

EL-TAHAN, R. R.; GHONEIM, A. M.; EL-MASHAD, N. TNF- α Gene Polymorphisms and Expression. **SpringerPlus**, v. 5, n. 1, p. 1508, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s40064-016-3197-y>>.

FANTIN, C. et al. High prevalence of HPV 18 and multiple infections with oncogenic HPV genotypes in women at risk of cervical cancer examined in Manaus, Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 56, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1414-431x2023e12720>. Acesso em: 10 maio 2025.

FARIAS, Karol Fireman de et al. Infecção por HPV de alto risco oncogênico em mulheres atendidas na Atenção Primária à Saúde. In: XIV CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DST - X CONGRESSO BRASILEIRO DE AIDS - V CONGRESSO LATINO AMERICANO IST/HIV/AIDS. **XIV Congresso da Sociedade Brasileira de DST - X Congresso Brasileiro de AIDS - V Congresso Latino Americano IST/HIV/AIDS**. [S. l.]: Zeppelini Editorial e Comunicação, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.5327/dst-2177-8264-202335s1015>. Acesso em: 10 maio 2025.

FREITAS, A. F. F. de et al. In silico analysis of the impact of non-synonymous Single Nucleotide Polymorphisms (nsSNPs) in the human Il-6 gene related to autoimmune diseases. **IJS - International Journal of Sciences**, v. 3, n. 1, p. 1–5, 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.29327/229003.3.1-1>>.

FREITAS, Emanuel Gustavo Sabino de et al. Mortalidade por câncer de colo de útero nas regiões brasileiras: Um estudo ecológico. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 1, p. e10713144848, 23 jan. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v13i1.44848>. Acesso em: 10 maio 2025.

GALVÃO, Thalya Cristina Casseb; SILVA, Danielle Pereira. Uma revisão sobre a patogênica, aspectos imunológicos e tratamentos do HPV. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 5, p. 21688-21701, 31 out. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n5-306>. Acesso em: 10 maio 2025.

GERMANO, G.; ALLAVENA, P.; MANTOVANI, A. Cytokines as a Key Component of Cancer-Related Inflammation. **Cytokine**, v. 43, n. 3, p. 374–379, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2008.07.014>>.

GIRIANELLI, Vania Reis; THULER, Luiz Claudio Santos; SILVA, Gulnar Azevedo e. Prevalência de HPV em mulheres assistidas pela estratégia saúde da família na Baixa Fluminense do Estado do Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 32, n. 1, p. 39-46, jan. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0100-72032010000100007>. Acesso em: 8 maio 2025.

GUO, Y. et al. Biological Characteristics of IL-6 and Related Intestinal Diseases. **International Journal of Biological Sciences**, v. 17, n. 1, p. 204–219, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.7150/ijbs.51362>>.

HARDEN, M. E.; MUNGER, K. Human Papillomavirus Molecular Biology. **Mutation Research. Reviews in Mutation Research**, v. 772, p. 3–12, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.002>>.

HARDIKAR, S. et al. A Population-Based Case–Control Study of Genetic Variation in Cytokine Genes Associated with Risk of Cervical and Vulvar Cancers. **Gynecologic Oncology**, v. 139, n. 1, p. 90–96, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.07.110>>.

HILDESHEIM, A.; WANG, S. S. Host and Viral Genetics and Risk of Cervical Cancer: A Review. **Virus Research**, v. 89, n. 2, p. 229–240, 2002. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0168-1702\(02\)00191-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-1702(02)00191-0)>.

HUBER, Johannes *et al.* Human papillomavirus persistence or clearance after infection in reproductive age. What is the status? Review of the literature and new data of a vaginal gel containing silicate dioxide, citric acid, and selenite. **Women's Health**, v. 17, p. 174550652110207, jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/17455065211020702>. Acesso em: 10 maio 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Diretrizes Brasileiras para o rastreamento Do Câncer Do Colo Do Útero.** . Rio de Janeiro: COORDENAÇÃO GERAL DE AÇÕES ESTRATÉGICAS, 2011. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **CONTROLE DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO NO BRASIL: DADOS E NÚMEROS 2025.** Rio de Janeiro, 2025. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/17304/1/Controle%20do%20c%20a2ncer%20do%20colo%20do%20c3%batero_completo.pdf>.

INTEGRATED GENOMIC AND MOLECULAR CHARACTERIZATION OF CERVICAL CANCER. The Cancer Genome Atlas Research Network. **Nature**, v. 543, n. 7645, p. 378–384, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature21386>>. Acesso em: 3 mar. 2025.

JIN, L. et al. Association of Tumor Necrosis Factor-Alpha Promoter Variants with Risk of HPV-Associated Oral Squamous Cell Carcinoma. **Molecular Cancer**, v. 12, n. 1, p. 80, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/1476-4598-12-80>>.

KAUR, S. et al. A Panoramic Review of IL-6: Structure, Pathophysiological Roles and Inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 5, p. 115327, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115327>>.

LÄSCHE, Matthias *et al.* HPV and Other Microbiota; Who's Good and Who's Bad: Effects of the Microbial Environment on the Development of Cervical Cancer—A Non-Systematic Review. **Cells**, v. 10, n. 3, p. 714, 23 mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells10030714>. Acesso em: 10 maio 2025.

LI, L. et al. The Correlation between TNF- α -308 Gene Polymorphism and Susceptibility to Cervical Cancer. **Oncology Letters**, v. 15, n. 5, p. 7163–7167, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3892/ol.2018.8246>>.

LI, M. et al. Tumor Necrosis Factor Alpha Rs1800629 Polymorphism and Risk of Cervical Lesions: A Meta-Analysis. **PloS One**, v. 8, n. 8, p. e69201, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0069201>>.

LI, X. et al. The Correlation between TNF- α Promoter Gene Polymorphism and Genetic Susceptibility to Cervical Cancer. **Technology in Cancer Research & Treatment**, v. 17, p. 1533033818782793, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1177/1533033818782793>>.

LIMA, S. F. de, Júnior et al. Influence of IL-6, IL-8, and TGF-B1 Gene Polymorphisms on the Risk of Human Papillomavirus-Infection in Women from Pernambuco, Brazil. **Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 111, n. 11, p. 663–669, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760160051>>.

LIU, H. et al. Association between the IL-6 Rs1800795 Polymorphism and the Risk of Cervical Cancer: A Meta-Analysis of 1210 Cases and 1525 Controls. **Technology in Cancer Research & Treatment**, v. 16, n. 5, p. 662–667, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1177/1533034616672806>>.

LO, C.-W. et al. IL-6 Trans-Signaling in Formation and Progression of Malignant Ascites in Ovarian Cancer. **Cancer Research**, v. 71, n. 2, p. 424–434, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.can-10-1496>>.

LONG, D.-L.; SONG, H.-L.; QU, P.-P. Cytokines Profiles in Cervical Mucosa in Patients with Cervical High-Risk Human Papillomavirus Infection. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 15, n. 5, p. 719–725, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3855/jidc.12147>>.

MAGALHÃES, G. M. et al. Atualização em papiloma vírus humano – Parte I: epidemiologia, patogênese e espectro clínico. **Anais Brasileiros de Dermatologia (Versão em Português)**, v. 96, n. 1, p. 1–16, 2021. Disponível em: <<https://www.anaisdedermatologia.org.br/pt-atualizacao-em-papiloma-virus-humano-articulo-S2666275220303672>>. Acesso em: 22 fev. 2025.

MALAGÓN, Talía *et al.* Cumulative risk of cervical intraepithelial neoplasia for women with normal cytology but positive for human papillomavirus: Systematic review and meta-analysis. **International Journal of Cancer**, v. 147, n. 10, p. 2695-2707, 26 maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.33035>. Acesso em: 10 maio 2025.

MESQUITA, Augusto César Castro et al. Age-Specific HPV Prevalence and Risk Factors in Women from a Northeast Area of Brazil - Comparative Study. **International Journal of Health Sciences**, 6 jan. 2024. , p. 57–66.

MEKONNEN, A. G.; MITTIKU, Y. M. Early-Onset of Sexual Activity as a Potential Risk of Cervical Cancer in Africa: A Review of Literature. **PLOS Global Public Health**, v. 3, n. 3, p. e0000941, 2023. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgph.0000941>>.

MURTA, Eddie Fernando Candido *et al.* Resposta Imune Celular Ao Hpv Em Mulheres Infectadas E Nao Infectadas Pelo Hiv. **Femina**: revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, v. 39, n. 3, 1 mar. 2011. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/256845955_RESPOSTA_IMUNE_CELULAR_AO_HP_VEM_MULHERES_INFECTADAS_E_NAO_INFECTADAS_PEL_O_HIV. Acesso em: 5 maio 2025.

NOGUEIRA, L. M. et al. Caracterização epidemiológica do câncer do colo uterino, anterior à implantação do calendário vacinal para o HPV no estado do Maranhão. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 2, p. e5804, 2021. Disponível em: <<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/5804>>. Acesso em: 22 fev. 2025.

PEREIRA, M. L. G. **Polimorfismo do gene da Interleucina 6 (rs1800795) e sua relação com papilomavírus humano em mulheres do nordeste brasileiro**. 2023. Universidade Federal do Maranhão, Brasil, 2023.

QUINLAN, J. Human Papillomavirus: Screening, testing, and prevention. **American family physician**, v. 104, n. 2, p. 152–159, 2021. Disponível em: <<https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2021/0800/p152.html>>. Acesso em: 22 fev. 2025.

RIBEIRO, Ana *et al.* Rethinking Cervical Cancer Screening in Brazil Post COVID-19: A Global Opportunity to Adopt Higher Impact Strategies. **Cancer Prevention Research**, v. 14, n. 10, p. 919-926, 21 set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-21-0110>. Acesso em: 10 maio 2025.

RODEN, R.; WU, T.-C. How Will HPV Vaccines Affect Cervical Cancer? **Nature Reviews. Cancer**, v. 6, n. 10, p. 753–763, 2006. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrc1973>>. Acesso em: 22 fev. 2025.

SANTOS, Rebeqa Thiara Nascimento dos *et al.* Genetic polymorphism of interleukins 6 and 17 correlated with apical periodontitis: A Cross-sectional study. **Brazilian Dental Journal**, v. 34, n. 5, p. 22-28, out. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-6440202305486>. Acesso em: 9 maio 2025.

SANTOS, Gerusinete Rodrigues Bastos dos *et al.* HPV 18 variants in women with cervical cancer in Northeast Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, p. 102734, dez. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2022.102734>. Acesso em: 2 jun. 2025.

SEONG, Jaehyun *et al.* Enhanced disease progression due to persistent HPV-16/58 infections in Korean women: a systematic review and the Korea HPV cohort study. **Virology Journal**, v. 18, n. 1, 17 set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01657-2>. Acesso em: 10 maio 2025.

SHARMA, V. et al. Functional Impact of Allelic Variations/Haplotypes of TNF- α on Reproductive Tract Infections in Indian Women. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–11, 2021. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-020-79963-y>>. Acesso em: 22 fev. 2025.

SHI, W.-J. et al. Stratification Analysis and Case-Control Study of Relationships between Interleukin-6 Gene Polymorphisms and Cervical Cancer Risk in a Chinese Population. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP**, v. 15, n. 17, p. 7357–7362, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.17.7357>>.

SILVA, Delane Cristina da. PRINCIPAIS ASPECTOS ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO HPV NA COMUNIDADE: UMA REVISÃO DA LITERATURA. **Revista Científica Excellence**, v. 22, n. 1, p. 69-75, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.29327/2323543.22.1-9>. Acesso em: 22 maio 2025

SIMARD, Edgar P. *et al.* Widening socioeconomic disparities in cervical cancer mortality among women in 26 states, 1993-2007. **Cancer**, v. 118, n. 20, p. 5110-5116, 15 jun. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cncr.27606>. Acesso em: 10 maio 2025.

SOARES, Maria da Silva *et al.* PERSPECTIVAS EPIDEMIOLÓGICAS DO HPV NO BRASIL : REVISÃO DE LITERATURA. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 1, p. 871-885, 11 jan. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n1p871-885>. Acesso em: 10 maio 2025.

STANLEY, Margaret. HPV - immune response to infection and vaccination. **Infectious Agents and Cancer**, v. 5, n. 1, 20 out. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1750-9378-5-19>. Acesso em: 22 maio 2025.

STEELE, Jane C. *et al.* Detection of CD4+/- and CD8+-T-Cell Responses to Human Papillomavirus Type 1 Antigens Expressed at Various Stages of the Virus Life Cycle by Using an Enzyme-Linked Immunospot Assay of Gamma Interferon Release. **Journal of Virology**, v. 76, n. 12, p. 6027-6036, 15 jun. 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/jvi.76.12.6027-6036.2002>. Acesso em: 22 maio 2025.

TEIXEIRA, J. C. et al. School-Based HPV Vaccination: The Challenges in a Brazilian Initiative. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria: Revista Da Federacao Brasileira Das Sociedades de Ginecologia e Obstetria**, v. 43, n. 12, p. 926–931, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1740279>>.

TEIXEIRA, Julio Cesar *et al.* Cervical cancer screening program based on primary DNA-HPV testing in a Brazilian city: a cost-effectiveness study protocol. **BMC Public Health**, v. 20, n. 1, 28 abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08688-4>. Acesso em: 10 maio 2025.

TRAORE, I. M. A. et al. Association of TNF- α -308G/A and IL-18 Polymorphisms with risk of HPV infection among sexually active women in Burkina Faso. **Biomolecular concepts**, v. 11, n. 1, p. 97–101, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1515/bmc-2020-0008>>.

UTAMI, T. et al. Tobacco use and its association with HPV infection in normal uterine cervix: A study from a Sustainable Development Goals perspective. **Tobacco induced diseases**, v. 19, n. August, p. 1–7, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.18332/tid/140093>>.

VITKAUSKAITE, Agne *et al.* IL-6 597A/G (rs1800797) and 174G/C (rs1800795) Gene Polymorphisms in the Development of Cervical Cancer in Lithuanian

Women. **Medicina**, v. 57, n. 10, p. 1025, 26 set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/medicina57101025>. Acesso em: 9 maio 2025.

WAGH, P. et al. Polymorphism of Interleukin-6 -174 G/C (Rs1800795) & the Corresponding Interleukin-6 Level as a Prognostic Marker of Cervical Cancer. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 154, n. 2, p. 391–398, 2021. Disponível em: http://dx.doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1111_19>. Acesso em: 7 jun. 2024.

WANG, Jing; CHEN, Yi. Interleukin-6 -174 G/C polymorphism is associated with the risk of basal cell carcinoma in a Chinese Han population. **Aging**, v. 12, n. 15, p. 15328-15333, 14 ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/aging.103518>. Acesso em: 9 maio 2025.

WANG, L. et al. Association between Tumor Necrosis Factor Alpha Rs1800629 Polymorphism and Risk of Cervical Cancer. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 8, n. 2, p. 2108–2117, 2015.

WANG, X.; LIN, Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? **Acta pharmacologica Sinica**, v. 29, n. 11, p. 1275–1288, 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00889.x>>.

WENDLAND, E. M. et al. Prevalence of HPV Infection among Sexually Active Adolescents and Young Adults in Brazil: The POP-Brazil Study. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–10, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-61582-2>>. Acesso em: 22 fev. 2025.

WESTRICH, J. A.; WARREN, C. J.; PYEON, D. Evasion of Host Immune Defenses by Human Papillomavirus. **Virus Research**, v. 231, p. 21–33, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2016.11.023>>.

WILD, C. P.; WEIDERPASS, E.; STEWART, B. W. **World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention**. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39432694>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem*. Geneva: WHO, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>. Acesso em: 15 ago. 2024.

ZARDO, Geisa Picksius *et al.* Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 9, p. 3799-3808, set. 2014b. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232014199.01532013>. Acesso em: 25 maio 2025.

APÊNDICE - Questionário Sociodemográfico

DATA:					FICHA Nº:	
Nome:					Idade:	
Ocupação:						
Endereço:						
Cidade onde nasceu:				Telefone:	()	
Data de nascimento:						
Cor/etnia:	<input type="checkbox"/> Branca	<input type="checkbox"/> Parda	<input type="checkbox"/> Preta	<input type="checkbox"/> Amarela.	<input type="checkbox"/> Indígena	
Qual seu estado civil? <input type="checkbox"/> Solteiro(a) <input type="checkbox"/> Casado(a) <input type="checkbox"/> Separado(a) / divorciado(a) / desquitado(a). <input type="checkbox"/> Viúvo(a) <input type="checkbox"/> União estável						
Qual a sua renda mensal: <input type="checkbox"/> Programas Sociais <input type="checkbox"/> até ½ salário mínimo <input type="checkbox"/> entre ½ a 1 salário mínimo <input type="checkbox"/> sem renda <input type="checkbox"/> mais de 1 a 2 salários mínimos <input type="checkbox"/> mais de 3 salários mínimos						
Qual a renda total de sua família, por mês: <input type="checkbox"/> Programas Sociais <input type="checkbox"/> até ½ salário mínimo <input type="checkbox"/> entre ½ a 1 salário mínimo <input type="checkbox"/> sem renda <input type="checkbox"/> mais de 1 a 2 salários mínimos <input type="checkbox"/> mais de 3 salários mínimos						
No total, quantas pessoas dependem economicamente desta renda familiar: pessoas						
Escolaridade: <input type="checkbox"/> analfabeto (a) <input type="checkbox"/> ensino fundamental <input type="checkbox"/> completo <input type="checkbox"/> incompleto <input type="checkbox"/> ensino médio <input type="checkbox"/> completo <input type="checkbox"/> incompleto <input type="checkbox"/> ensino superior <input type="checkbox"/> completo <input type="checkbox"/> incompleto						
Tabagismo: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> ex-fumante Nº cigarros/dia:						
Etilismo: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim. Frequência: Tipo de bebida:						
Você já utilizou drogas ilícitas <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim. Qual: Se sim, iniciou com quantos anos?						
Você ainda utiliza algum tipo de droga ilícita <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim . Frequência: Qual:						
Refere alguma doença: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim . Qual (is):						

Se sim, utiliza algum medicamento? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim		
Qual (is):		
Quanto tempo de diagnóstico:		
Já fez alguma Terapia com Radiação? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim	Quando?	Quanto Tempo?
Idade da menarca:	Idade do 1º coito:	
Menopausa: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim. Idade da menopausa:		
Usa ou já usou medicação hormonal para a menopausa:		
<input type="checkbox"/> sim, usa atualmente		
<input type="checkbox"/> sim, já usou		
<input type="checkbox"/> nunca usou		
Nº de gestações:	Idade da 1ª gestação:	Nº de filhos:
Abortamentos: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim		
Espontâneo: Provocado:		
Nº de parceiros sexuais durante a vida: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> mais. Quantos:		
Tem parceiro fixo: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim. Tempo:	Nº coitos/semana:	
Parceiro apresenta queixa genital: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim. Qual:		
Faz uso de contraceptivo: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim. Tempo:		
Qual tipo:		
<input type="checkbox"/> camisinha masculina <input type="checkbox"/> anticoncepcional oral <input type="checkbox"/> adesivo transdérmico <input type="checkbox"/> injeção trimestral <input type="checkbox"/> camisinha feminina <input type="checkbox"/> tabelinha		
<input type="checkbox"/> dispositivo intrauterino <input type="checkbox"/> laqueadura tubária <input type="checkbox"/> coito interrompido <input type="checkbox"/> nenhum método		
Utiliza camisinha na primeira relação com parceiro fixo: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim		
Orientação sexual: <input type="checkbox"/> heterossexual <input type="checkbox"/> bissexual <input type="checkbox"/> homossexual <input type="checkbox"/> Outros – Qual:		
Modalidades de penetração peniana, além do vaginal: <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> anal <input type="checkbox"/> outro. Qual:		
Já teve alguma IST? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim		
Qual (is):		
Tratamento:		
Parceiro teve episódios prévios de ISTs: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim. Qual:		
Antecedentes familiares:		
<input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> cardiopatia <input type="checkbox"/> obesidade <input type="checkbox"/> tireoidopatas <input type="checkbox"/> câncer. Local do Câncer:		
Outros:		
Já havia realizado exame preventivo:		
<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não		
Com que idade você começou a fazer exames preventivos: anos		

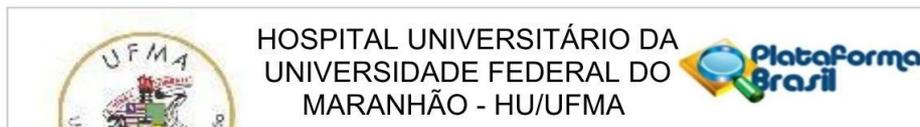
De quanto em quanto tempo você costumava fazer o exame preventivo?

- mais de uma vez por ano
- todo ano
- de 2 em 2 anos
- de 3 em 3 anos
- com intervalo de mais de 3 anos
- sem regularidade
- não sabe/não respondeu

Detectado anteriormente alguma lesão genital? não sim.

Qual:

ANEXO – Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: POLIMORFISMO DO GENE DE INTERLEUCINAS: ESTUDO DA POSSÍVEL RELAÇÃO COM O PAPILOMAVÍRUS HUMANO E LESÕES EM CÉLULAS

Pesquisador: SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO **Área Temática:**

Versão: 2

CAAE: 75975223.2.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

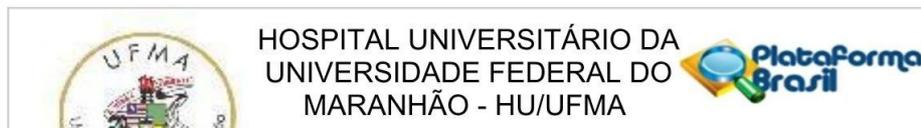
Número do Parecer: 6.562.945

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2171347. Datado de 03/12/23).

1. INTRODUÇÃO O papilomavírus humano (HPV) é um vírus não envelopado com um capsídeo de 55 nm de diâmetro contendo uma dupla-fita de DNA com aproximadamente 8000 pares de bases. São vírus cosmopolitas, sendo a infecção em humanos muito comum. Estima-se que aproximadamente 80% da população mundial poderá ser acometida pelo HPV (BASEMAN, KOUTSKY, 2005; CROSIGNANI et al., 2013). No Brasil, estudos sobre o HPV, realizados em todas as capitais e no Distrito Federal, demonstraram prevalência de 55%, dentre os quais 38,4% apresentaram forte indicativo para desenvolvimento de câncer de colo de útero (BRASIL, 2017). Este vírus possui mais de 200 formas descritas, podendo ser classificado em baixo ou alto risco oncogênico. A maioria dos vírus são de baixo risco e causam apenas verrugas que não evoluem malignamente, mesmo se não tratadas (CROSIGNANI et al., 2013). Porém, a persistência da infecção pelo HPV de alto risco é o principal fator associado ao desenvolvimento de lesões cervicais de alto grau e câncer, podendo afetar o trato anogenital, pele, laringe, conjuntiva, mucosa traqueobrônquica, esôfago e cavidade oral, tanto masculina como feminina (SAINI et al., 2010; ABREU et al., 2018). A literatura científica tem

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227 4º andar
Bairro: CENTRO **CEP:** 65.020-070
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250 **Fax:** (98)2109-1002 **E-mail:** cep@huufma.br

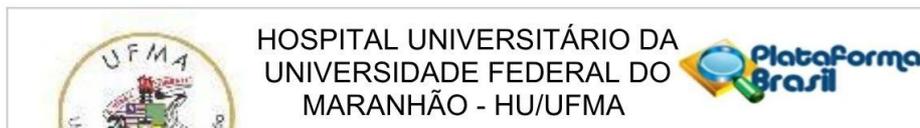


Continuação do Parecer: 6.562.945

Página 01 de

demonstrado que o tipo de HPV, resposta imune, condições genéticas, meio ambiente e outros fatores exógenos estão envolvidos no aumento da persistência desse vírus no organismo e a probabilidade de desenvolvimento de câncer cervical (LI et al., 2011; WILD; WEIDERPASS; STEWART, 2022). Sabe-se que durante a infecção, o HPV leva a uma regulação positiva de citocinas, que juntamente com a presença de células imunes no tecido cervical modulam a incidência da inflamação e a progressão ou regressão da displasia celular (GERMANO; ALLAVENA; MANTOVANI, 2008; CARRERO; CALLEJAS; MOSQUERA, 2021). As citocinas inflamatórias são importantes orquestradores das interações inflamação-câncer, influenciando vários aspectos da progressão e metástase do câncer. No entanto, quando os queratinócitos do epitélio cervical são infectados pelo HPV, a produção de citocinas inflamatórias como interleucina 1 (IL1), IL-6, IL-12, interferon (IFN) e fator de necrose tumoral alfa (TNF) é reduzida (ALCOCER-GONZÁLEZ, et al., 2006; CARRERO; CALLEJAS; MOSQUERA, 2021) e a produção de citocinas anti-inflamatórias como IL4, IL-10, IL-13 e fator de crescimento transformador beta (TGF -) aumenta (ALCOCER-GONZÁLEZ et al., 2006; GHITTONI et al., 2010). Esta desregulação imune pode estar relacionada a polimorfismos de nucleotídeo simples (SNPs) em genes de citocinas (PARADKAR et al., 2014). Os SNPs localizados principalmente nas regiões regulatórias (promotores) podem alterar a atividade transcricional do gene, levando assim ao aumento ou diminuição da expressão gênica. O estudo de AudiracChalifour et al., (2016) relatou que um desequilíbrio nos níveis de produção entre citocinas das células T auxiliares tipo Th1 (ex.: TNF; IFN ; IL-2) e Th2 (p. ex.: IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10) está associado com a maior susceptibilidade à infecção pelo HPV e desenvolvimento de câncer cervical. Esses fenômenos criam um ambiente antiinflamatório que favorece a infecção pelo HPV. Citocinas como IL6, IL8, IL12, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), IL4, IL10, TNF, entre outras, têm se demonstrado potenciais biomarcadores para verificar o risco de desenvolvimento de câncer e metástase tumoral (PARADKAR et al., 2014; ALMEIDA et al., 2019). A interleucina 6 (IL6) é um mediador central da inflamação e atua como uma citocina pró-inflamatória e anti-inflamatória na regulação da resposta imune (ISHIHARA, HIRANO, 2002). Sua expressão é induzida como resposta a estímulos inflamatórios da IL1 e do TNF (HIRANO, 2021). Também é conhecida por induzir quimiocinas e aumentar o número de moléculas de adesão nas células endoteliais, colaborando com a resposta inflamatória e o regulamento da modulação da expressão de genes envolvidos na progressão do ciclo celular e crescimento de células tumorais, bem como do processo de inibição do apoptose (LIN, KARIN, 2007). A produção excessiva da IL6 leva a uma inflamação crônica e está associada ao desenvolvimento de diversas doenças, como obesidade, diabetes mellitus e diferentes tipos de cânceres (CULIG, et al., 2005; HONG, ANGELO, KURZROCK, 2007). Wei et al.,

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227 4º andar
Bairro: CENTRO **CEP:** 65.020-070
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250 **Fax:** (98)2109-1002 **E-mail:** cep@huufma.br

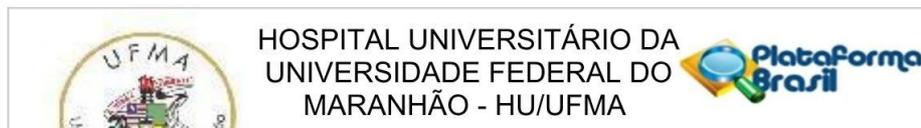


Continuação do Parecer: 6.562.945

Página 02 de

(2001) relataram que a IL-6 facilita o crescimento do tumor cervical via angiogênese do endotélio vascular dependente do VEGF ou pela modulação o limiar de apoptose. Muitos fatores, como polimorfismo de nucleotídeo único (rs1800795), podem afetar a expressão do gene da IL6 e assim associar-se a um risco maior de desenvolver câncer de colo uterino e o avanço para metástase (SHI, et al., 2014). Um estudo de meta-análise verificou que o polimorfismo da IL-6 (rs1800795) desempenha um papel potencial no desenvolvimento do câncer de colo de útero usando cinco modelos de comparações genéticas (LIU et al., 2017). O TNF é uma citocina pró-inflamatória secretada principalmente por macrófagos, e possui um papel fundamental na inflamação, homeostase imune de defesa do organismo. Além disso, possui um papel importante no aumento da expressão de moléculas de adesão; na ativação de neutrófilos, estimulando a produção de outras citocinas; bem como na estimulação de células T para a produção de anticorpos. Existe apenas um gene conhecido para sua expressão, localizado no cromossomo 6p21 (WAJANT, 2009; HORIUCHI et al., 2010, CHAGAS et al., 2019; TRAORE et al., 2020). Adicionalmente, o TNF está envolvido na defesa contra a infecção pelo HPV, modulando a replicação viral (ZUR HAUSEN, 2000). Este mediador inflamatório é multifuncional e pode ser considerado um biomarcador do crescimento e expansão tumoral. Pois, se por um lado o TNF estimula a apoptose de células neoplásicas, por outro possui a capacidade de promover o crescimento, proliferação, angiogênese, invasão e metástase de células neoplásicas, através da indução de IL-8 e VEGF (WANG; LIN, 2008). Assim, a regulação transcricional do gene TNF- é um importante mecanismo para regular a homeostase e evitar a produção inadequada ou excessiva desse mediador. Estudos demonstraram que o polimorfismo da região promotora do gene do TNF- (-308 G>A rs1800629) está associado a susceptibilidade a doenças como diabetes mellitus, esquizofrenia e câncer cervical (FENG et al., 2011; HUANG et al., 2011; JIN, 2015; ZIDI et al., 2015; TAVARES et al., 2016; LI et al., 2018). A IL10 é uma citocina anti-inflamatória excretada por vários tipos de células e que possui dupla atividade no sistema imunológico, suprimindo a resposta imune celular (Th1) e estimulando a resposta humoral (Th2) (MEGE, et al., 2006). De acordo com Khorrami et al. (2022), foi observada uma associação entre uma variante genética no gene Interleucina-10 e um aumento do risco e da inflamação associados ao câncer cervical, onde pacientes com lesões escamosas intraepiteliais (SIL) evidenciavam níveis aumentados de expressão de IL-10. Segundo, Pratap et al. (2022) mulheres com polimorfismo no gene IL-10 (-1082A/G) podem estar associadas à maior susceptibilidade ao câncer cervical, pois os níveis séricos de IL-10 foram significativamente mais altos nos casos em comparação com os controles deste estudo. No entanto, certos haplótipos sugeriram o risco para o desenvolvimento de câncer cervical em mulheres infectadas pelos HPV's

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227 4º andar
Bairro: CENTRO **CEP:** 65.020-070
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250 **Fax:** (98)2109-1002 **E-mail:** cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 6.562.945

Página 03 de

16, 18 e 58. Esses achados contribuem para a compreensão de que o polimorfismo na IL-10 pode servir como um marcador de suscetibilidade genética ao câncer cervical, porém que devido a estudos contraditórios, é imprescindível a realização de novas pesquisas na área (CHAGAS, 2013; DE MOURA, 2021). Sendo assim, além dos fatores de risco amplamente conhecidos para o contágio com HPV (imunossupressão, número elevado de parceiros sexuais, atividade sexual precoce, pouca higiene, tabagismo, terapia com radiação, fimose, não utilização de preservativo, bebês cujas mães possuem HPV de alto risco e infecções sexualmente transmissíveis) (WELTON et al., 2004; BASEMAN, KOUTSKY, 2005; RINTALA et al., 2005, NAM et al., 2009; KING et al., 2011; CROSIGNANI et al., 2013) a variação genética dos mediadores imunológicos tem sido apontados como determinantes importantes na suscetibilidade de transformação epitelial relacionado ao HPV (HARDIKAR, et al., 2015), além de grande variabilidade de distúrbios autoimunes e neoplasias (CERHAN, et al., 2007; LETTER, RIOUX, 2008; NETEA, WIJMENGA, O'NEILL, 2012). Portanto, esses polimorfismos também devem ser considerados ao analisar a suscetibilidade genética à infecção pelo HPV, bem como ao câncer do colo do útero (WANG, HILDESHEIM, 2003). Fatores como polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), podem afetar a expressão do gene e assim se associar a um risco maior de desenvolver câncer de colo uterino (SHI, et al., 2014). Sendo assim, a variação genética dos mediadores imunológicos pode ser apontada como ponto importante na suscetibilidade genética à infecção pelo HPV, bem como ao câncer do colo do útero (STANLEY, 2010; MARKOWITZ et al., 2014; CHINCHAI et al., 2016; TRAORE et al., 2020). Deste modo, considerando que o câncer de colo de útero é uma doença tratável e até evitável devido ao longo período que decorre entre transformação celular (células normais para pré-cancerosas e cancerosas); considerando que o HPV é uma das principais causas das neoplasias intraepiteliais (NIC), embora a genética também desempenhe um papel importante; o presente estudo tem por objetivo verificar a relação entre o polimorfismo da IL6 (rs1800795), TNF (rs1800629 e rs361525) e IL10 (rs1800871, rs1800896 e rs1800872), com a suscetibilidade para o desenvolvimento de alterações celulares cervicais em mulheres infectadas pelo HPV e possíveis fatores associados.

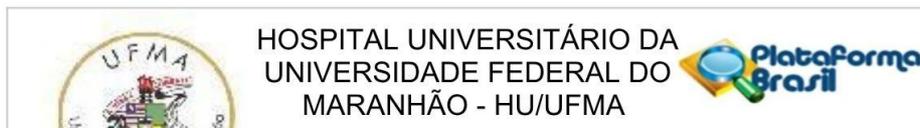
2. HIPÓTESE

O polimorfismo de interleucina está relacionado a presença e persistência de HPV na mucosa cervical, além de estar associado a maior susceptibilidade a lesões cervicais.

3. METODOLOGIA PROPOSTA

Trata-se de um estudo epidemiológico, do tipo analítico, transversal, de modo prospectivo, com

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227 4º andar
Bairro: CENTRO **CEP:** 65.020-070
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250 **Fax:** (98)2109-1002 **E-mail:** cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 6.562.945

Página 04 de

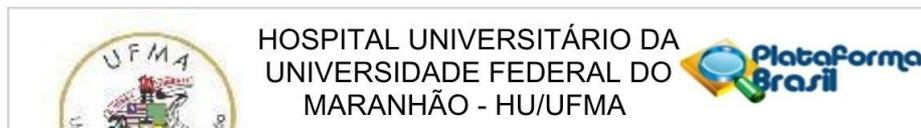
mulheres pertencentes a Comunidade Quilombola Santana de São Luís/Maranhão. Serão coletados os dados sociodemográficos (sexo, idade, cor autodeclarada, escolaridade, atividade profissional, renda, estado civil), estilo de vida (tabagismo, consumo de álcool e drogas ilícitas, prática de atividade física), dados sobre vida sexual e gestação (número de parceiros sexuais, prática sexual, menarca, sexarca, número de gestações, abortos, entre outros), histórico de doenças, em especial de infecções sexualmente transmissíveis (IST). Haverá coleta de sangue total (com material estéril e descartável) para determinação da concentração sérica de mediadores inflamatórios solúveis e analitos sanguíneos relacionados ao processo inflamatório (perfil glicídico e lipídico, proteína C reativa e ferritina sérica). Amostra da polpa digital será coletada com material estéril e descartável para a realização do teste rápido para o vírus da imunodeficiência humana, hepatites e sífilis. As amostras genitais das mulheres serão coletadas, profissional capacitado (enfermeiro ou médico colaboradores da pesquisa), a partir da colpocitologia oncótica, da colposcopia e da coleta de material endocervical para verificação da presença ou ausência de HPV e seu tipo específico (material estéril e descartável). A descrição das técnicas a serem utilizadas encontram-se no Projeto Completo anexado nesta plataforma. A detecção do polimorfismo da IL-6 -174G>C (rs1800795), do TNF -308 G>A (rs1800629) e -238 G>A (rs361525), e da IL10 -819 C>T (rs1800871), -1082 A>G (rs1800896) e IL-10-592 C>A (rs1800872) serão realizadas segundo a técnica de reação em cadeia de polimerase do tipo real time (PCR Real Time), no equipamento StepOne (Life Technology, USA) utilizando sondas TaqMan específicas (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Califórnia, USA) para os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP).

4. CRITÉRIO DE INCLUSÃO

A população do estudo será composta por mulheres, com 20 anos ou mais e vida sexual iniciada. As mulheres serão convidadas a participar do estudo, serão informadas quanto os objetivos do estudo e entregue o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

5. CRITÉRIO DE EXCLUSÃO Critérios de exclusão: Mulheres que não aceitarem responder aos questionamentos sobre os dados sociodemográficos, estilo de vida, vida sexual, gestação e histórico de doenças e/ou que se recusarem a coletar a amostra biológica. Critérios de não Inclusão: Não serão incluídas neste estudo gestantes, lactantes, histerectomizadas, mulheres que fizeram cirurgias nos últimos três meses e pessoas com baixa capacidade de entendimento sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227 4º andar
Bairro: CENTRO **Município:** SAO LUIS **CEP:** 65.020-070
UF: MA **Telefone:** (98)2109-1250 **Fax:** (98)2109-1002 **E-mail:** cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 6.562.945

Página 05 de

6. METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS

Para a avaliação da relação entre os dados epidemiológicos e clínicos e a presença de HPV, serão utilizados o teste Qui-quadrado e o teste exato de Fisher, sendo os resultados considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,005$. O equilíbrio de Hardy-Weinberg será avaliado por meio do qui-quadrado teste com correção de continuidade de Yates. O teste exato de Fisher será usado para comparação par a par de alelos e genótipos nas tabelas de contingência. Toda a análise estatística será feita no programa GraphPad (GraphPad Software, CA, USA).

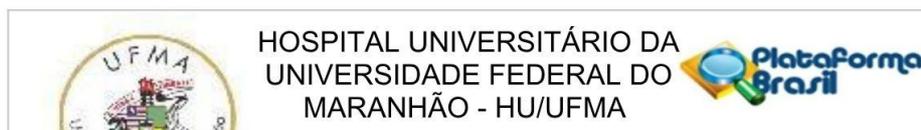
7. DESFECHO PRIMÁRIO Espera-se como desfechos primário identificar as participantes que possui HPV e instruí-las quanto aos cuidados em saúde e tratamento (encaminhamento para o sistema único de saúde). Além disso, espera-se poder verificar se essas mulheres HPV positivas possuem maior susceptibilidade a manutenção desse vírus no organismo e evolução para alterações celulares pré-malignas e malignas quando apresentarem polimorfismo das citocinas aqui investigadas.

8. TAMANHO DA AMOSTRA NO BRASIL: 150

Objetivo da Pesquisa: 9. OBJETIVO PRIMÁRIO Verificar a relação entre o polimorfismo da IL6 (rs1800795), TNF alfa (rs1800629 e rs361525) e IL10 (rs1800871, rs1800896 e rs1800872), com a susceptibilidade para o desenvolvimento de alterações celulares cervicais em mulheres infectadas pelo HPV e possíveis fatores associados.

10. OBJETIVO SECUNDÁRIO - Descrever o perfil sociodemográfico e de saúde da população de estudo;- Identificar lesões celulares em amostras cervico-vaginais das participantes;- Determinar a frequência da presença do HPV e seus tipos específicos;- Verificar a presença de polimorfismos no gene da IL6, TNF e IL10;- Determinar a concentração sérica de mediadores séricos solúveis;- Fazer a triagem para infecções sexualmente transmissíveis (hepatite, sífilis e vírus da imunodeficiência humana);- Determinar a concentração sérica de analitos laboratoriais envolvidos no processo inflamatório de

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227 4º andar
Bairro: CENTRO **CEP:** 65.020-070
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250 **Fax:** (98)2109-1002 **E-mail:** cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 6.562.945

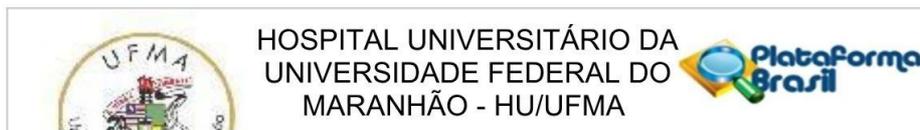
Página 06 de

baixo grau;- Estabelecer possíveis correlações entre a presença de alterações celulares cervicais com o HPV e os analitos laboratoriais;- Estabelecer possíveis correlações entre a presença de alterações celulares cervicais com o HPV e o polimorfismo das interleucinas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: 11. RISCOS Os riscos em participar deste projeto são mínimos. O possível risco está ligado ao constrangimento ao responder os questionamentos, o qual será minimizado, uma vez que, será respeitada a decisão da participante em não querer compartilhar seus dados pessoais e amostras biológicas (material da vagina e sangue). A coleta de amostra para pesquisa do HPV será realizada em local privativo (em particular, sem outras pessoas por perto) na presença apenas do profissional (médico ou enfermeira), de maneira respeitosa, com sua autorização e atendendo as necessidades (de saúde) da participante. Esse procedimento é indolor, mas pode causar um pequeno incômodo/desconforto no local, que é passageiro e não causará agravos a saúde, pois será realizado de acordo com as normas em saúde, com cuidado, atenção e respeito. Se a participante se sentir constrangida pode se negar a realizar o procedimento de coleta (não permitir a coleta das células vaginais), sem qualquer problema. A punção sanguínea (coleta de sangue) pode causar um leve desconforto (irritação e pequena dor) e raramente o aparecimento de hematomas que desaparecem em até 48 horas. Caso ocorra hematoma será orientado a colocação de compressas de gelo por 15 minutos nas primeiras horas após a coleta. Se a participante achar necessário, pode-se colocar compressa morna para ajudar a eliminar o hematoma mais rapidamente. Porém, como este procedimento (coleta de sangue) será realizado por profissional competente (que sabe o que faz) e experiente a probabilidade de esse fato ocorrer é mínima.

12. BENEFÍCIOS Com esta pesquisa haverá benefícios, como obter dados importantes sobre o vírus HPV nesta comunidade, bem como melhorar o conhecimento sobre a doença e estudar a possibilidade de novas formas de tratamento, profilaxia (vacina) e prevenção (campanhas de saúde e atendimento médico). Há também possibilidade de auxiliar o sistema de saúde local com o diagnóstico situacional dessas morbidades na comunidade e assim, colaborar para ações estratégicas em saúde e para a política nacional de imunização. Sobre o benefício individual direto pode-se considerar a triagem em saúde sobre agentes que causam infecções sexualmente transmissíveis e parâmetros bioquímicos relacionados ao diabetes, dislipidemia e fatores de risco cardiovascular.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227 4º andar
Bairro: CENTRO **CEP:** 65.020-070
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250 **Fax:** (98)2109-1002 **E-mail:** cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 6.562.945

Página 07 de

Além disso, a equipe de pesquisa oferecerá orientações em saúde e quando necessário o adequado encaminhamento para atendimento médico na rede SUS (Sistema Único de Saúde), para os cuidados necessários com sua saúde.

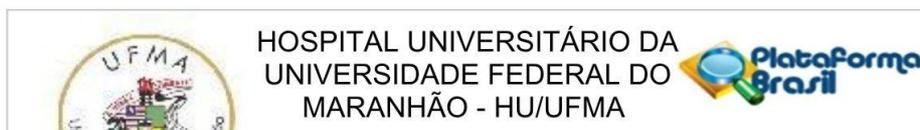
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: A infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) é uma das infecções sexualmente transmissíveis (IST) mais prevalente no mundo inteiro e está fortemente associada ao desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais e câncer cervical. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que cerca de 17 mil novos casos de câncer do colo do útero para cada ano do triênio 2023-2025. Polimorfismos em genes que codificam citocinas e cofatores comportamentais desempenham papel importante na defesa/proteção do organismo contra as infecções virais. Estudos demonstraram que variações genéticas em mediadores imunológicos, como a Interleucina 6 (IL6), IL10 e fator de necrose tumoral alfa (TNF) possuem uma correlação com suscetibilidade a neoplasias. Isto é especialmente verdadeiro no caso da transformação epitelial relacionada ao HPV. No entanto, alguns dos resultados ainda são contraditórios e essa relação precisa ser mais bem explicada. Assim, o presente estudo tem por objetivo verificar a relação entre o polimorfismo da IL6 (rs1800795), TNF alfa (rs1800629 e rs361525) e IL10 (rs1800871, rs1800896 e rs1800872), com a suscetibilidade para o desenvolvimento de alterações celulares cervicais em mulheres infectadas pelo HPV e possíveis fatores associados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: O protocolo apresenta documentos referente aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de rosto, Declaração de compromisso em anexar os resultados na plataforma Brasil garantindo o sigilo, Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Autorização do Gestor responsável do local para a realização da coleta de dados e Projeto de Pesquisa Original na íntegra em Word. Atende à Norma Operacional no 001/2013 (item 3/ 3.3). O protocolo apresenta ainda a declaração de responsabilidade financeira e termo de compromisso com a utilização dos dados resguardando o sigilo e a confidencialidade.

Recomendações:

Esse parágrafo abaixo descrito no TCLE V2 deixará o participante da pesquisa com dúvidas em relação ao ressarcimento das despesas (alimentação e transporte), os quais o participante tem o direito de receber.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227 4º andar			
Bairro: CENTRO		CEP: 65.020-070	
UF: MA	Município: SAO LUIS		
Telefone: (98)2109-1250	Fax: (98)2109-1002	E-mail: cep@huufma.br	



Continuação do Parecer: 6.562.945

Página 08 de

"Sua autorização/participação deverá ser voluntária (só se a senhora quiser/autorizar). A senhora não receberá nenhum valor em dinheiro ou outro tipo de premiação para fazer parte deste estudo. Também não haverá pagamento de despesas referentes ao seu deslocamento (transporte) para sua participação".

Os parágrafos seguintes descrevem o ressarcimento e indenização corretamente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: O PROTOCOLO não apresenta óbices éticos, portanto atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS/MS nº 466/12 e suas complementares. Sendo considerado APROVADO.

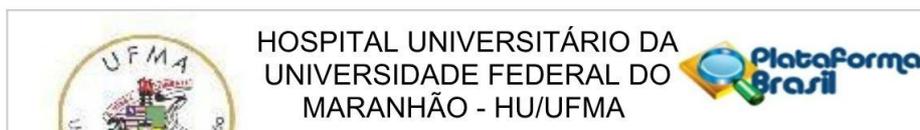
Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa–CEP–HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº.466/2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto. Eventuais modificações ao protocolo devem ser inseridas à plataforma por meio de emendas de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2171347.pdf	03/12/2023 13:19:07		Aceito
Outros	CartaResposta_assinado.pdf	02/12/2023 21:40:03	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito
Outros	CartaSuporteCitocinas.pdf	02/12/2023 21:37:57	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	LaboBioMol.pdf	02/12/2023 21:37:43	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoHPVQuilombolav2.pdf	02/12/2023 21:35:27	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227 4º andar
Bairro: CENTRO **CEP:** 65.020-070
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250 **Fax:** (98)2109-1002 **E-mail:** cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 6.562.945

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEv2.pdf	02/12/2023 21:31:19	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito
---	------------	------------------------	----------------------------------	--------

Página 09 de

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoHPVQuilombola.pdf	22/11/2023 11:22:23	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	22/11/2023 11:21:24	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoCompromissoPesquisadores.pdf	14/11/2023 15:16:52	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito
Declaração de concordância	TermoAutorizacaoComunidadeQuilombola.pdf	14/11/2023 15:12:41	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	14/11/2023 15:11:24	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	14/11/2023 15:09:44	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	14/11/2023 15:08:37	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

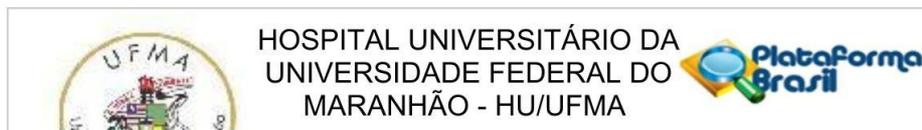
Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 07 de Dezembro de 2023

Assinado por:
Camiliane Azevedo Ferreira
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227 4º andar
Bairro: CENTRO **CEP:** 65.020-070
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250 **Fax:** (98)2109-1002 **E-mail:** cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 6.562.945

Página 10 de

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227 4º andar
Bairro: CENTRO **CEP:** 65.020-070
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250 **Fax:** (98)2109-1002 **E-mail:** cep@huufma.br