

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO - UNISAGRADO

GABRIELA DE ALMEIDA SOUZA

HPV: principais características da doença, diagnóstico e prevenção.

BAURU

2022

GABRIELA DE ALMEIDA SOUZA

HPV: principais características da doença, diagnóstico e prevenção.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como parte dos requisitos para obtenção do
título de bacharel em Biomedicina - Centro
Universitário Sagrado Coração.

Orientadora: Prof.^a Dra. Ana Paula Favaro
Trombone Garlet

BAURU

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

S719h	<p>Souza, Gabriela de Almeida</p> <p>HPV: principais características da doença, diagnóstico e prevenção / Gabriela de Almeida Souza. -- 2022. 34f.</p> <p>Orientadora: Prof.^a Dra. Ana Paula Favaro Trombone Garlet</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP</p> <p>1. Hpv. 2. Diagnóstico. 3. Câncer. 4. Vacina. 5. Prevenção. I. Garlet, Ana Paula Favaro Trombone. II. Título.</p>
-------	---

Elaborado por Lidyane Silva Lima - CRB-8/9602

AGRADECIMENTOS

Quero oferecer os meus agradecimentos primeiramente a Deus, pois ele me proporcionou cada dia vivido na faculdade e a chance de conseguir estar cursando a minha paixão, quero agradecer aos meus pastores Ana Marina e Deoclemiro que oraram sempre por mim, meus pais Luiz Fernando e Elaine, minhas irmãs Rafaela e Maria Eduarda que me deram o todo o apoio nos estudos para conclusão desta etapa da minha muito importante da minha vida.

Queria agradecer a minhas amigas Giovanna Margotti, Marcilene Milano e Isabela C. O. Souza que estiveram comigo durante todo o percurso me ajudando e me incentivando durante este período.

Quero agradecer a minha orientadora Dr^a. Prof^a Ana Paula T. F. Garlet, que me aceitou como sua orientanda, tendo muita paciência e carinho durante o processo da escrita do trabalho de conclusão de curso além de ser uma professora que nos ensinou com amor e carinhos muita das matérias durante no decorrer do curso se tornando uma pessoa querida por mim, do qual, desejo que os objetivos sejam sempre alcançados e que encontre muitas coisas boas pelo caminho.

Quero a ordenadora do curso Dr.^a Prof^a Andrea Figueiredo por sempre estar nos ajudando e cuidando de nós, por dispor de estágios, eventos e oportunidades maravilhosas, que contribuíram muito para meu aprendizado como futura profissional da área da saúde.

“Só é verdadeiramente digno da liberdade,
bem como da vida aquele que se empenha em
conquistá-la”

Johann Goethe

RESUMO

O papilomavirus humano foi descoberto em 1894 e, atualmente, devido aos avanços tecnológicos, descobriu-se mais de 200 tipos, dos quais somente 40 podem infectar os seres humanos. Dentre os que infectam os seres humanos, eles são classificados como HPV de alto risco e baixo risco, apresentando tropismo variado entre pele e mucosa, causando desde verrugas cutâneas (que podem ser assintomáticas), com lesões únicas ou múltiplas; como também acarretando neoplasias e câncer. O diagnóstico da infecção por HPV é possível através das manifestações clínicas das verrugas e pela realização de testes laboratoriais de PCR, imunoquímicos e citopatológicos, resultando na detecção e identificação do tipo do HPV, podendo assim, correlacionar com a patologia da doença. Os HPV mais relevantes, quanto a sua malignidade, são o HPV-16 e HPV-18, pois causam neoplasia cancerígena, e são responsáveis pelo alto índice de câncer de colo de útero no Brasil. É válido ressaltar que, o aumento na detecção do HPV na última década chegou a 500%, fato este justificado pelos avanços tecnológicos e descobertas dos aspectos citológicos e histológicos, além da reinterpretção das imagens da colposcopia e da peniscopia. Adicionalmente, com as técnicas de Biologia Molecular, tornou-se possível detectar e realizar a tipagem do vírus encontrado em tecidos, secreções e fluido. Atualmente, a infecção por HPV é um problema de saúde pública, afetando principalmente países subdesenvolvidos, em que a população com baixo nível social e com hábitos precários de higiene torna-se o principal foco da infecção viral, favorecendo assim, a evolução para um quadro de malignidade, principalmente entre as mulheres. Como forma de prevenção, para evitar a transmissão sexual, recomenda-se os preservativos. Além disso, conforme recomendado pela OMS, a administração das vacinas bivalente e a quadrivalente contra os principais tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 (correlacionados com o câncer de colo de útero) apresentam proteção comprovada, sendo uma ótima forma de prevenção.

Palavras-chave: HPV. Diagnóstico. Câncer. Vacina HPV.

ABSTRACT

The human papillomavirus was discovered in 1894 and currently, due to technological advances, more than two hundred types have been discovered, of which only forty can infect humans. Among those that infect human beings, they are classified as high-risk and low-risk HPV, presenting varied tropism between skin and mucosa, causing from cutaneous warts (which can be asymptomatic), with single or multiple lesions; as well as causing neoplasms and cancer. The diagnosis of HPV infection is possible through the clinical manifestations of the warts and by conducting PCR, immunochemical and cytopathological laboratory tests, resulting in the detection and identification of the HPV type, thus being able to correlate with the pathology of the disease. The most relevant HPVs, in terms of their malignancy, are HPV-16 and HPV-18, as they cause cancerous neoplasia, and are also responsible for the high rate of cervical cancer in Brazil. It is worth mentioning that the increase in the detection of HPV in the last decade reached 500%, a fact justified by technological advances and discoveries of cytological and histological aspects, in addition to the reinterpretation of colposcopy and peniscopy images. Additionally, with Molecular Biology techniques, it has become possible to detect and type the virus found in tissues, secretions, and fluid. Currently, HPV infection is a public health problem, affecting underdeveloped countries, where the population with low social status and poor hygiene habits becomes the focus of viral infection, thus favoring the evolution to a condition of malignancy, especially among women. As a form of prevention, to avoid sexual transmission, condoms are recommended. In addition, as recommended by the WHO, the administration of bivalent and quadrivalent vaccines against the main types of HPV 6, 11, 16 and 18 (correlated with cervical cancer) have proven protection, being an excellent form of prevention

. Keywords: HPV. Diagnosis. Cancer. HPV vaccine.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tropismo pele, Tipo e Doença.....	18
Tabela 2 – Tropismo mucosa, Tipo e Doença.....	19

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
EV	Epidermodisplasia verruciforme
HPV	Papilomavirus Humano
IFN	Interferon
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MS	Ministério da Saúde
NIC	Neoplasias intraepiteliais cervical
NK	Natural killer
ORF	open Reading frame
PCR	Reação de cadeia polimerase
RB	Retino blastoma
SUS	Sistema Único de Saúde
VLP	Partícula viral-like

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2.	OBJETIVOS	13
3.	METODOLOGIA.....	14
4.	DESENVOLVIMENTO.....	15
4.1	EPIDEMIOLOGIA.....	15
4.2	CLASSIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS.....	16
4.3	BIOSSÍNTESE VIRAL	17
4.4	PATOGÊNESE.....	18
4.5	IMUNIDADE	20
4.6	ASPECTOS DA DOENÇA.....	22
4.6.1	VERRUGAS CUTÂNEAS.....	23
4.6.2	PAPILOMATOSE RESPIRATORIA RECORRENTE.....	24
4.6.3	PAPILOMA ORAL	24
4.6.4	PAPILOMA CONJUTIVAL.....	25
4.6.5	VERRUGAS ANOGENITAIS.....	25
5.	DIAGNOSTICO LABORATORIAL.....	25
5.1	COLPOSCOPIA	26
5.2	CITOPATOLOGIA	26
5.3	HISTOPATOLOGIA.....	27
5.4	MICROSCOPIA ELETRONICA	27
5.5	IMUNOCITOQUIMICA.....	27
5.6	TESTES PARA DETECÇÃO DO ACIDO NUCLEICO VIRAL.....	27
6.	PREVENÇÃO, CONTROLE E TRATAMENTO E VACINA.....	28
8.	REFERENCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

O vírus do papiloma humano (HPV) foi o primeiro vírus tumorigênico a ser transmitido experimentalmente de um hospedeiro para outro. A transmissão viral se faz por meio do contato sexual pele a pele ou pele-mucosa, sendo considerada a infecção transmitida sexualmente com maior índice no mundo. (FEMINA 2019, p94).

Sua descoberta começou quando em 1894, quando Licht se inoculou com material da verruga de seu irmão, verificando o aparecimento de uma verruga no local da inoculação. Ciuffo (1907) foi o primeiro a demonstrar a etiologia viral das verrugas cutâneas, inoculando extrato preparado de filtrado de verrugas em sua própria mão. (ROMANOS, SANTOS, 2015, p 1179).

Porém, foi apenas em 1949 que o HPV foi visto com o auxílio da microscopia eletrônica, pela primeira vez. Em 1968, Dunn e Ogievie viram nos extratos de verrugas penianas a presença de partículas virais intranucleares que vivem nas células do organismo humano em concentrações muito baixas, sendo os primeiros a mostrar as manifestações clínicas de verrugas cutâneas, ao realizar exames nas esposas de soldados americanos que voltaram da guerra da coreia, tendo em mente a hipótese de a transmissão ter sido por via sexual. (BELDA, 2009).

Ao decorrer dos anos os meios de técnicas para diagnóstico foi se atualizando, na década e 70 se teve o surgimento da biologia molecular. Com essas técnicas, pode se melhorar as pesquisas par diagnóstico do hpv, possibilitando pesquisar as reações antígeno-anticorpo, estudos que demostram a heterogeneidade e sua estrutura e organização viral. (BELDA, 2009).

Além disso, o virologista alemão Harald Zur Hausen disse que e se as células cancerosas contivessem um vírus oncogênico, elas poderiam apresentar o DNA viral em seu genoma. Com isso, pode se obter uma correlação do HPV com o câncer de colo de útero descobrindo-se que o papilomavírus humano tipo 16 (HPV16) que, juntamente com o HPV18, está presente em 70% das biópsias feitas em pacientes com câncer cervical (ROSA, 2009. P 953-964).

Desde 1977, observaram a correlação da infecção pelo HPV com a carcinogênese genital, inúmeros estudos e pesquisas se iniciaram e continuam até os dias atuais. Os estudos têm comprovado que a integração do genoma de determinados tipos de HPV (principalmente os do tipo 16, 18, 31, 33 e 35, dentre outras centenas identificadas), com o genoma da célula

hospedeira, sobretudo a célula metaplásica cervical, dependendo de outros cofatores, podem levar à formação de lesões pré-neoplásicas. (QUEIROZ, PESSOA, SOUSA,2005).

O aumento da detecção do HPV na última década chegou a 500%. Este fato pode ter sido ocasionado por avanços e descobertas dos aspectos citológicos e histológicos e pela reinterpretação das imagens da colposcopia e da peniscopia. Com as técnicas de Biologia Molecular, tornou-se possível detectar a tipagem do vírus encontrado em tecidos, secreções e fluido. (QUEIROZ, PESSOA, SOUSA,2005).

O HPV é um problema de saúde pública que afeta principalmente países subdesenvolvidos em que a população com baixo nível social e com hábitos precários de higiene torna-se o principal foco da infecção viral que evolui para malignidade principalmente entre as mulheres (INCA, 2014).

A maior parte das mulheres é infectada pouco tempo depois de terem a sua primeira relação sexual e a maior prevalência da doença é encontrada em mulheres abaixo de 25 anos (WOODMAN; COLLINS; YOUNG, 2007).

O primeiro pico de incidência ocorre por volta da segunda década de vida e o segundo pico está entre a quinta e sexta década de vida. Em quanto o primeiro pico está relacionado ao início da atividade sexual, o segundo pode ser explicado por nova exposição ou perda de imunidade prévia (FEMINA 2019, p94).

Vários estudos na literatura apoiam uma estreita associação entre o HPV e a tumorigênese relacionada ao sistema imunológico e a progressão do câncer. No entanto, o mecanismo exato que desencadeia uma resposta imune eficaz contra lesões relacionadas ao HPV não é claro. Eles podem estar relacionados à ativação do sistema imunológico ou à composição genética do hospedeiro.

Como não ocorre exposição direta das oncoproteínas do HPV a células imunocompetentes, é concebível que a produção de anticorpos contra proteínas virais possa depender de infecção secundária por meio de pequenas abrasões ou rupturas no epitélio, resultando na exposição das proteínas virais a essas células. Nos cânceres relacionados ao HPV, esse mecanismo depende da necrose do tecido invasor em proliferação. (PINTO, 2002).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), na América Latina são registrados 72.000 novos casos da doença e 33.000 mulheres morrem por ano, sendo a principal causa de morte em mulheres na faixa etária entre 15 e 44 anos.

Em 2013 eram esperados 17.540 novos casos no Brasil, com um risco estimado de 17 casos a cada 100 mil mulheres. Em 2014, o INCA estimou a prevalência de 15 mil novos

casos e cerca de 5 mil óbitos por câncer de colo de útero em 2014. Assim, considerando o aumento da detecção do HPV na última década chegou a 500% e o impacto na saúde pública, este estudo visa abordar diversos aspectos do HPV, tais como, biossíntese viral, aspecto clínico, diagnóstico, prevenção e tratamento.

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o papilomavirus humano (HPV), com ênfase na biossíntese viral, aspecto clínico, diagnóstico, prevenção e tratamento.

3. METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura através da utilização da documentação indireta, com o levantamento de dados em fontes secundárias como livros e artigos científicos nas bases de dados digitais *SciELO (Scientific Eletronic Library Online)* e *Google Acadêmico (Scholar Google)* e os dados do livro *Virologia Humana*; utilizando os seguintes descritores: *hpv, papilomavirus humano e câncer, biossíntese viral do papilomavirus, diagnósticos e tratamento do hpv, manifestações clínicas do papilomavirus, infecção por hpv.*

A pesquisa bibliográfica considerou apenas artigos científicos publicados em inglês, não havendo limite de ano de publicação, porém, foram selecionados preferencialmente os artigos mais recentes. Além disso, foram analisados somente os documentos disponíveis na íntegra. Foram utilizados 30 artigos, 1 livro, totalizando 31 referências.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 EPIDEMIOLOGIA

As verrugas cutâneas são as mais comuns dentre a população. Ao entrar em contato direto com lesões ou contaminantes através por abrasões da pele. As verrugas do tipo plantar são transmitidas principalmente nos pisos de banheiros públicos e piscinas.

A papilomatose respiratória e a oral pode ser adquirida pelas crianças na infância, geralmente, sendo mais frequentes em neonatos durante o momento do parto pelas mães que possam estar infectadas, porém como o índice de infecção é maior em mulheres do que em crianças, mostra que a eficiência da infecção é baixa. A índice das infecções na região genital está e comparada com a quantidade de relações sexuais que tiveram, tendo em vista um pico nas mulheres de 15e 30 anos.

De acordo com a organização mundial da saúde (OMS), a estimativa da epidemiologia indica que o índice global da infecção pelo HPV e em torno de 630 milhões de pessoas, aparecendo por ano uma quantia de 530.000 pessoas com casos. O câncer de útero e o terceiro tipo de câncer que mais aparece entre as mulheres, levando a óbito por ano 275 milhões. Os países mais ricos possuem uma taxa mais baixa, em relação aos países mais pobres onde sua taxa é mais elevada. No Brasil o índice e a mortalidade pelo câncer, possui um valor intermediário, estando no meio das taxas de países desenvolvidos e de países em desenvolvimento tendo um valor de 18 mil casos e 4,8 mil óbitos (ROMANOS, SANTOS, 2015, p 1193).

De acordo com instituto nacional do câncer (INCA), os indices de casos do câncer de cérvix uterino, no brasil mostra que as regiões estão nos seguintes ranks: Em primeiro lugar na região norte, logo após, em segundo lugar as regiões centro-oeste e nordeste em 2 lugar, em terceiro o Sudeste e em último lugar a região do sul. Quanto a mortalidade pelo câncer, as taxas mostram que a região norte, também está em primeiro lugar e em último o Sudeste (ROMANOS, SANTOS, 2015, p 1193).

A doença associada ao HPV tem evolução lenta, e dispõem do maior número de mortes, sendo até além do esperado, principalmente em países em crescimento, pois é necessário submeter as pacientes exames periódicos, como testes de DNA e Papanicolaou, e

devido ao alto nível de infraestrutura requerida para implantar os testes de forma efetiva abrangendo o público-alvo como um todo. Mesmo realizando a triagem para reduzir o risco do câncer de colo de útero, somente isto não previne a doença ou o surgimento das lesões cancerosas, que muitas vezes precisam de tratamentos, estímulos do sistema imunológico e até cirurgias.

A infecção em homens, normalmente não são tão estudadas com relação a infecção ocorridas em mulheres, por conta da dificuldade de coletar material adequado para realizar os exames e pelo baixo nível de gravidade. No entanto, apesar da menor gravidade quando comparado ao câncer de cérvix, o Brasil é o segundo país com maior número de casos de câncer de pênis no mundo; são de 5 a 11 casos para 100 mil habitantes, dependendo da região, enquanto nos EUA é de 0,5 para 100 mil. celular (ROMANOS, SANTOS, 2015, p 1193).

4.2 CLASSIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS

O papilomavírus, pertence à família *Papillomaviridae*, responsáveis pela infecção espécie-específica (hospedeiros vertebrados). A classificação tem sido baseada na homologia da sequência de leitura aberta (ORF, open Reading frame) L1, responsável por codificar a principal proteína estrutural do vírus., sendo classificados juntos os papilomaviruses que possuem uma semelhança de 60% a 70%, com isso se originou 39 gêneros dentro da família, e dentro dos gêneros são classificadas espécie, aqueles com 71 a 89% de identidade. Existem 5 gêneros de papilomavírus que infectam seres humanos; *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapillomavirus* e *Nupapillomavirus*. (ROMANOS, SANTOS, 2015, p 1179).

O gênero dos *Alphapapillomavirus* infecta a mucosa genital e não genital, tendo uma pretensão por regiões não genitais. Os hpv que são relacionadas ao câncer cervical, são designados com tipos de “alto risco”, sendo encontrados nas espécies 5, 6, 7, 9 e 11. O HPV-16 pertence a espécie 9 e o HPV-18 a espécie 7. Os gêneros Beta-, Gamma-, Mu- e Nupapillomavirus também possui tropismo pela pele em regiões não genitais.

A partícula do HPV é pequena tendo em torno de 55 nm de diâmetro, e não possui envelope lipídico. O genoma é composto por DNA de fita dupla circular, envolvido pelo capsídeo formado por 72 capsômeros, com simetria icosaédrica. A densidade da partícula viral em gradiente de cloreto de césio é de 1,34 g/cm³. Uma característica da organização genômica dos HPV é que todas as ORF aparecem somente uma das fitas de DNA, indicando que apenas aquela fita serve para transcrição viral (ROMANOS, SANTOS, 2015, p 1180).

O genoma que tem 8 kpb é dividido em região inicial (E, early), onde se codifica as proteínas regulatórias do vírus, incluindo aquelas envolvidas na replicação do DNA viral e transformação celular (E1 a E8); região tardia (late, L), que codifica as proteínas do capsídeo (L1 e L2); e região não codificadora (LCR, long control region), onde se encontram a origem da replicação e os elementos para o controle da transcrição. (ROMANOS, SANTOS, 2015, p 1180).

4.3 BIOSÍNTESE VIRAL

A biossíntese é ocorrida no núcleo celular do hpv, sendo de pouco conhecimento sobre suas etapas, por conta da dificuldade de realizar pesquisas em laboratório, pois o vírus é de difícil cultura, por se reproduzir somente no epitélio escamoso estratificado, não sendo possível esta realização pelas técnicas convencionais (ROMANOS, SANTOS, 2015, p 1180).

Quando a síntese de um novo genoma viral a ORI começa sendo regulada pelas proteínas virais E1 e E2, tendo sequencias de ligações específicas para elas. Ambas as proteínas quando ligadas interagem com a celular de replicação. A proteína E2 previne a condensação do DNA na zona do ORI, estimulando a ligação com E1. A E1 precisa estar presente no início da transcrição, pois possui a função de helicase onde ela desnatura a dupla cadeia de DNA, interagindo positivamente com a DNA polimerase α , a primase e a SSB.

A transcrição para mRNA inicia-se, quando o promotor P97 acaba a junção a ORF de E5, após a leitura de um sinal de poliadenilação, formando assim uma cadeia polinucleotídica. As proteínas E1, E2 e E8, E2C em nível viral, são responsáveis por esta função, já a nível celular, há proteínas que se ligam ao promotor, favorecendo o início da transcrição. Para a ativação do promotor p97, a proteína E2 precisa se associar-se a ele, e com a por conta da recrutação de fatores da transcrição.

E2 interage de forma positiva com os co-reguladores de transcrição remodelando a forma estrutural do DNA, facilitando e tornando eficaz a transcrição usando a interação do proteínas, porém em altas quantidades pode funcionar de forma repressora. Durante a fase tardia do ciclo, nos tipos 16 e 31, a síntese de mRNA ocorre, depois que ocorre a leitura de poliadenilação na junção da ORF de L1 onde terá capsídeo de proteínas ou na junção da ORF de E5 onde contém apenas proteínas precoces. A transcrição do mRNA tardio é influenciada por elementos DNA, atuando em *cis*.

As proteínas dos HPV de altos riscos, tem as proteínas E6 e E7 e que interagem nesta parte do processo da transcrição. A E7 liga a proteína RB de forma hipofosforilada quebrando um complexo que é formado RB e o fator da transcrição de E2F-1, liberando para que possa entrar na fase S do ciclo celular, onde são estimuladas a prolongar a fase para que haja a instabilidade do DNA. Todo esse processo e necessario para que haja eficácia no ciclo viral, que levam a desgaste do telômeros dos cromossomas celulares. (CAVALCANTI, 2006, p.74).

As proteínas p53 e Rb responsáveis pela inibição do crescimento, atuando durante a interfase e impedindo que células de entrar em mitose, podendo levar morte celular, por conta da proteína p53. Durante a mudança as proteínas entram em contato com E6 que leva a degradação da p53 e E7 que inibi rb, onde a gera o surgimento de papilomas, por conta da multiplicação estimulada. E6 e E7 podem levar a formação de tumores malignos, por serem responsáveis também pela manutenção dos cancros. O capsídeo contém forma icosaedrica com 72 capsômeros, com 12 deles sendo de L2. Cada um dos capsômeros resulta da associação de 5 proteínas L1. Destes, 60 são pentavalentes e os restantes 12 são hexavalentes

As proteínas L1 se juntam no citoplasma de forma espontânea e quando não está presente L1, acaba formando capsômeros que migram para o núcleo, sendo chamados pelas L2 para determinadas subestruturas nucleares, leva a montagem do virion e empacotamento do DNA. A proteína L2, e responsável também pela função da formação do VLP- *virion like particle*, porém caso não está proteína não esteja presente a proteína L1 tambem pode executar esta função mais não são infecciosos, por conta do tropismo de ligação para com os receptores de membrana dos queratinócitos (ROMANOS, SANTOS, 2015, p 1180).

4.4 PATOGÊNESE

A infecção gerada pelo hpv e persistente e latente podendo ter uma variação de incubação de 6 semanas a 2 anos, eles infectam o epitélio escamoso queratinizado (pele) e possuem tropismo também pela mucosa da boca, vias respiratórias superiores, conjuntiva, trato anogenital, de acordo com a preferência do tipo de hpv.

A penetração do vírus ocorre através da abrasão na pele, chegando a células basais da epiderme onde o genoma viral se instala na forma de epissomas de baixo grau, iniciando a expressão dos genes inicia, estimulando a proliferação nas locais, onde leva a formação de hiperplasia. Em tipos de alto grau ou no câncer pode levar a interação do DNA viral para com

o DNA celular juntando, geralmente associada à deleção de porções do genoma viral com retenção da LCR da região E6-E7 e maior expressão de E6 e E7.

Os vírus que dependerem da maquinaria de replicação do DNA da célula hospedeira para serem espalhados, e preciso que o vírus estimula a proliferação das células infectadas. Já foi demonstrado que as proteínas virais E6 e E7 dos HPV de alto risco (16 e 18) são responsáveis por essa indução. A proteína E6 interage com proteínas regulatórias do ciclo celular, denominadas p53, e as proteínas E7 com a proteína do retino blastoma (Rb) e p107 (ROMANOS, SANTOS, 2015, p 1182).

As pesquisas *in vitro* mostram que proteínas E5 do tipo 16 são capazes de formar tumores cancerígenos, porém tem devido ao seu tamanho pequeno, estas proteínas não foram achadas em outros carcinomas gerados pelo outros HPV.

As interações de E6 e E7 com p53 e Rb/p107, gera um desequilíbrio genômico, responsável por surgimento de tumores malignos, apesar disto muitos portadores acabam não desenvolvendo o câncer, levando a se pensar que a mais fatores envolvidos. (ROMANOS, SANTOS, 2015, p 1183).

De acordo com as tabelas abaixo (Tabela 1 E Tabela 2), cada tipo de HPV tem um tropismo específico por pele ou mucosa e um ou mais tipos são responsáveis por gerar uma patologia.

Tabela 1: Tropismo Pele, Tipo e Doença

Pele	
Tipo HPV	Patologia
1, 2, 3, 4, 6, 60	Verruga plantar
1, 2, 4, 26, 27, 29, 41, 57, 65, 77	Verruga comum
3, 10, 28	Verruga plana
5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 46, 47	Epidermodisplasia verruciforme benigna
5, 8, 20	Epidermodisplasia verruciforme (carcinoma de célula escamosa)
7	Verruga do açougueiro
26, 27	Verruga comum (pacientes imunocomprometidos)
41	Carcinoma de célula escamosa cutânea

6, 11	Condiloma acuminado, papiloma conjuntival, papilomatose respiratória recorrente
-------	---

Fonte: Autoria própria

Tabela 2: Tropismo Mucosa, Tipo e Doença

Mucosa	
Tipo HPV	Patologia
6, 11 (baixo grau)	Neoplasia intraepitelial inespecífica
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52	Cânceres do trato anogenital
16	Cânceres de orofaringe
13, 32	Hiperplasia intraepitelial focal
16, 18, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56, 57, 58, 61, 62	Neoplasia intraepitelial cervical

Fonte: Autoria Própria

4.5 IMUNIDADE

Para que haja regressão da infecção e a sua disseminação é preciso ter uma boa resposta celular e humoral do sistema imunológico, reduzindo seus riscos e a chances de ocorre uma reinfeção. Quando pacientes que tem a resposta celular comprometida, tem mais riscos de desenvolver o câncer cervical e as infecções causadas pelo HPV.

As células basais quando são infectadas pelo DNA do HPV se alojam no núcleo em forma epissomas, não integrando-se ao genoma do hospedeiro, nesta camada são expressos genes de copias virais, expressando posteriormente na superfície da pele dos genes tardios, que forma infectantes. O HPV quando infecta células epiteliais podem passar silenciosamente

pelo sistema imune, pois estas células não expressão à presença do antígeno de forma clara por estarem longe dos monócitos, células dendríticas e macrófagos, responsáveis pelo reconhecimento imune. Na camada basal da epiderme, também, a replicação do vírus em quantidade mínima, não ocorrendo a análise celular, não estimulando o sistema imune.

Macrófagos e monócitos liberam citocinas chamadas interferon (IFN) alfa, beta e gama, fator de necrose tumoral (TNF) e várias interleucinas em resposta ao reconhecimento do HPV. As citocinas atuam como quimioatrativos, realizando o acúmulo de monócitos, macrófagos e células dendríticas e facilitam a passagem de monócitos ativados que se aderem na parede atrevendo e indo para sítio de infecção.

Células dendríticas que são responsáveis por reconhecer os antígenos da pele, reconhecendo então o hpv, que após serem ativadas, vão através do sistema linfático até os linfócitos T indiferenciados, que posteriormente adquirem memória imunológica. Após a reconhecerem os antígenos as células citotóxicas (CD8) que são específicas para o antígeno do hpv, migram em direção ao sítio de infecção, onde elas junto da célula natural killer (NK) destroem os queratinócitos infectados, sendo logo, após fagocitados pelas células fagocitárias O interferon do tipo I é o primeiro fator da resposta imunológica inicial, possuindo atividade antiviral, antiproliferativa e antiangiogênica. Responsável por interferir no ciclo do celular, reduzindo a proliferação de células infectadas, sendo assim o tamanho da lesão e reduzida e levando ao desaparecimento (DINIZ,2009, N.3, V.1).

Este mesmo processo é valido para todos os tipos de HPV indiferente nível de alto ou baixo risco, por conta da memória adquirida pelas células T específicas, não ocorrendo então uma reinfeção, a menos que ocorra uma imunossupressão do sistema. Quando há destruição localizada dos condilomas também irá estimular o processo da resposta imune, porém pode haver a necessidade da utilização de laser para que lesão seja reduzida.

O HPV na forma latente fica apenas na camada basal da epiderme, com número de copias virais muito baixo, no sendo contagiosa, pois necessitam de genes tardios responsáveis pela formação de partículas virais infectantes, que não são transcritos pelas células basais. O câncer causado pelo HPV precisa de uma insistência viral longa, sendo assim o risco de progressão e de 10 a 20%, sendo necessario a expressão do vírus ativos ou tiveram novamente contato com vírus.

A maioria das pessoas neste subgrupo tem imunocompetência diminuída pelo ao HPV de tipo desconhecido. A efetividade da resposta imunológica celular local pode ser mensurada através de alguns parâmetros. Elevação e queda dos níveis virais refletem provavelmente a efetividade da resposta imunológica celular local. Quando existe persistência de neoplasia intraepitelial, as células dendríticas estão diminuídas e o tipo de HPV parece influenciar o limiar da supressão dendrítica (DINIZ, 2009, N.3, V.1).

A atividade das células NK também parece estar relacionada ao tipo de HPV. Produção diminuída de IFN gama e IL-2 através das células NK têm sido detectadas em condilomatose persistente. Para tratamento da infecção por HPV estão sendo desenvolvidas técnicas para aumentar a imunidade celular através do estímulo para reconhecimento do antígeno viral. (DINIZ, 2009, N.3, V.1)

4.6 ASPECTOS DA DOENÇA

As infecções causadas pelo HPV, não demonstram nenhum sintoma podendo passar despercebido e possuem caráter transitório, acabando por ação do sistema imune regredir espontaneamente. A infecção pode ocorrer tanto na mulher quanto no homem, podendo apresentar lesões minúsculas ou não, nestes casos a infecção é chamada latente. Quando não há lesão aparente, não se pode ter certeza da presença do Hpv, apenas que não está na forma infectante. A infecção pode se manifestar de duas formas: clínica e subclínica (PINTO, BARBOSA, PAIVA, p 4, 2012).

Na forma clínica as lesões podem se mostrar na forma de verrugas, são chamados de condilomas, possuindo um nome popular de “crista de galo”, “figueira” ou “cavalo de crista”, tendo um aspecto de couve-flor e variando o tamanho. Nas mulheres podem aparecer no colo do útero, vagina, vulva, região pubiana, perineal, perianal e ânus. Em homens podem aparecer no pênis (normalmente na glândula), bolsa escrotal, região pubiana, perianal e ânus, além da região oral de ambos os sexos.

As infecções subclínicas, não são aparentes ao olho nu e podem ser encontradas nos mesmos locais, sendo de caráter assintomático. No colo do útero são chamadas de Lesões Intraepiteliais de Baixo Grau ou Neoplasia Intraepitelial grau I (NIC I), que espelham apenas a presença do vírus, e de Lesões intraepiteliais de Alto Grau ou Neoplasia Intraepitelial graus II ou III (NIC II ou III), são as que realmente causam câncer do colo do útero. A infecção

persistente latente representa a maioria das infecções pelo HPV. O período de incubação pode ser variado de 6 semanas a 2 anos. (PINTO, BARBOSA, PAIVA, p 4, 2012).

Cada HPV tem um tipo de tropismo podendo infectar o epitélio escamoso queratinizado (pele) e não queratinizado, como mucosa da boca, vias respiratórias superiores, conjuntiva, trato anogenital, sendo assim, por infectar diferentes sítios do corpo pode aparecer em diferentes aspectos como verrugas lesões ou até acabar gerando carcinomas de acordo com grau de risco. Podem também variar na sintomatologia, ou seja, podem ser assintomáticos ou sintomáticos. Sendo explicadas abaixo as formas em que podem aparecer (TANAKA, p 10-11, 2010).

4.6.1 VERRUGAS CUTÂNEAS

As verrugas comuns podem ser observadas com frequência em regiões com muita abrasão, sendo delimitadas e superficialmente rugosas, podem ser múltiplas e com em tamanho em torno de 1 mm a 1cm de diâmetro. Os principais tipos que lesão envolvidos são os HPV-2 e -4. Na verruga do açougueiro e manipuladores de carne, o HPV-7 é o mais frequentemente encontrado.

As verrugas plantares são encontradas no calcanhar e sola dos pés, além de poderem ser observados na palma da mão. São lesão únicas e dolorosas de 2mm a 1 cm diâmetro, sendo o tipo 1 o responsável (ROMANOS, SANTOS, 2015, p 1184).

Os principais agentes das verrugas planas são HPV-3 e -10 sendo caracterizadas como lesões múltiplas, pequenas e planas, encontradas, principalmente, em mãos, braços e face de crianças e adolescentes.

A epidermodisplasia verruciforme (EV) que pode ser observada em pessoas com deficiência da resposta imunológica mediada por células, porém não é uma doença comum. Acredita-se que ocorra inibição seletiva da resposta imunológica de linfócitos T responsável por reagir à infecção pelo HPV, provavelmente por defeito na apresentação de antígenos virais na superfície dos queratinócitos.

A EV pode ser caracterizada pelo aparecimento de lesões que são parecidas com a verruga plana e máculas de coloração marrom-avermelhada na face e extremidades, a exposição à radiação solar por um longo tempo pode gerar carcinomas.

Em muitos tipos de HPV já foram detectados na EV, sendo os HPV-3 e -10 encontrados com maior frequência nas lesões semelhantes às da verruga plana, e os HPV-5 e 8 no carcinoma de células escamosas (ROMANOS, SANTOS, 2015, p 1184).

4.6.2 PAPILOMATOSE RESPIRATORIA RECORRENTE

Os HPV-6 e -11, 16 e 18 são os responsáveis por levar as papilomatose respiratória, sendo os 16 e 18 de alto risco, portanto podem contém um potencial maligno, porém e muito raro o acontecimento dessa transformação.

O papiloma laríngeo e uma das manifestações clínicas que contem características das lesões únicas e múltiplas e de aspectos verrucoso que podem surgir afetando a boca, o nariz, a faringe e dentro dela as pregas vocais e epiglote são os mais afetados, o esôfago e toda a árvore traqueobrônquica, sendo importante quando se trata de papilomatose respiratórias recorrentes, que podem levar a quadros de dispneia e disfonia progressivas, podendo desencadear insuficiência respiratória por mecanismo de obstrução das vias respiratórias e até mesmo morte (ROMANOS, SANTOS, 2015, p 1184).

Os papilomas podem surgir em jovens que podem ser transmitidos, através da via transplacentária da mãe que esteja com a infecção latente ou ativa, sendo mais comum a infecção em bebês recém nascidos de parto normal. Pode ser adquirido no início da idade adulta, onde pode ser contraído através da via sexual, principalmente por via orogenital, pelo fato de que os condilomas e a papilomatose laríngea estão assoados ao mesmo tipo.

Esse HPV resulta na estimulam a proliferação de papilomas nas vias respiratórias, preferencialmente na laringe. A progressão dos papilomas é lenta, gerando uma sintomatologia progressiva de dificuldade respiratória, disfonia e tosse persistente. A área de transição de epitélios cuboide e cilíndrico na laringe e na cérvix uterina podem favorecer a ocorrência do HPV neste local, e a semelhança entre essas regiões parece favorecer, preferencialmente, a infecção do epitélio da laringe sobre o epitélio bucal (ROMANOS, SANTOS, 2015, p 1185).

4.6.3 PAPILOMA ORAL

Esta infecção pode ocorrer ao entrar em contato com o tipo 6, 11 e 16, porém é mais comum que ocorra com os tipos 13 e 32, sendo de fácil aparecimento em na américa do sul e central. A doença pode não conter sintomas, como também pode haver associação de lesões únicas e múltiplas na cavidade oral.

4.6.4 PAPILOMA CONJUTIVAL

Não é um papiloma comum de se ocorrer, por ter uma baixa expressão, sendo classificado com baixo grau de infecção. Os tipos de HPV responsáveis são 6 e 11.

4.6.5 VERRUGAS ANOGENITAIS

A infecção genital pode permanecer latente, pode se assintomático, ter sua manifestação na forma de verrugas ou condilomas, que podem ocorrer na vulva, meato uretral, pênis, períneo, ânus, colo uterino e vagina. O condiloma pode ter formas múltiplas, lesões granulares e verrucosas, da cor da pele, acinzentadas, vermelhas ou hiper pigmentadas. As lesões maiores têm uma forma de couve-flor, e as pequenas podem ter a forma de pápula, placa ou podem ser filiformes. Pode ocorrer como lesão única, porém mais frequentemente na forma de lesões múltiplas. Apresentam como uma estrutura ramificada, coberta por epitélio escamoso estratificado sobre um estroma conjuntivo.

O epitélio pode apresentar hiperqueratose, paraceratose, acantose e atipia das células superficiais com coilocitose que se trata de uma atipia nuclear com vacuolização perinuclear, típica de lesões pelo (HPV). No homem, as lesões são mais comumente encontradas no pênis e no ânus e, na mulher, no períneo e no ânus. As infecções que afetam o trato genital são classificadas de acordo com a sua capacidade de gerar alterações que seja malignas em HPV de baixo risco, sendo os, mas, frequente, os tipos 6 e 11, e menos frequente os tipos (26, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 62, 66), de risco moderado (33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 68) e HPV de alto risco (16, 18, 31, 45).

Os tipos de HPV 16 e 18 tendem a ser os mais encontrados em 90 % dos casos de câncer cérvix, sendo encontrada o DNA do HPV dos mesmos (ROMANOS, SANTOS, 2015, p 1187).

5. DIAGNOSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico do HPV pode ser feito de forma clínica, através das manifestações clínicas das verrugas que podem ser vistas a olho nu e laboratorial que podem ser específicos que são utilizadas principalmente, no diagnóstico da infecção anogenital e não-específicos que podem revelar a presença de alteração celular, indicando a presença do vírus no organismo. Os testes citopatológicas e histopatológicas, são utilizados não só na triagem mais também para o acompanhamento dos pacientes com a infecção comprovada pelo HPV. No

entanto, a infecção pode ocorrer sem alteração na Citopatologia, então neste caso são usados teste específicos e inespecíficos. (ROMANOS, SANTOS, 2015, p 1188).

Os testes que geralmente podem ser utilizados para o diagnóstico de infecção pelo HPV podem-se citar colposcopia, Citopatologia e Histopatologia, e, entre os específicos, microscopia eletrônica, imunocitoquímica e testes para detecção do ácido nucleico viral celular (ROMANOS, SANTOS, 2015, p 1188).

É citado e previamente explicados e no decorrer do texto, os principais exames laboratoriais que podem ser realizados para o diagnóstico.

5.1 COLPOSCOPIA

A colposcopia é usada na detecção de lesões subclínicas. Nesse exame, são utilizadas substâncias para que tornem essas lesões visíveis. O ácido acético a 5% é aplicado nas regiões suspeitas durante 3 a 5 min leva ao aparecimento de lesões aceto-brancas, enquanto a aplicação de uma solução aquosa de azul de toluidina a 1%, durante um minuto, seguida da descoloração com ácido acético a 2%, levando ao aparecimento de áreas coradas em azul (ROMANOS, SANTOS, 2015, p 1188).

5.2 CITOPATOLOGIA

Os exames citopatológicos pode identificar as alterações benignas que possuem uma gravidade maior, no diagnóstico citológico de esfregaço cervicovaginal com HPV são observadas alterações como presença de coilócitos, disqueratose e anomalias nucleares (DALLA, 2016, p 140).

Os coilócitos são células encontradas na camada superficial ou intermediária do epitélio, que podem ou não ter seu volume aumentado, contém um halo perinuclear claro e de tamanho variável, com 1 ou mais núcleos hiper cromáticos. Papanicolaou classificou as células que eram observadas.

A classe I indicava ausência de células atípicas ou anormais; II, citologia atípica, mas sem evidência de malignidade; III, citologia sugestiva, mas não conclusiva, de malignidade; IV, citologia fortemente sugestiva de malignidade; e V, citologia conclusiva de malignidade (ROMANOS, SANTOS, 2015, p 1190).

No sistema de Bethesda as anormalidades citológicas podem ser separadas em classes de lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL), correspondendo às anormalidades

citológicas brandas, e lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL), incluindo as anormalidades mais graves.

5.3 HISTOPATOLOGIA

A Histopatologia permite o diagnóstico das infecções, podendo mostrar até o grau da gravidade quando feito em condilomas, porém não identificar o tipo de HPV presente.

A proliferação na camada basal do epitélio delibera as displasias ou neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC). Essas lesões predisõem o potencial cancerígeno, sendo classificados de acordo com a extensão da proliferação de células basais. A proliferação em até 1/3 do epitélio e chamada displasia branda ou NIC-1; até 2/3, displasia moderada ou NIC-2; e proliferação em todo o epitélio, displasia grave ou carcinoma NIC-3. O rompimento da membrana basal pelas células epiteliais caracteriza o carcinoma de células escamosas invasivo (ROMANOS, SANTOS, 2015, p 1190).

5.4 MICROSCOPIA ELETRONICA

E pouco usada para diagnóstico das lesões resultantes do HPV, mesmo que sua técnica seja capaz de realizar a visualização das partículas virais intracelulares.

5.5 IMUNOCITOQUIMICA

O exame realizado consiste na procura de antígenos nas esfregações celulares, onde são colocados anticorpos que se ligam com as proteínas comum do HPV, podendo ser conjugado de peroxidase ou substâncias que sejam fluorescentes, porém dispõe de uma sensibilidade limitada que varia de acordo com o tipo da lesão utilizada.

5.6 TESTES PARA DETECÇÃO DO ACIDO NUCLEICO VIRAL

Além de detectar a infecção, esses testes são mais sensíveis para determinar o tipo de HPV envolvido, dependendo do método empregado. Podem ser empregadas as técnicas de *dot* ou *slot blotting*, *Southern blotting*, hibridização *in situ* clássica ou sobre filtro e reação em cadeia da polimerase (PCR), com sondas marcadas com radioisótopos ou biotiniladas.

A técnica de *dot* ou *slot blotting* pode ser usada tanto para a detecção do DNA quanto do RNAm viral. Por essa técnica, várias alíquotas da amostra podem ser examinadas e tipadas, empregando sondas tipo-específicas diferentes.

O *Southern blotting* consiste em uma técnica de hibridização em fase sólida. Essa técnica consome mais tempo, mas devido a sua sensibilidade e especificidade, foi durante

muito tempo a técnica de diagnóstico de referência, por permitir diferenciar o DNA integrado, do episomal, assim como detectar deleção no DNA, infecção dupla, e a identificação de novos tipos de HPV.

A hibridização *in situ* sobre filtro consiste na captura de células em suspensão por meio de filtração seguida de desnaturação e detecção do ácido nucleico.

Nessa técnica, são empregadas sondas radioativas para aumentar a sensibilidade. A hibridização *in situ* clássica também tem sido bastante empregada para a detecção de vírus em tecidos congelados ou parafinados e esfregaços fixados em lâmina. Apesar da sensibilidade não ser alta, essa técnica permite determinar o tipo de HPV, além de revelar a localização do genoma viral em uma determinada camada da epiderme ou do tumor.

Considerada a técnica mais sensível, a PCR permite a detecção de pequeno número de cópias do ácido nucleico genômico, além da tipagem empregando primers específicos para cada tipo de HPV. celular (ROMANOS, SANTOS, 2015, p 1191).

6. PREVENÇÃO, CONTROLE E TRATAMENTO E VACINA

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), órgão do Ministério da Saúde, autorizou a comercialização de 2 vacinas contra o HPV no Brasil. A vacina Gardasil®, que foi desenvolvida pelos laboratórios da Merck Sharp & Dohme. Esta vacina é feita com proteínas virais responsáveis por 90% das verrugas genitais, dos tipos, que causam 70% dos cânceres cervicais, é utilizada na prevenção da displasia cervical de alto grau cervical ou vulvar, cancro do colo do útero e condiloma resultante dessas infecções. A também a vacina confeccionada pela empresa farmacêutica GlaxoSmithKline, a vacina Cervarix®, que contém apenas as proteínas dos tipos 16 e 18.

São recomendadas 3 doses de vacina ao longo de 6 meses: Gardasil® 2 e 6 meses, Cervarix® 1 e 6 meses, tendo uma proteção de até 5 anos.

A Anvisa aprovou a aplicação da vacina em mulheres e homens de 9 a 26 anos, sendo incorporada ao calendário nacional de imunização do Sistema Único de Saúde (SUS) em 2014, para meninas de 11 a 13 anos de idade, em 3 doses.

O Ministério da Saúde (MS) passou a aplicar a vacina chamada quadrivalente que é responsável por conferir a proteção a 4 tipos de HPV que possam gerar desde neoplasias a apenas condilomas, esses tipos os baixos risco 6 e 1 e de alto risco 16 e 18, essa vacina mostrou ter uma grande taxa de imunização preventiva, não tendo assim, utilizada no

tratamento da infecção que causem neoplasias, sendo indispensável o exame preventivo do Papanicolau (ROMANO, SANTOS, 2015, p 1194).

Não é conhecido nenhum método que ajude no controle especificamente das infecções, sendo recomendado os cuidados básicos como o uso de preservativos durante as relações sexuais e, para os pacientes com epidermodisplasia verruciforme e imuno deficientes ou imunocomprometidos apresentando lesões cutâneas, o cuidado com exposição à luz solar.

Para a realização do tratamento, pode ser ter a remoção das verrugas por meio de agente físicos como crioterapia e eletrocauterização além de excisão com alça diamétrica e laser e por agente químicos como ácido tricloroacético e a podofilina (ROMANO, SANTOS, 2015, p 1195).

O ácido tricloroacético é aplicado nas lesões em quantidade, até que elas ganhem um aspecto branco e seco. É mais indicado para ser usado nas verrugas externas de ambos os sexos quando, não há a queratinização delas e nas lesões mucosas: vaginal e cervical, não tendo contra indicação para uso durante a gravidez. Tem uma suscetibilidade de 80% baixando a taxa de recorrência de 30 a 60% com o uso tópico do ácido. (ROMANO, SANTOS, 2015, p 1195).

A podofilina, um agente citotóxico feito com uma mistura de resinas extraídas da planta *Podophyllum peltatum*, contendo a ação cáustica, ceratolítica, escarótica e antimitótica, porém não é muito utilizado. Sua concentração pode variar de 10 a 25%, é usado em veículo alcoólico ou tintura de Benjoim.

Por conta da ação lesiva na pele, deve ser protegido a área saudável da pele com o auxílio da vaselina e não é indicado para áreas mucosas, deve ser aplicado por um profissional, sendo aplicado até 2 vezes na semana e lavando o local da aplicação de 4 a 6 horas depois. Pode causar efeito neuro tóxicos e nefrotóxicos em dosagens grandes e contra indicado para gestante, pois leva ao risco de abortos morte fetal e nascimento prematuro (ROMANO, SANTOS, 2015, p 1196).

Substâncias imunomoduladoras têm sido utilizada no tratamento de lesões virais, as causadas pelo HPV. Entre essas substâncias pode ser citado o imiquimod, usado no tratamento de condiloma anal. Seu mecanismo de ação não é claro, porém sabe-se que é capaz de estimular a produção endógena de interferon- α e outras citocinas, como IL-12 e TNF- α , apresentando atividade antiviral e antitumoral. Pode ser auto aplicado na forma de creme a 5% diretamente sobre as lesões da pele, da vulva ou do pênis. Tem uma taxa de 50% da

regressão das lesões em pacientes imunocompetentes e 25% nos pacientes imunodeprimidos. (ROMANO, SANTOS, 2015, p 1196).

O uso do interferon- α é recomendado para tratamento sistêmico intralesional que pode haver rações colaterais e tópico também tem sido recomendado para o tratamento sistêmico, intralesional e pelo uso tópico nas verrugas cutâneas podem ser tratadas com auxílio de fitoterápicos que são a base de extrato alcoólico de planta *Thuja occidentalis*.

A retrocesso das lesões não tratadas também ocorre e está associada, principalmente, à resposta imunológica celular do hospedeiro celular. Quando se trata de carcinoma cervical, indicado a remoção cirúrgica acompanhada de quimioterapia e/ou radioterapia. (ROMANO, SANTOS, 2015, p 1196).

As vacinas podem ser divididas em duas abordagens: vacinas profiláticas, que previnem a infecção pelo HPV e doenças relacionadas, e vacinas terapêuticas, que causam regressão de lesões pré-cancerosas e remissão do cancer invasivo. As vacinas profiláticas contra o HPV consistem na proteína do capsídeo do HPV, que, quando expressa em sistemas recombinantes, se propaga em partículas semelhantes a vírus (VLPs) e induz uma forte resposta humoral com anticorpos neutralizantes.

A eficácia das vacinas construídas com as proteínas E6 e E7 foi estudada em modelos animais. A injeção intramuscular de VLP induz uma resposta imune adaptativa eficaz para células T e B que podem neutralizar infecções naturais subsequentes. A vacina HPV 16 L1 VLP determinou alto nível de proteção contra a infecção persistente pelo HPV 16 e preveniu a ocorrência de NIC por pelo menos 3,5 anos após a imunização, e a vacina bivalente apresentou a mesma eficácia entre 4 e 5 anos. (DINIZ,2009, N.3, V.1)

A vacina bivalente é responsável por imunizar contra os HPV 16 e 18, e a quadrivalente, contra os tipos 6, 11, 16 e 18. Com essas vacinas pode se obter uma redução significativa nas incidências da infecção persistentes ocorridas por conta do HPV, mostrando eficácia de 91,6% contra infecção incidental e 100% contra as persistentes pelos HPV 16/18 com a vacina bivalente. Durante a pesquisa da vacina, também se observou uma alta proteção contra HPV 45 e o 31 que podem causar carcinomas, já com a vacina quadrivalente mostrou uma eficácia de 100% contra os tipos oncogênicos, principalmente, os 16 e o 18, além dos tipos não oncogênicos.

A vacina quadrivalente que protege contra os tipos oncogênicos e não oncogênicos mais comuns, também conferiu 100% de eficiência para prevenir doenças associadas aos tipos

virais 16 e 18, sugerindo que a vacinação em massa diminuirá o ônus provocado pelas doenças associadas ao HPV (DINIZ,2009, N.3, V.1).

As vacinas terapêuticas são capazes de estimular a imunidade celular específica para auxiliar na regressão de lesões estabelecidas e na regressão de malignidades. As vacinas terapêuticas utilizadas são vacinas baseadas em vetores, vacinas tumorais e vacinas baseadas em peptídeos. As primeiras vacinas a usar vetores virais continham na vacina um vírus com uma poderosa capacidade de inserção de genes que facilitava a produção de muitas proteínas recombinantes. As vacinas baseadas em peptídeos foram desenvolvidas em camundongos que produziam peptídeos contendo epítomos CTL que protegiam contra tumores gerados pelo HPV-16.

Embora vacinas terapêuticas possam induzir imunidade celular e humoral, eficácia clínica consistente não foi demonstrada. Independentemente disso, parece correto que melhorias na imunidade celular e humoral devem prevenir a replicação viral em células com DNA viral integrado e prevenir a ocorrência de novas infecções por HPV. De qualquer forma, novas opções são necessárias. As proteínas E2 de muitos tipos de HPV induzem a parada do crescimento e a apoptose. A maior dificuldade é a liberação dessa proteína nas células transformadas ou infectadas pelo HPV. Uma solução possível é ligar a proteína E2 à proteína VP22 do vírus herpes simplex, que demonstrou experimentalmente induzir a apoptose.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico da infecção por HPV evoluiu significativamente, principalmente com o avanço das técnicas utilizadas na detecção e tipagem dos HPV. Este fato contribuiu para o diagnóstico precoce da infecção, minimizando ou até mesmo evitando a evolução para quadros mais graves, como neoplasias. Paralelamente, a disponibilidade de vacinas e a conscientização para o uso de preservativos (uma vez que é uma infecção sexualmente transmissível), também têm contribuído para diminuir a prevalência das infecções por HPV. Apesar de todos os avanços, tanto no diagnóstico como nas ações preventivas, a infecção pelo HPV ainda é um problema de saúde pública, uma vez que a prevalência mundial está em torno de 630 milhões de pessoas infectadas. Este fato reforça a necessidade de continuar com as ações de saúde públicas para reforçar e viabilizar o diagnóstico precoce, além de promover campanhas para incentivar ações preventivas.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

(Protologia-IMTSP/ Laboratório de Biologia Molecular), 2011. Disponível em: Acesso em: 15 set. 2022.

ALVES, B. et al. HPV e câncer cervical. **V Curso de Verão: Pesquisa em Oncologia**, 2013.

BRAGAGNOLO, A. L.; ELI, D.; HAASS, P. Papiloma vírus humano (HPV). *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, [S.I.] v. 42, n. 2, p. 91 - 96. jan., 2010. Disponível em: http://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac_42_02_03.pdf. Acesso em: 22 set. 2022

BRASIL. Papilomavírus humano (HPV) diagnóstico e tratamento. Federação BRASIL. Técnicas de PCR: Aplicações e Padronização de Reações. IPEN, [S.I.]
Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, [S.I.] (Projeto e Diretrizes), 2002. Disponível em:
<http://www.febrasgo.or.br/arquivos/diretrizes/>

BRINGHENTI, Marcia Elena Zamin; GONÇALVES, Thissiane de Lima; RODRIGUES, Yarema Bedin. HPV na gênese de lesões cérvico-uterinas: métodos diagnósticos (citopatologia-tipagem viral). **Rev.bras.anal. clin.**, p. 117-120, 2001.

CARDIAL, Márcia Fuzaro Terra et al. **Papilomavírus humano (HPV)**. *Femina*, p. 94-100, 2019. acessado em 28 de agosto.

CARIAS, Marina Garcia de Oliveira. **Papilomavirus humano (HPV): revisão de literatura do diagnóstico à era da vacina**. 2016.

CASTRO, Therezita Peixoto Patury Galvão; BUSSOLOTI FILHO, Ivo. Prevalência do papilomavírus humano (HPV) na cavidade oral e na orofaringe. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 72, p. 272-282, 2006.

CAVALCANTI, Silvia; CARESTIATO, Fernanda N. **Infecções causadas pelos papilomavírus humanos: atualização sobre aspectos virológicos, epidemiológicos e diagnóstico**. *DST j. bras. doenças sex. transm*, p. 73-79, 2006.

CHAVES, José Humberto Belmino et al. Peniscopia no rastreamento das lesões induzidas pelo papilomavirus humano. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 9, n. 1, p. 30-5, 2011.

Clifford, G. M., Tully, S., & Franceschi, S. (2017). Carcinogenicity of Human Papillomavirus (HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis from HPV Infection to Cervical Cancer. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 64(9), 1228–1235. <https://doi.org/10.1093/cid/cix135>.

DALLA LIBERA, Larisse Silva. **Avaliação da infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) em exames citopatológicos**. *Brazilian Journal of Clinical Analysis*, v. 48, n. 2, p. 138-43, 2016.

DINIZ, Guilherme Cabral. **Vírus do papiloma humano (HPV): aspectos moleculares, reação imunológica do hospedeiro e bases do desenvolvimento da vacina**. *Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais-Animais e Humanos Interdisciplinary Journal of Experimental Studies*, v. 1, n. 3, 2009.

Eileen M. Broomall, Sonya M. Reynolds & Robert M. Jacobson (2010)

Epidemiologia, Manifestações Clínicas e Recentes Avanços na Vacinação contra o Papilomavírus Humano, Pós-Graduação em Medicina, 122:2, 121-129, DOI: 10.3810/pgm.2010.03. 2129.

http://www.fea.br/Arquivos/Biotecnologia/Material%20Prof%C2%AA%20Cristina%20-%20Biologia%20Celular/Principios_da_PCR.pdf. Acesso 03 mai. 2022

LIMA, D. J. M. **Exames diagnósticos de lesões cervicais associadas ao papilomavírus humano**. 2016. 108 f. Tese (Doutorado em Enfermagem) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016. Disponível em:

<http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/61276>. Acesso em: 18 out. 2021.

MARTINS, Regina Helena Garcia et al. Papilomatose laríngea: análise morfológica pela microscopia de luz e eletrônica do HPV-6. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia** [online]. 2008, v. 74, n. 4 [Acessado 26 setembro 2022], pp. 539-543. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-72992008000400009>>. Epub 16 Out 2008. ISSN 0034-7299.

<https://doi.org/10.1590/S0034-72992008000400009>.

papilomavírus humano: revisão de literatura. *FEMINA*, [S.I.] v.40. n. 5. p. 263 - 267 Set/Out 2012. Disponível em:

http://itarget.com.br/clients/febrasgo.org.br/arquivos/revista%20femina/Femina_40_05/263.pdf. Acesso em: 16 set. 2022.

PINTO, ÁLVARO P., TULIO, SIUMARA e CRUZ, OLÍVIA RUSSO Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. *Revista da Associação Médica Brasileira* [online]. 2002, v. 48, n. 1 [Acessado 29 agosto 2022], pp. 73-78.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-42302002000100036>>. Epub 26 Ago 2002. ISSN 1806-9282. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302002000100036>.

- PINTO, Vanessa Feitosa Costa; BARBOSA, Valquíria Feitoza Costa; PAIVA, Sabrina Guimarães. Aspectos epidemiológicos e citológicos de infecções pelo papilomavírus humano (HPV) em adolescentes: uma revisão. **Rev Cient ITPAC**, v. 5, n. 4, p. 2-11, 2012.
- PONTES, Catharine de Araújo Crisóstomo. **Perfil imunocitoquímico das proteínas Ki-67 e TOPII α em pacientes com anormalidades cervicais**. 2017. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.
- Queiroz, Danielle Teixeira, Pessoa, Sarah Maria Fraxe e Sousa, Rosiléa Alves de **Infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV): incertezas e desafios**. Acta Paulista de Enfermagem [online]. 2005, v. 18, n. 2 [Acessado 28 agosto 2022], pp. 190-196. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0103-21002005000200012>>. Epub 20 Set 2007. ISSN 1982-0194. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002005000200012>.
- SANTOS, Norma Suely de O. (Norma Suely de Oliveira), 1964- **Virologia humana**/Norma Suely de Oliveira Santos, Maria Teresa Villela Romanos, Marcia Dutra Wigg. – 3. ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.
- SANTOS, Ualisson Mendes; DE SOUZA, Sandra Ely Barbosa. Papanicolaou: diagnóstico precoce ou prevenção do câncer cervical uterino? **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 37, n. 4, p. 941-941, 2013.
- SARRUF, Miriam Beatriz Jordão Moreira; DIAS, Eliane Pedra. Avaliação citopatológica da cavidade bucal em pacientes portadores de infecção genital pelo papilomavírus humano (HPV). **DST j. bras. doenças sex. transm**, p. 4-18, 1997.
- SILVA, Diego Salvador Muniz da et al. Rastreamento do câncer do colo do útero no Estado do Maranhão, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, p. 1163-1170, 2014.
- SOUSA, Junior Araujo; RODRIGUES, Aline Ferreira. Papilomavírus humano: prevenção e diagnóstico. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 5, n. 4, p. 197-202, 2015.
- TANAKA, Érika Zambrano et al. Avaliação do conhecimento de alguns aspectos da infecção pelo papilomavirus (HPV) entre gestantes portadoras do HPV. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v. 14, n. 2, p. 9-19, 2010.
- UGALDE, Luís Felipe Bortolotto. Associação da positividade de HPV e proteína P16 em amostras de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. 2021.
- VIANNA, Leonora Maciel de Souza. **Citologia e infecção pelo HPV em orofaringe de pacientes HIV-positivo**. 2015. 103 f., il. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) —Universidade de Brasília, Brasília, 2015. Acessado em 26 de setembro 2022.
- VIDAL, F. C. B. et al. Análise crítica dos métodos moleculares para detecção do papilomavírus humano: revisão de literatura. **FEMINA**, [S.I.] v.40. n. 5. p. 263 - 267 Set/Out 2012. Disponível em: http://itarget.com.br/clients/febrasgo.org.br/arquivos/revista%20femina/Femina_40_05/263.pdf. Acesso em: 16 mai. 2022

VIDAL, F. C. B. et al. Análise crítica dos métodos moleculares para detecção do
do
Yang, Andrew et al. “Perspectives for therapeutic HPV vaccine development.” *Journal of biomedical science* vol. 23,1 75. 4 nov. 2016, doi:10.1186/s12929-016-0293-9.