

EXAME CITOPATOLÓGICO DE PAPANICOLAOU: ANÁLISE DOS RESULTADOS DOS EXAMES REALIZADOS PELO SUS NOS ANOS DE 2017 A 2020 NO MUNICÍPIO DE PATOS DE MINAS-MG

Amanda Cristina Mendes Santos

Graduada em Biomedicina
Faculdade Patos de Minas-FPM
CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9241891686253303>
Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4170-0321>
E-mail: amandacris728@gmail.com

Guilherme Santos Romão

Biomédico especialista em Citologia Clínica Do Colo Uterino
Faculdade Patos de Minas-FPM
CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9808791145414506>
Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4781-8112>
E-mail: guilhermesromao@yahoo.com.br

Saulo Gonçalves Pereira

Mestre e Doutor em Saúde Animal pela Universidade Federal de Uberlândia UFU (2013/2018)
Faculdade Patos de Minas; FCJP e SMDJAC
CV Lattes: (<http://lattes.cnpq.br/0826806981757533>)
Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7623-1890>
E-mail: saulobiologo@yahoo.com.br

Artigo Original

Recebido em: 13 de Outubro de 2023

Aceito em: 18 de Dezembro de 2023

RESUMO

O HPV é o principal vírus causador do câncer de colo de útero, este se manifesta inicialmente por meio de lesões precursoras. No Brasil o câncer de colo de útero é a terceira neoplasia que mais acomete as mulheres, sendo responsável por altas taxas de mortalidade em todo o mundo. O exame citopatológico de Papanicolaou é de extrema importância por ser capaz de diagnosticar as lesões precursoras do câncer de colo de útero precocemente. Objetivou-se analisar o perfil dos resultados dos exames realizados pelo SUS no município de Patos de Minas, determinar a incidência de resultados positivos e as faixas etárias de maior acometimento das lesões. É imprescindível compreender o perfil epidemiológico para auxiliar numa maior cobertura do exame preventivo,

diagnóstico precoce das lesões precursoras e melhora nos programas de rastreamento, abrangendo cada vez mais as faixas etárias que não são preconizadas para a realização do exame de acordo com o Ministério da Saúde. O maior índice de atipias diagnosticadas foram as atipias em células escamosas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas responsáveis por 2,39% do total de exames, seguida de lesão intraepitelial de baixo grau representando 1,07%, atipia em células escamosas não podendo afastar lesão de alto grau em 0,63% e lesão intraepitelial de alto grau caracterizando 0,30% do total. Concluiu-se que ao longo dos anos os índices de citologias alteradas subiram consideravelmente e demonstrou-se também a necessidade de implementação de faixas etárias inferiores a 25 anos no programa de rastreamento.

Palavras-chave: Câncer. HPV. Colo do útero. Neoplasias. Papanicolaou.

CYTOPATHOLOGICAL EXAMINATION OF PAPANICOLAOU: ANALYSIS OF THE RESULTS OF THE TESTS PERFORMED BY SUS IN THE YEARS 2017 TO 2020 IN THE MUNICIPALITY OF PATOS DE MINAS-MG

ABSTRACT

HPV is the main virus causing cervical cancer, which is initially manifested through precursor lesions. In Brazil, cervical cancer is the third neoplasm that most affects women, being responsible for high mortality rates worldwide. The cytopathological examination of Papanicolaou is extremely important because it is able to diagnose the precursor lesions of cervical cancer early. The objective of this study was to analyze the profile of the results of the tests performed by the SUS in the municipality of Patos de Minas, to determine the incidence of positive results and the age groups with the greatest involvement of the lesions. It is essential to understand the epidemiological profile to assist in greater coverage of preventive examination, early diagnosis of precursor lesions and improvement in screening programs, increasingly covering age groups that are not recommended for the performance of the test according to the Ministry of Health. The highest rate of diagnosed atypia was the atypias in squamous cells of indeterminate meaning possibly non-neoplastic, responsible for 2.39% of the total tests, followed by low-grade intraepithelial injury representing 1.07%, atypia in squamous cells and cannot rule out high-grade lesion scans in 0.63% and high-grade intraepithelial injury characterizing 0.30% of the total. It was concluded that over the years the altered cytology rates increased considerably and the need to implement age groups below 25 years in the screening program was also demonstrated.

Keywords: Cancer. HPV. Cervix. Neoplasms. Papanicolaou.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero é uma das principais causas de alta taxa de mortalidade no mundo, sendo no Brasil, a terceira neoplasia que mais acomete as mulheres. Segundo

o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, estima-se que nos anos de 2020, 2021 e 2022 haverá 16.710 novos casos de câncer de colo de útero por ano no país (Damacena; Luz; Mattos, 2017; Melo *et al.*, 2019, INCA, 2020).

O HPV é o principal agente causador das lesões precursoras do câncer de colo de útero, a infecção por este vírus é considerada a IST (Infecção sexualmente transmissível) mais frequente em todo o mundo, onde grande parte da população adulta já teve algum contato ao longo de sua vida (Calumby *et al.*, 2020; Tallon *et al.*, 2020).

A principal forma de prevenção do câncer de colo de útero é por meio do exame preventivo de Papanicolaou, realizado por meio de esfregaço colhido na endocérvice e ectocérvice feminina, que permite diagnosticar precocemente as alterações geradas pela infecção do HPV, garantindo bom prognóstico, devido ao fato das lesões precursoras levarem de 10 a 20 anos para evoluírem para um câncer e sofrer metástase (Calumby *et al.*, 2020; Ladeia *et al.*, 2020).

Um grande empecilho encontrado neste rastreamento das lesões precursoras se deve ao fato de que muitas mulheres desconhecem o exame preventivo de Papanicolaou ou só o realiza após apresentar algum sintoma ou sinal como dor durante a relação sexual e sangramento sem justificativa (Carvalho; Costa; França, 2019; Santos, 2019; Calumby *et al.*, 2020).

O câncer de colo de útero tem grande incidência e alta taxa de mortalidade nas mulheres de todo mundo, o exame de citologia cérvico-vaginal de Papanicolaou é o principal meio de prevenção e o primeiro passo para o diagnóstico de lesões precursoras dessa neoplasia. Devido a esta grande importância motivou-se o estudo do tema e a realização da presente pesquisa.

Objetivou-se demonstrar o perfil dos resultados dos exames realizados pelo SUS (Sistema Único de Saúde) no município de Patos de Minas determinando qual a principal alteração diagnosticada, correlacionar com a faixa etária e definir a de maior prevalência. Sendo de extrema importância para auxiliar os profissionais de saúde, estudantes e as mulheres a compreenderem a necessidade da realização da prevenção e seu valor para a saúde e bem-estar da mulher.

MATERIAIS E MÉTODOS

Inicialmente o projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê Nacional de Ética e Pesquisa (CONEP), sendo aprovado no dia 30 de Abril de 2021, parecer número 4.683.401 CAAE 45446321.0.0000.8078.

A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando artigos publicados em revistas e jornais online, indexados nas plataformas do Google Acadêmico e Scielo, revisando a relação do HPV e o câncer de colo de útero, sua principal causa e prevenção.

Foram obtidos todos os laudos das citologias cérvico-vaginais realizadas pelo SUS durante os anos de 2017 a 2020 na Faculdade Patos de Minas, por meio da plataforma do SISCAN. Obtendo um total de 30.904 laudos, sendo excluídos 3.627 exames deste estudo por não serem do município de Patos de Minas.

Foram analisados 27.269 laudos, sendo separados por tipo de resultado, utilizando o programa Excel office 2019. Realizou-se uma comparação entre os anos, sendo correlacionados os resultados alterados e positivos para malignidade com a idade das pacientes, definindo o perfil destes ao longo dos quatro anos.

Avaliou-se também os epitélios presentes nas amostras satisfatórias e a adequabilidade das lâminas recebidas no laboratório em cada ano. Os dados pessoais das pacientes envolvidas nesta pesquisa foram preservados.

PAPILOMA VÍRUS HUMANO

O Papiloma Vírus Humano conhecido como HPV, é um vírus DNA de fita dupla circular, não envelopado, pertencente à família Papilomaviridae (LETO *et al.*, 2011; CHRYSOSTOMOU *et al.*, 2018; CALUMBY *et al.*, 2020). O seu genoma possui 8 kb de pares de bases, seu DNA é associado às proteínas análogas às histonas, que estão envoltas por 72 capsômeros formados pela L1 e L2 que são proteínas estruturais (NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010; LETO *et al.*, 2011; SAMENSARI, 2012).

O genoma do HPV é dividido em regiões denominadas: Early (E), Late (L) que são unidades de tradução, do inglês open read frames (ORFs), e a região long control region (LCR) (NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010, LETO *et al.*, 2011).

A região E é composta por 8 genes que vão do E1 até E8, genes conhecidos por serem expressos precocemente. A região L é composta pelos genes L1 e L2 codificados tardiamente, já a região LCR é composta por cerca de 500 a 1000 pares de bases sendo localizada entre L1 e E6 (NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010, LETO *et al.*, 2011).

Atualmente existem mais de 200 tipos de HPV identificados, sendo que 45 destes infectam o trato anogenital feminino e masculino. Estão divididos quanto ao genótipo sendo de alto risco oncogênico e baixo risco oncogênico (ABREU *et al.*, 2018; FERRARO *et al.*, 2011; CALUMBY *et al.*, 2020; ZIMMER; TONET; MEZZOMO, 2020).

Dentre os HPVs de alto risco oncogênico temos: 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66, e 68, responsáveis por cerca de 97% dos casos de câncer cervical, sendo que os genótipos 16 e 18 representam 70% deste total (CHRYSOSTOMOU *et al.*, 2018; VONSKY *et al.*, 2019; CALUMBY *et al.*, 2020; KURY, 2020, ZIMMER; TONET; MEZZOMO, 2020; ALMEIDA *et al.*, 2021).

Os HPVs de baixo risco de maior importância são 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61 e 72 sendo o 6 e 11 os principais causadores das lesões condilomatosas, verrugas anogenitais e papilomas laríngeos (CHRYSOSTOMOU *et al.*, 2018; CALUMBY *et al.*, 2020; KURY, 2020).

A infecção pelo HPV

O vírus do HPV possui tropismo pelas células profundas do epitélio cérvico-vaginal, estas células apresentam grande potencial de diferenciação celular e multiplicação (LETO *et al.*, 2011; Kury, 2020).

A principal forma de transmissão do vírus do HPV é por meio do contato sexual sem uso de preservativo, podendo também haver transmissão vertical ou por meio de objetos contaminados. Através de microlesões no epitélio, o vírus consegue atingir suas células hospedeiras ideais, estando estas localizadas na camada basal (Vonsky *et al.*, 2019; Calumby *et al.*, 2020).

Os HPVs de baixo risco conservam seu DNA de forma episomal e a sua replicação ocorre extracromossômica, sendo assim, são relacionados a tumores benignos (Zimmer; Tonet; Mezzomo, 2020).

Já os de alto risco, sofrem alteração em seu DNA deixando a forma episomal e assumindo a forma linear, facilitando assim, sua integração ao DNA da célula hospedeira. A infecção inicial pelo HPV não apresenta manifestações clínicas (Nahand *et al.*, 2019; Zimmer; Tonet; Mezzomo, 2020).

As manifestações clínicas do HPV incluem formação de verrugas anogenitais, popularmente conhecidas como crista de galo, sangramento vaginal durante o ato sexual, dor pélvica e fadiga durante e após a relação (Carvalho; Costa; França, 2019; Santos, 2019).

Quando o HPV infecta as células, os genes precoces são expressos e ocorre a clivagem do E1 e E2, sendo assim, ocorre a supressão do E2 que exerce controle transcricional. A proteína codificada pelo gene E1 é essencial para a replicação do DNA viral e a proteína gerada pelo E2 regula a transcrição dos oncogenes E6 e E7 (Leto *et al.*, 2011; Kury, 2020).

Os genes E6 e E7 impedem a ação dos genes supressores de tumor, garantindo que as células adquiram caráter de imortalização, fazendo com que estas se madurem e multipliquem aceleradamente (Zimmer; Tonet; Mezzomo, 2020).

O E6 associa-se à proteína p53 que é responsável pela regulação das fases G1/S e G2/M. Ao ocorrer essa associação o E6 inibe o efeito supressor da p53 no ciclo celular. O E7 vai agir desregulando todo o processo do ciclo celular da célula infectada, induzindo a transcrição da fase G0/S. O gene E7 se liga à proteína do retinoblastoma conhecida como pRB (Nahand *et al.*, 2019).

Os genes E6 e E7 alteram o ciclo celular, inibindo a capacidade da célula de cessar a divisão e impedindo o processo de apoptose, fazendo com que a célula infectada adquira o caráter de imortalização. As citocinas liberadas pela inflamação fazem com que as células do sistema imune migrem até o local, em alguns casos a inflamação é contida pelo próprio organismo, quando o quadro não é revertido, a inflamação se torna crônica facilitando para a evolução da lesão precursora para CCU (Câncer de Colo de Útero) (Nahand *et al.*, 2019).

Outros fatores que contribuem para a inflamação crônica e evolução do vírus do HPV são: início da vida sexual prematuramente, tabagismo, aumento do número de parceiros sexuais, ISTs, portadores de AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), imunossupressão, falta de conhecimento sobre o HPV, vaginose e vaginite bacteriana

(Santos; Dias 2018; Silva *et al.*, 2018; Nahand *et al.*, 2019; Calumby *et al.*, 2020; Ladeia *et al.*, 2020; Kury, 2020; Usyk *et al.*, 2020).

A principal forma de prevenção do câncer de colo de útero é por meio do exame citopatológico de Papanicolaou, realizado por meio de microscopia ótica, permitindo diagnosticar as lesões precursoras do CCU precocemente (Calumby *et al.*, 2020; Ladeia *et al.*, 2020).

A maioria das mulheres já tiveram contato com o HPV ao longo de sua vida, em muitos casos o próprio corpo consegue combater o vírus espontaneamente, porém, a infecção persistente pelo HPV leva as lesões precursoras a evoluírem, podendo invadir o estroma e posteriormente metastizar (Nahand *et al.*, 2019; Usyk *et al.*, 2020).

Apesar das altas taxas de mortalidade e incidência, o CCU apresenta bom prognóstico quando detectado precocemente, sendo o exame citopatológico de Papanicolaou o principal método de prevenção e rastreamento contra essa neoplasia (Correa *et al.*, 2017; Damacena; Luz; Mattos, 2017; Silva *et al.*, 2018; Gurgel *et al.*, 2019; Ribeiro *et al.*, 2019; Calumby *et al.*, 2020).

EXAME CITOPATOLÓGICO DE PAPANICOLAOU

É o principal método utilizado para a prevenção e diagnóstico das lesões precursoras do câncer de colo do útero. Esta técnica foi desenvolvida pelo Doutor George Nicholas Papanicolaou em 1917, onde por meio de um processo de coloração celular, foi possível ver durante diferentes fases do período menstrual, alterações celulares de esfregaços coletados da endocérvice e ectocérvice feminina. Tal técnica foi adotada como meio de prevenção em 1941 (Gurgel *et al.*, 2019; Pogere, 2020).

O Ministério da Saúde estabelece que mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos ou com vida sexual ativa devem realizar o exame de Papanicolaou anualmente. Após dois resultados negativos para malignidade consecutivos, o indicado é a realização deste a cada três anos (Correa *et al.*, 2017; Ribeiro *et al.*, 2019; Lorente *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2020).

É um exame de baixo custo e fácil realização, sendo este ofertado gratuitamente pelo SUS (Correa *et al.*, 2017; Ribeiro *et al.*, 2019; Lorente *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2020).

O exame é colhido em consultório médico ou em consultas ginecológicas, onde amostras de células da endocérvice e ectocérvice são coletadas com a finalidade de serem analisadas oncoticamente (Brito; Nery; Torres, 2007).

A técnica de Papanicolaou consiste em corar a lâmina utilizando uma série de corantes que evidenciam as estruturas celulares. O corante Hematoxilina é básico e tem a função de corar o núcleo das células e suas estruturas, em seguida é utilizado o Orange G, um corante ácido que cora principalmente o citoplasma das células queratinizadas, e por fim, utiliza-se o corante EA que é básico e cora o citoplasma celular (Machado *et al.*, 2019).

O processo de coloração é intercalado com passagem da lâmina em álcool, água e finalizado com passagem em xilol para clarificar o citoplasma celular, sendo este, abolido por alguns laboratórios (Machado *et al.*, 2019).

Por ser um exame considerado de baixo custo e fácil execução, tem como objetivo fundamental detectar precocemente as alterações e lesões do colo do útero. Estas lesões podem levar de 10 a 20 anos para evoluírem, adquirindo caráter invasivo. O exame também pode servir de diagnóstico para outras ISTs e processos inflamatórios presentes (Correa *et al.*, 2017; Damacena; Luz; Mattos, 2017; Silva *et al.*, 2018).

No Brasil sua implantação como método de prevenção reduziu significativamente as taxas de mortalidade, principalmente por possuir programas que incentivam sua realização desde 1980 (Ribeiro *et al.*, 2019).

Os altos índices de malignidade deste exame se devem pelo fato de que muitas mulheres não o conhecem, realizando de forma oportunística e não preventiva após apresentar algum sintoma (Gurgel *et al.*, 2019; Melo *et al.*, 2019).

Classificação do exame citopatológico de Papanicolaou

As classificações das lesões foram feitas pela primeira vez em 1943, nas quais o Dr. George estabeleceu a terminologia em classes, sendo classe I negativa para malignidade, as classes II, III sugestivas de malignidade, porém não conclusivas, IV e V diagnóstico conclusivo para malignidade (Samensari, 2012; Calumby *et al.*, 2020).

Em 1949 foi introduzida na classificação o termo displasia, que significa a presença de células atípicas que comprometem o epitélio, sendo classificadas como

displasia leve, moderada, acentuada e carcinoma *in situ* (Samensari, 2012; Calumby *et al.*, 2020).

O conceito de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) foi introduzido por Richart em 1973, sendo divididas histologicamente em NIC I (displasia leve), NIC II (displasia moderada), NIC III (displasia acentuada e carcinoma *in situ*) (Samensari, 2012; Calumby *et al.*, 2020).

O estabelecimento do sistema atual de classificação conhecido como Sistema de Bethesda ocorreu de 1988 até 2001, sendo atualizado em 2004, esse estabelecimento ocorreu nos Estados Unidos em Maryland na cidade de Bethesda (Fachetti-Machado; Figueiredo-Alves; Moreira, 2018; Calumby *et al.*, 2020; Pogere, 2020).

O sistema de Bethesda utiliza conceitos histológicos e citológicos, classificando as alterações em: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), células escamosas atípicas, não podem excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau (ASC-H), células glandulares atípicas (AGC), lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) compreendendo a NIC I, lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), carcinoma de células escamosas *in situ* (SCC) compreendendo as NIC II e NIC III, carcinoma espinocelular, adenocarcinoma *in situ* (AIS) e adenocarcinoma invasor (AC) (Fachetti-Machado; Figueiredo-Alves; Moreira, 2018; Calumby *et al.*, 2020; Pogere, 2020).

Preconiza-se quando o diagnóstico for ASC-US ou LSIL, seja realizado um novo exame entre 3 e 6 meses após o diagnóstico, que persistindo, estas mulheres devem ser aconselhadas a realizar colposcopia. Já nos resultados ASC-H, HSIL e AGC, as mulheres devem ser encaminhadas imediatamente para a colposcopia (Lorente *et al.*, 2020).

Nas LSIL as principais alterações observadas ocorrem em células maduras, sendo, binucleação e multinucleação, núcleos hipercromáticos, aumento da relação núcleo citoplasmática, presença de coilócitos e núcleos com cromatina grosseira, já na HSIL encontramos alterações nas células mais profundas com alta relação núcleo citoplasmática, núcleos hipercromáticos, cromatina densa, grosseira e irregular (Pogere, 2020).

EPIDEMIOLOGIA

O CCU é o principal tipo de neoplasia que acomete as mulheres em todo o mundo e a principal causa de morte de mulheres em países em desenvolvimento (Ladeia *et al.*, 2020).

No Brasil o câncer de colo de útero representa um grande problema de saúde pública, sendo o terceiro tipo de neoplasia de maior incidência (Calumby *et al.*, 2020; Mascarenhas, 2020).

Em 2012, cerca de 527 mil novos casos foram diagnosticados e 265 mil óbitos ocorreram em todo o mundo (Santos, Dias, 2018).

No Brasil em 2013 ocorreram cerca de 5.430 mortes de mulheres, apresentando desigualdade na taxa de incidência entre os estados (Oliveira *et al.*, 2018; Santos; Dias, 2018; Lopes; Ribeiro, 2019; Calumby *et al.*, 2020; Mascarenhas, 2020).

Nos Estados Unidos da América em 2019 foram estimados cerca de 13 mil novos casos de carcinoma cervical invasivo (Zhang; Batur, 2019).

Estima-se que no mundo há aproximadamente 291 milhões de mulheres infectadas com o HPV e 105 milhões terão contato com os tipos 16 e 18 por pelo menos uma vez na vida, sendo o sorotipo 16 o mais prevalente nos casos de CCU (Santos; Dias, 2018).

No mundo há uma estimativa de 500 mil novos casos de mulheres portadoras do vírus do HPV diagnosticadas por ano, e cerca de 270 mil mortes, onde, países desenvolvidos e em desenvolvimento são responsáveis por 85% deste total (Silva *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2018; Nahand *et al.*, 2019; Calumby *et al.*, 2020).

Segundo o INCA são diagnosticados no Brasil cerca de 180 mil novos casos de CCU, sendo 4 mil fatais (Calumby *et al.*, 2020).

Já na Europa por volta de 58.373 mulheres são diagnosticadas anualmente e 24.400 morrem (Chrysostomou *et al.*, 2018).

Para 2030 a OMS (Organização Mundial de Saúde) estima que haverá uma elevação de 435 mil novos casos de CCU (Calumby *et al.*, 2020).

VACINA CONTRA O HPV

Existem 3 tipos de vacina contra o HPV atualmente, que são a bivalente quadrivalente e nonavalente (Santos; Dias, 2018).

A vacina bivalente bHPV – Cervarix previne contra os principais tipos oncogênicos 16 e 18 aprovada em 2009, sendo indicada para mulheres acima de 9 anos sem restrição de idade (Carvalho *et al.*, 2018; Santos; Dias, 2018).

Já a vacina quadrivalente qHPV – Gardasil previne contra os tipos 6, 11, 16 e 18. Esta foi aprovada em 2006, indicada para homens e mulheres de 9 a 26 anos preferencialmente que não tenham iniciado a vida sexual (Carvalho *et al.*, 2018; Santos; Dias, 2018).

A vacina quadrivalente é produzida a partir da proteína de superfície L1 dos vírus. Composta por 20 microgramas da proteína L1 do HPV tipo 6; 40 microgramas da proteína L1 do HPV tipo 11; 40 microgramas da proteína L1 do HPV tipo 16; 20 microgramas da proteína L1 do HPV tipo 18 e os excipientes: adjuvante sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo (225 microgramas de Al), cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato 80, borato de sódio e água para injetáveis (Carvalho *et al.*, 2018; Santos; Dias, 2018).

A vacina nonavalente foi aprovada em 2014, prevenindo contra os tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, e 58, nomeada como 9vHPV - Gardasil-9, introduzida em 2014 nos Estados Unidos da América e 2015 na Europa (Carvalho *et al.*, 2018; Santos; Dias, 2018).

As vacinas apresentam eficácia superior a 95% na prevenção de displasias e verrugas, o ideal é que a vacina seja administrada preferencialmente na adolescência antes do início da vida sexual (Carvalho *et al.*, 2018; Santos; Dias, 2018).

A vacina quadrivalente foi incorporada no Brasil em 2014 no calendário vacinal, sendo inicialmente oferecida somente em laboratórios privados com altos custos. Passou a ser distribuída pelo SUS em março de 2014 com sua primeira campanha vacinando as meninas na fase ideal na escola (Carvalho *et al.*, 2018; Santos; Dias, 2018).

Iniciou-se a vacinação contra o HPV em 2014 em meninas de 11 a 14 anos. Em 2015 ampliou-se a faixa etária para 9 a 14 anos, sendo esta a preconizada atualmente pelo SUS. As meninas com 14 anos devem concluir o esquema vacinal antes de completar os 15 anos, também podem ser vacinadas mulheres de 9 a 26 anos com AIDS. Devida a grande importância da vacinação e a demonstração de sua eficácia para prevenir as lesões e verrugas, o sistema atualizou em 2017 qual população a vacina seria ofertada, incluindo assim os homens no esquema vacinal (Carvalho *et al.*, 2018; Santos; Dias, 2018).

A vacina é considerada segura, sendo aprovada em mais de 133 países, atualmente possui contraindicação para mulheres grávidas e deve ser suspensa a vacinação em

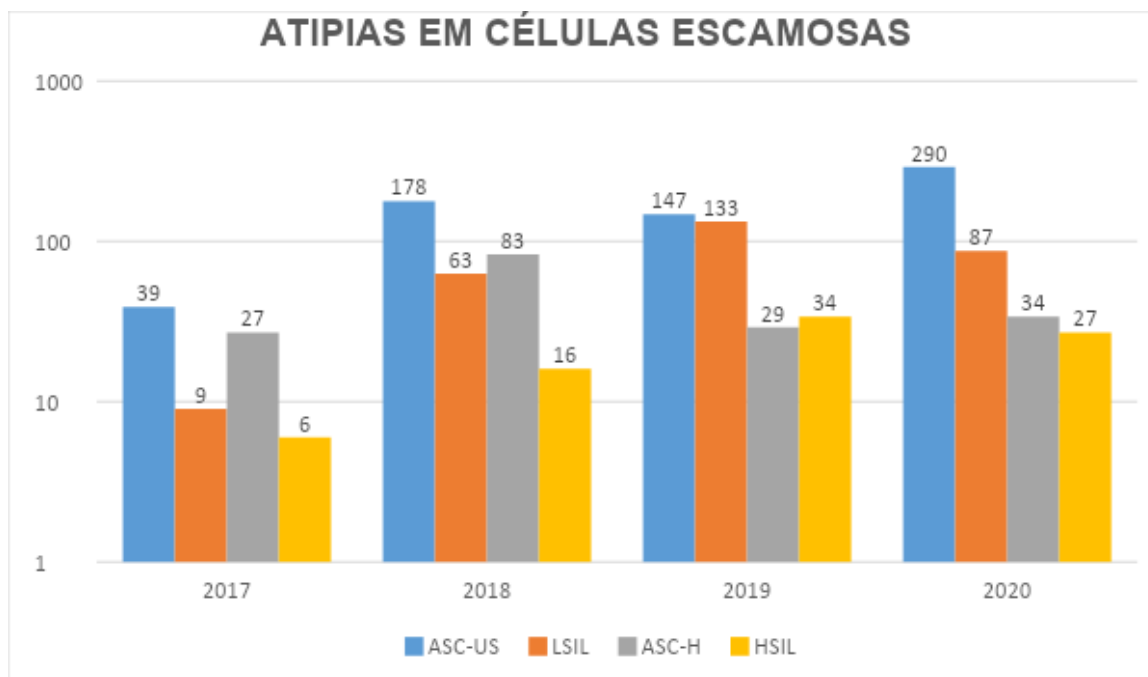
casos de reações de hipersensibilidade após a primeira dose (Carvalho *et al.*, 2018; Santos; Dias, 2018).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os anos de 2017 a 2020, foram realizadas um total de 27.277 citologias no município de Patos de Minas pelo SUS. Analisando os dados encontrados, observa-se como principal resultado as citologias negativas para malignidade, representando um total de 91,21% (n=24.879), seguido por dentro dos limites de normalidade, representando 2,24% (n=611), estes resultados são compreendidos por aqueles exames que não apresentam nenhuma característica de malignidade, totalizando um índice de 93,45% (n=25.490) dos exames realizados.

Estudo similar realizado no Piauí, foram analisadas 152.998 citologias realizadas dentre os anos de 2015 a 2019, as alterações reacionais benignas foram predominantes em 95% dos exames (Leal; Sousa Lima; Júnior 2021).

Gráfico 1- Principais Atipias em Células Escamosas



(Fonte: Laudos obtidos na plataforma do SISCAN, 2021).

Legenda gráfico 1: ASC-US (atipia em células escamosas possivelmente não neoplásicas), LSIL (lesão intraepitelial de baixo grau), ASC-H (atipia em células escamosas não podendo afastar lesão de alto grau) e HSIL (lesão intraepitelial de alto grau).

Em 2017 observa-se a presença de uma discrepância na relação dos valores ASC-US e LSIL, e entre ASC-H e HSIL. Sendo o ano de menor incidência de resultados positivos.

Em 2018 há aumento dos resultados positivos, havendo certa concordância entre os resultados de ASC-US e LSIL. Foram diagnosticadas também neste ano duas pacientes apresentando lesão de alto grau, não podendo excluir a hipótese de invasão do estroma, uma de 34 anos e a outra com 43 anos.

Houve a presença de uma paciente com atipia em células escamosas e em células glandulares possivelmente não neoplásicas (ASC-US e AGC-SOE) com 31 anos e uma apresentando somente atipia em células glandulares possivelmente não neoplásicas (AGC-SOE) com 39 anos.

Em 2019 os resultados de ASC-US e LSIL continuaram sofrendo aumento, e apresentando similaridade, assim como ASC-H e HSIL. Sete pacientes apresentaram AGC-SOE na faixa de 40 a 59 anos, duas apresentaram atipia em células escamosas não podendo afastar lesão de alto grau e atipia em células glandulares possivelmente não neoplásicas (ASC-H/ AGC-SOE) com 56 e 68 anos, também houve o diagnóstico de uma paciente, apresentando atipia em células glandulares possivelmente não neoplásicas e lesão intraepitelial de baixo grau (AGC-SOE/LSIL) com 44 anos de idade.

Em 2020 há uma discrepância de mais de três vezes na relação ASC-US e LSIL e similaridade entre os resultados de ASC-H e HSIL. Foram diagnosticadas nove pacientes apresentando ASC-US e AGC-SOE compreendidas nas faixas etárias de 10 a 19 e de 30 a 69 anos, quatorze apresentaram AGC-SOE na faixa de 20 a 69 anos, uma contendo atipia em células escamosas possivelmente não neoplásicas com atipia em células glandulares não podendo excluir lesão de alto grau (ASC-US/AGC-NEO) com apenas 29 anos e uma apresentando AGC-SOE e HSIL com 30 anos. Conclui-se que em 2020 houve maior detecção de atipias em células glandulares.

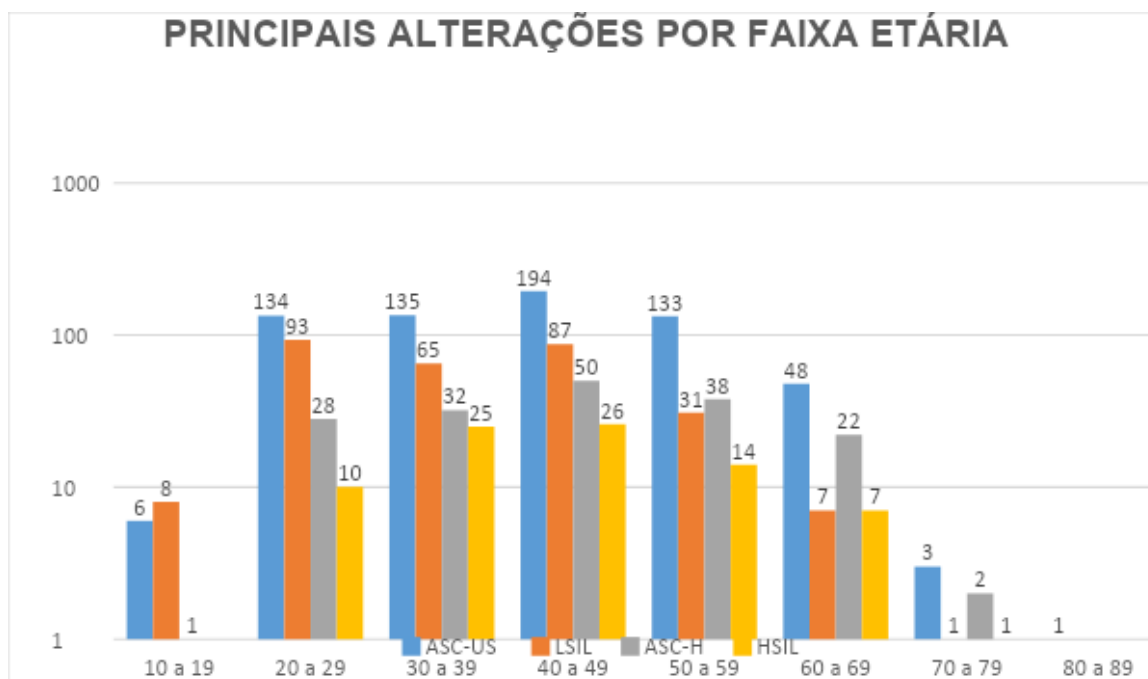
Ao todo 1.246 lâminas apresentaram atipias, foi calculado o índice de positividade ao longo dos quatro anos, sendo este de 4,66%.

O índice total de ASC-US neste estudo foi de 2,40%, estando dentro dos valores descritos pelos autores do Sistema Bethesda, utilizado como controle de qualidade do laboratório, este índice não deve ultrapassar 5% do número total de exames realizados e não deve ser três vezes maior que os resultados de LSIL (Nayar, Wilbur, 2015).

O índice de ASC-US sofre declínio de acordo com o aumento da idade, sendo prevalente em pacientes mais jovens (Nayar, Wilbur, 2015).

Em estudo realizado no Piauí, este índice foi de 2,08% e no estudo realizado no Rio Grande do Sul, esse índice foi de 2,1% (Leal, Sousa Lima, Júnior 2021; Mattos, Santos, 2021).

Gráfico 2- Principais Alterações Detectadas por Faixa Etária



(Fonte: Laudos obtidos na plataforma do SISCAN, 2021)

Observa-se predomínio das alterações entre as faixas etárias dos 20 aos 59 anos, com pico máximo na faixa 40 a 49, a média de idade das alterações é de 41,06 anos.

Na faixa etária de 10 a 19 anos, chama-se a atenção para a presença de oito resultados de lesão intraepitelial de baixo grau, e um resultado de ACS-H.

No estudo um total de 134 pacientes entre 10 e 24 anos apresentaram atipias sendo, 69 ASC-US, 51 LSIL, 12 ASC-H e 2 HSIL. Estando estas fora da faixa etária preconizada para realização do exame preventivo, demonstrando certa precariedade nos programas de rastreamento do município.

Entre 20 e 29 anos observa-se um pico de 93 lesões intraepiteliais de baixo grau. Já entre 30 e 39 anos, observa-se predomínio da lesão intraepitelial de baixo grau com 65 resultados e lesão intraepitelial de alto grau de 25 resultados.

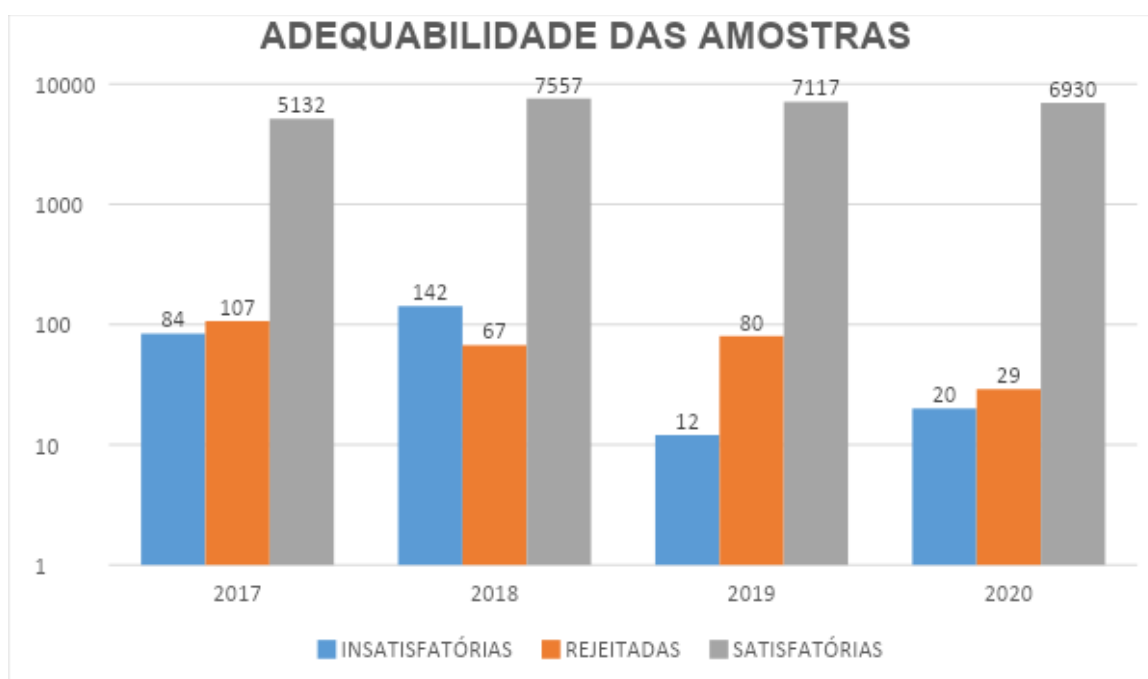
Entre 40 e 49 anos pode-se observar um pico de 50 ASC-H, 26 HSIL e 87 LSIL. Na faixa de 50 e 59 anos há predominância de 31 LSIL, 38 ASC-H e 14 HSIL.

Compreendendo a faixa de 60 a 69 anos, observa-se queda em relação às outras faixas com 7 LSIL, 22 ASC-H e 7 HSIL. Foram diagnosticadas na faixa de 70 a 79 anos apenas quatro alterações, sendo 1 LSIL, 2 ASC-H e 1 HSIL. De 80 a 89 anos, não foi diagnosticada nenhuma lesão precursora de CCU.

Faixas etárias menores que 25 anos não são bem representadas pelo fato de que o programa de rastreamento é preconizado para mulheres a partir dos 25 anos, contribuindo para que mulheres mais jovens não realizem o exame antes de completarem esta idade.

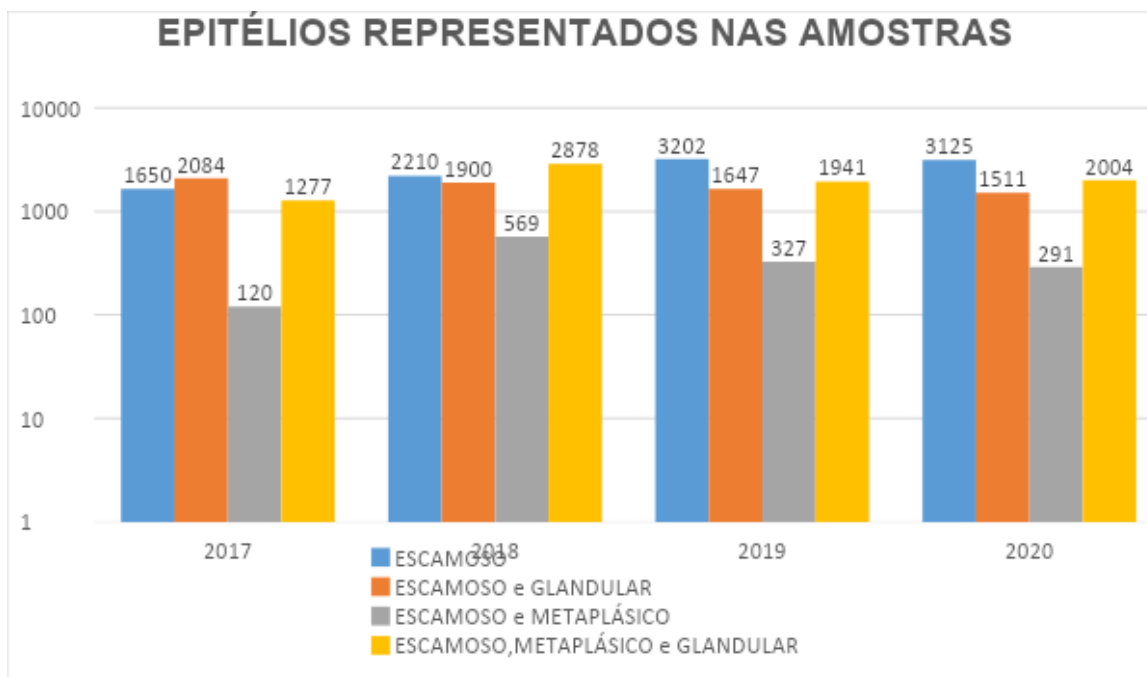
Estudo de realizado no Paraná, demonstrou que durante o período de 2006 a 2014 houve aumento significativo no número de casos positivos em pacientes de 15 a 19 anos e de 20 a 29 anos (Herget; Bueno; Santos, 2020).

Gráfico 3- Adequabilidade das Amostras Recebidas por Ano



(Fonte: Laudos obtidos na plataforma do SISCAN, 2021)

O ano de 2017 foi o ano que apresentou maior índice de amostras recebidas fora dos critérios para avaliação, com índice de 4%, seguido por 2018 com 3% e 2019 e 2020 com 1%.

Gráfico 4- Epitélios Presentes nas Amostras Satisfatórias

(Fonte: Laudos obtidos na plataforma do SISCAN, 2021)

Observa-se que há grande predomínio de amostras que contém somente o epitélio escamoso, representando um total de 38%. O índice de representatividade da zona de transformação é de 62%, porém, somente 30% possui a presença dos três epitélios.

Observou-se resultados discrepantes com relação ao estudo realizado em Santa Cruz, Rio Grande do Sul por Fredrich e Renner durante o ano de 2015, onde houve o predomínio de amostras contendo o epitélio escamoso e glandular em 63,2% dos laudos, somente o epitélio escamoso foi encontrado em 28,6% e os três epitélios apresentaram uma taxa de apenas 6% (Fredrich, Renner, 2019).

O predomínio de somente epitélio escamoso pode ocorrer por diversos fatores incluindo: pacientes que fizeram a retirada do colo do útero, coletas feitas inadequadamente, falta de conhecimento do coletador sobre a forma correta e a importância da coleta na zona de transformação ou por falta do material adequado para a coleta nos postos de saúde.

É de grande importância que para aquelas pacientes que possuem o colo do útero, seja feita a coleta tanto na ectocérvice quanto na endocérvice. A falta da coleta na zona de transformação, impede a avaliação de possíveis alterações nas células glandulares e

metaplásicas. A presença somente de células escamosas no esfregaço, pode resultar em um diagnóstico falso negativo, podendo interferir no índice de positividade das amostras.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O exame citopatológico de Papanicolaou representa o método mais eficaz para rastreamento e prevenção das lesões precursoras do CCU, mesmo sendo oferecido gratuitamente pelo SUS, muitas mulheres ainda desconhecem ou apresentam resistência para a realização.

Conclui-se que ao longo dos anos o perfil dos exames realizados no município de Patos de Minas sofreu alterações quantitativas em relação aos índices de atipias detectadas, sendo estas cada vez mais frequentes no decorrer do tempo.

Do total de 1.246 alterações detectadas, a de maior prevalência foi ASC-US com 52% seguido de LSIL, ASC-H e HSIL com respectivamente 23%, 13,9% e 7%.

A faixa etária de maior prevalência de atipias foi a dos 40 aos 49 anos com 14% (n:173) do total de alterações. Chamou-se atenção para 134 pacientes entre 10 e 24 anos com atipias, sendo que 65 destas foram diagnosticadas com lesões precursoras do câncer de colo de útero.

Sugere-se, a partir dos resultados apresentados e discutidos, que seja realizada uma revisão nas estratégias do programa de rastreamento do município, implementação de um programa de educação continuada para os profissionais responsáveis pela coleta do exame de Papanicolaou, inclusão de faixas etárias menores que a preconizada no programa de rastreamento, direcionando maior cuidado a estas, com desenvolvimento de ações de conscientização quanto à importância da adesão ao exame preventivo após início da vida sexual.

REFERÊNCIAS

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

ALMEIDA, C. M. C. *et al.*, Main risk factors associated with the development of cervical cancer, with an emphasis on human papillomavirus (HPV): a review study. **Research**,

Society and Development, [S.L.], v. 10, n. 1, p. e19810111634, 2021. Disponível em: <https://www.rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/11634>. Acesso em: 11 mar. 2021.

BRITO, Cleidiane Maria Sales de; NERY, Inez Sampaio; TORRES, Leydiana Costa. Sentimentos e expectativas das mulheres acerca da citologia oncótica. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 60, p. 387-390, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0034-71672007000400005>

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

CARVALHO, E. A. A.; *et al.*, Sacaranci. Caffeine use in children and adolescents. **Revista Médica de Minas Gerais**, [S.L.], v. 28, p. 1-7, 2018. Disponível em: <http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/2322>

CHRYSOSTOMOU, Andreas C. et al. Cervical cancer screening programs in Europe: the transition towards HPV vaccination and population-based HPV testing. **Viruses**, v. 10, n. 12, p. 729, 2018. <https://doi.org/10.3390/v10120729>

CORRÊA, Camila Soares Lima et al. Rastreamento do câncer do colo do útero em Minas Gerais: avaliação a partir de dados do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO). **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 25, p. 315-323, 2017. <https://doi.org/10.1590/1414-462X201700030201>

DAMACENA, Andressa Moura; LUZ, Laércio Lima; MATTOS, Inês Echenique. Rastreamento do câncer do colo do útero em Teresina, Piauí: estudo avaliativo dos dados do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero, 2006-2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, p. 71-80, 2017. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742017000100008>

DE CARVALHO, Karine Faria; COSTA, Liliane Marinho Ottoni; FRANÇA, Rafaela Ferreira. A relação entre HPV e Câncer de Colo de Útero: um panorama a partir da produção bibliográfica da área. **Revista Saúde em Foco-Edição**, n. 11, 2019. Disponível em: [021_A-relação-entre-hpv-e-câncer-de-colo-de-útero-um-panorama-a-partir-da-produção-bibliográfica-da-área.pdf](https://www.unisepe.com.br/021_A-relação-entre-hpv-e-câncer-de-colo-de-útero-um-panorama-a-partir-da-produção-bibliográfica-da-área.pdf) (unisepe.com.br)

DE MATTOS, Carolina Mallmann Wallauer. Prevalência de lesões precursoras do câncer uterino em mulheres de uma cidade do litoral norte do Rio Grande do Sul. **RBAC**, v. 53, n. 1, p. 74-79, 2021. Doi: 10.21877/2448-3877.202100946

FACHETTI-MACHADO, Giselle; FIGUEIREDO-ALVES, Rosane Ribeiro; MOREIRA, Marise Amaral Rebouças. Performance of conventional cytology and colposcopy for the diagnosis of cervical squamous and glandular neoplasias. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 40, p. 410-416, 2018. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1666995>

FERRARO, Cíntia Tereza Lima et al. Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, v. 47, p. 451-459, 2011. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442011000400010>

FREDRICH, Édina K.; RENNER, Jane DP. Cervical cytopathological changes in Pap smear test in the city of Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 55, p. 246-257, 2019. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20190023>

GURGEL, Lucineide Coqueiro et al. Percepção de mulheres sobre o exame de prevenção de colo de útero Papanicolau: Uma Revisão Integrativa da Literatura/Perception of women on uterine cervix prevention Papanicolau: An Integrative Review of Literature. **ID on line. Revista de psicologia**, v. 13, n. 46, p. 434-445, 2019. <https://doi.org/10.14295/idonline.v13i46.1895>

HERGET, Amanda Rotava; BUENO, Ana Carolina Rak; SANTOS, Aliny de Lima. Análise dos coeficientes de exames citopatológicos realizados e alterados no Paraná. **Rev. Pesqui. (Univ. Fed. Estado Rio J., Online)**, p. 1125-1131, 2020. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/controlcancer/resource/pt/biblio-117824?src=similardocs>.

INCA. Estimativas para o ano de 2020 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária. **Instituto Nacional do Câncer**. Rio de Janeiro 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>.

KURY, Charbell Miguel Haddad. **Prevalência do papilomavírus humano, diversidade genômica e fatores de risco relacionados em mulheres que vivem com HIV antes e após a vacinação contra este vírus em Campos dos Goytacazes**. Tese de Doutorado, interior do Estado do Rio de Janeiro. 2020.

LADEIA, Diana Neves et al. Fatores de proteção e ações de prevenção para o câncer de colo de útero: uma revisão integrativa dos últimos 10 anos. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 56, p. e3923-e3923, 2020. <https://doi.org/10.25248/reas.e3923.2020>

LEAL, Mateus Moura Portela; DE SOUSA LIMA, Wemerson; JUNIOR, Raimundo Nonato Cardoso Miranda. Prevalência de HPV e atipias relacionadas em mulheres do estado do Piauí. **Revista de Casos e Consultoria**, v. 12, n. 1, p. e24141-e24141, 2021. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/24141>.

LETO, Maria das Graças Pereira et al. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, p. 306-317, 2011. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000200014>

LOPES, Viviane Aparecida Siqueira; RIBEIRO, José Mendes. Fatores limitadores e facilitadores para o controle do câncer de colo de útero: uma revisão de literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 3431-3442, 2019. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018249.32592017>

LORENTE, Sandra et al. Teste de papilomavírus humano para triagem de mulheres com alterações em citologia anterior provenientes da região do Vale do Ribeira. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 42, p. 340-348, 2020. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712992>

MACHADO, Ednéia Peres et al. Éter de petróleo como clarificador na técnica de coloração de Papanicolaou: uma alternativa menos tóxica. **Rev. bras. anal. clin.**, p. 241-246, 2019. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/eter-de-petroleo-como-clarificador-na-tecnica-de-coloracao-de-papanicolaou-uma-alternativa-menos-toxica/>.

MASCARENHAS, Lavinia dos Santos. **Análise de laudos citológicos e histopatológicos cérvico-vaginais de mulheres com idade entre 25 e 64 anos.** 2020. Disponível em: <http://famamportal.com.br:8082/jspui/handle/123456789/1830>.

MELO, Ester Marcele Ferreira de et al. Cervical cancer: knowledge, attitude and practice on the prevention examination. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 72, p. 25-31, 2019. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0645>

SADRI NAHAND, Javid et al. Pathogenic role of exosomes and microRNAs in HPV-mediated inflammation and cervical cancer: a review. **International journal of cancer**, v. 146, n. 2, p. 305-320, 2020. <https://doi.org/10.1002/ijc.32688>

NAKAGAWA, Janete Tamani Tomiyoshi; SCHIRMER, Janine; BARBIERI, Márcia. Vírus HPV e câncer de colo de útero. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63, p. 307-311, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0034-71672010000200021>

NAYAR, Ritu; WILBUR, David C. The Bethesda system for reporting cervical cytology: a historical perspective. **Acta cytologica**, v. 61, n. 4-5, p. 359-372, 2017. <https://doi.org/10.1159/000477556>

OLIVEIRA, Max Moura de et al. Cobertura de exame Papanicolaou em mulheres de 25 a 64 anos, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde e o Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, 2018. <https://doi.org/10.1590/1980-549720180014>

POGERE, Adriane et al. **Análise multimodal da citologia, colposcopia, teste do HPV e DNA-ICM no prognóstico da neoplasia intraepitelial cervical.** 2020, Tese de Doutorado- Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Florianópolis, 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/219346>

RIBEIRO, Caroline Madalena et al. Parâmetros para a programação de procedimentos da linha de cuidado do câncer do colo do útero no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, 2019. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00183118>

SAMENSARI, Marina Cássia Farinha. **Papilomavírus humano (HPV): um enfoque nas manifestações clínicas.** 2012. Disponível em: <http://repositorio.fama.edu.br:8000/xmlui/handle/123456789/280>

SANTOS, José Gilmar Costa; DIAS, Julia Maria Gonçalves. Vacinação pública contra o papilomavirus humano no Brasil. **Rev Med Minas Gerais**, v. 28, n. 1, p. 1-7, 2018. <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20180004>

SANTOS, Jéssica Rodrigues dos. **A prevalência de infecção pelo HPV e o perfil de jovens infectados: revisão.** 2019. Repositório da Universidade Federal do Rio Grande do Sul [S.L.] v.0 p 1-24, 2019. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/203915>

SILVA, Gabriela Ávila Fernandes et al. Oxidative stress: therapeutic approaches for cervical cancer treatment. **Clinics**, v. 73, 2018. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e548s>

SILVA, Magda Oliveira et al. Fatores relacionados a não adesão ao exame citopatológico em mulheres na melhor idade: uma revisão sistemática com Metassíntese. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 8, p. 60925-60934, 2020. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n8-491>

TALLON, Blenda et al. Tendências da mortalidade por câncer de colo no Brasil em 5 anos (2012-2016). **Saúde em Debate**, v. 44, p. 362-371, 2020. <https://doi.org/10.1590/0103-1104202012506>

USYK, Mykhaylo et al. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. **PLoS pathogens**, v. 16, n. 3, p. e1008376, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008376>

VONSKY, M. et al. Carcinogenesis associated with human papillomavirus infection. Mechanisms and potential for immunotherapy. **Biochemistry (Moscow)**, v. 84, p. 782-799, 2019. DOI: 10.1134/S0006297919070095

WANG, Ying-Qi et al. Suppressive effects of EGCG on cervical cancer. **Molecules**, v. 23, n. 9, p. 2334, 2018. <https://doi.org/10.3390/molecules23092334>

SALINA ZHANG, B. S.; BATUR, Pelin; NCMP, C. Human papillomavirus in 2019: An update on cervical cancer prevention and screening guidelines. **Cleveland Clinic journal of medicine**, v. 86, n. 3, p. 173, 2019. Doi:10.3949/ccjm.86a.1801

ZIMMER, M. F.; TONET, C.; MEZZOMO, L.C. Artigo Original/Original Article **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [S.L], v. 52, n. 3, p. 286-291, 2020. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2021/02/RBAC-vol-52-3-2020-ref-897.pdf>.

COMO CITAR

SANTOS, Amanda Cristina Mendes.; ROMÃO, Guilherme Santos.; PEREIRA, Saulo Gonçalves. Exame citopatológico de Papanicolaou: análise dos resultados dos exames realizados pelo SUS nos anos de 2017 a 2020 no município de Patos de Minas-MG. **Revista Interdisciplinar Encontro das Ciências – RIEC**, v.6, n.3, p. 550-570, 2023.