

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO – UNISAGRADO

MARINA MOLINA

HPV: ASPECTOS DA IMUNIDADE TUMORAL CONTRA O CÂNCER DE COLO DE
ÚTERO

BAURU

2022

MARINA MOLINA

HPV: ASPECTOS DA IMUNIDADE TUMORAL CONTRA O CÂNCER DE COLO DE
ÚTERO

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
Garlet Trombone

BAURU

2022

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

M722h	<p>Molina, Marina</p> <p>HPV: aspectos da imunidade tumoral contra o câncer de colo de útero / Marina Molina. -- 2022. 31f. : il.</p> <p>Orientadora: Prof.^a Dra. Ana Paula Favaro Garlet Trombone</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP</p> <p>1. HPV. 2. Câncer de Colo de Útero. 3. Imunidade Tumoral. 4. oncogenicidade. I. Trombone, Ana Paula Favaro Garlet. II. Título.</p>
-------	---

MARINA MOLINA

HPV: ASPECTOS DA IMUNIDADE TUMORAL CONTRA CÂNCER DE COLO DE
ÚTERO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como parte dos requisitos para obtenção do
título de bacharel em 2022 - Centro
Universitário Sagrado Coração.

Aprovado em: ___/___/____.

Banca examinadora:

Prof.^a Dra. Ana Paula Favaro Garlet Trombone (Orientadora)
Centro Universitário Sagrado Coração

Prof.^a Dra. Andrea Mendes Figueiredo
Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico este trabalho, com carinho, aos meus pais e a todos os professores que contribuíram para que eu chegasse até aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, principalmente, aos meus pais por todo o apoio e empenho ao me proporcionar a oportunidade de estudar, pelo amor, pelo cuidado e por serem os maiores exemplos de caráter que eu poderia ter. Obrigada por me impulsionarem a conquistar meus sonhos e por me mostrarem que o estudo é o caminho mais valioso. Sem vocês eu não seria nada.

Agradeço a Deus pela minha trajetória, por me sustentar todos os dias e por permitir que eu trilhasse um caminho iluminado.

Agradeço aos meus irmãos pela relação de companheirismo e por sempre acreditarem no meu potencial. Agradeço à minha avó Maria por ser exemplo de luz e sabedoria e à minha avó Júlia por cuidar de mim mesmo em outro plano.

Agradeço aos meus amigos, familiares e pessoas queridas que forneceram palavras de incentivo. Agradeço ao meu namorado Gabriel Stevanato Dias por me impulsionar, acreditar em mim e cuidar da nossa relação com tanto zelo e amor. Obrigada por tanto.

Agradeço à minha amiga e companheira diária Ingrid Gallerani Servato pela amizade e confiança, por dividir a rotina, as alegrias e as angústias comigo. Obrigada por me encorajar e fornecer suporte no decorrer da vida acadêmica, e fora dela.

Agradeço às minhas colegas do Centro de Saúde II pelo ambiente maravilhoso de trabalho, pelo apoio inenarrável e por nunca duvidarem da minha capacidade. Com vocês, pude aprender muito além de ensinamentos teóricos e dividir experiências únicas.

Agradeço também aos meus amigos que estiveram comigo durante esses quatro anos e dividiram desde os momentos de tensão até as risadas mais leves. Não existem palavras que discorram a falta que eu vou sentir.

Agradeço ao Centro Universitário Sagrado Coração e ao corpo docente pelo estímulo a pesquisa e ao saber. Especialmente, à coordenadora do curso e banca avaliadora do meu trabalho, Andrea Mendes Figueiredo pela excelência em guiar nossos passos e sempre estar disposta a fornecer um ombro amigo.

Por fim, agradeço a minha orientadora Ana Paula Favaro Garlet Trombone por ser o meu maior exemplo como profissional, por acreditar na ciência e exercer com maestria o dom de ensinar. Minha admiração e respeito são infindáveis por tudo que a senhora representa. Meu muito obrigada por me acompanhar nessa jornada.

RESUMO

O Papiloma Vírus Humano (HPV) pertence a uma classe de vírus capaz de adentrar o epitélio cervical, gerando infecções e possíveis lesões, como verrugas ou câncer de colo de útero. A inoculação viral ocorre por meio de microtraumas na região durante relações sexuais desprotegidas com parceiro já contaminado. O câncer de colo de útero é o segundo tumor mais recorrente entre as mulheres, atrás apenas do câncer de mama. Na grande maioria das vezes, a infecção se resolve espontaneamente sem necessidade de tratamento. Entretanto, quando o vírus é capaz de driblar os mecanismos de defesa da reposta imune do hospedeiro, pode ocorrer o desenvolvimento de lesões benignas, como lesão intraepitelial de baixo grau, até lesões malignas, como câncer cervical. Alguns fatores são determinantes para o curso da doença como a oncogenicidade do sorotipo viral, imunossupressão do indivíduo, uso de anticoncepcionais, tabagismo, idade, entre outros. O objetivo dessa pesquisa é realizar uma revisão de literatura em torno dos aspectos imunológicos do desenvolvimento do câncer de colo de útero a partir da infecção pelo HPV. Para esse estudo, foi realizado um levantamento de dados em plataformas científicas como Google acadêmico, Scielo e PubMed, além da pesquisa em livros, sendo analisadas 21 referências ao todo. Concluiu-se que a infecção exclusiva pelo HPV não é fator determinante para o desenvolvimento do câncer de colo de útero. O sistema imunológico proporciona mecanismos como ativação de células dendríticas, células NK e linfócitos T, além da produção de citocinas, que agem contra o vírus a fim de cessar a inflamação. Para evitar o desenvolvimento de possíveis lesões, é de extrema importância a realização de exames preventivos, como o Papanicolau, que analisa células esfoliadas do colo do útero e identifica quaisquer alterações presentes, reduzindo a incidência do câncer e de sua morbimortalidade. Como prevenção, há a vacinação contra o HPV disponível no sistema público de saúde que protege contra os sorotipos 6, 11, 16 e 18.

Palavras-chave: HPV; câncer de colo de útero; imunidade tumoral; oncogenicidade.

ABSTRACT

The Human Papilloma Virus (HPV) belongs to a class of viruses capable of penetrating the cervical epithelium, causing infections and possible lesions, such as warts or cervical cancer. Viral inoculation occurs through microtraumas in the region during unprotected sexual intercourse with an already infected partner. Cervical cancer is the second most recurrent tumor among women, behind only breast cancer. In most cases, the infection resolves spontaneously without the need for treatment. However, when the virus is able to circumvent the defense mechanisms of the host's immune response, the development of benign lesions, such as a low-grade intraepithelial lesion, to malignant lesions, such as cervical cancer. Some factors are decisive for the course of the disease, such as the oncogenicity of the viral serotype, immunosuppression of the individual, use of contraceptives, smoking, age, among others. The objective of this research is to carry out a literature review around the immunological aspects of the development of cervical cancer from HPV infection. For this study, a survey of data was carried out on scientific platforms such as Scholar Google, Scielo and PubMed, in addition to research in books, with a total of 21 references being analyzed. It was concluded that exclusive HPV infection is not a determining factor for the development of cervical cancer. The immune system provides mechanisms such as activation of dendritic cells, NK cells and T lymphocytes, in addition to the production of cytokines, which act against the virus in order to stop inflammation. To avoid the development of possible lesions, it is extremely important to carry out preventive exams, such as the Papanicolaou, which analyzes exfoliated cells from the cervix and identifies any alterations present, reducing the incidence of cancer and its morbidity and mortality. As prevention, there is vaccination against HPV available in the public health system that protects against serotypes 6, 11, 16 and 18.

Keywords: HPV; cervical cancer; tumor immunity; oncogenicity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 - Alterações do epitélio cervical a partir da infecção pelo HPV 19
- Figura 2 - Alteração celulares acarretadas pela ação das oncoproteínas E6 e E7 do HPV 21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
APCs	Células apresentadora de antígenos
CCU	Câncer de colo de útero
CTL	Linfócitos T citotóxicos
DAMPs	Padrões Moleculares Associados a Danos
DC	Células dendríticas
HPV	Papiloma Vírus Humano
IFN	Interferon
IL-12	Interleucina 12
LC	Células de Langerhans
NIC I	Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau
NIC II	Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau
NIC III	Carcinoma <i>in situ</i>
NK	Células natural killer
PAMPs	Padrões Moleculares Associados à Patógenos
PNI	Programa Nacional de Imunizações
pRb	Retinoblastoma
PRRs	Receptores de reconhecimento de padrões
TAMs	Macrófagos associados a tumores
Th1	Linfócitos T auxiliares do tipo 1
TLR	Receptores Toll-Like
Treg	Células T reguladoras
VLP	Vírus-like particles

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVO	14
3	METODOLOGIA	15
4	DESENVOLVIMENTO	16
4.1	Estrutura viral	16
4.2	Patogênese viral	16
4.3	Exames de rastreio	25
4.4	Vacinas e Imunização	26
5	CONCLUSÃO	28
	REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

O Papiloma Vírus Humano (HPV) é um importante grupo de vírus que infectam os epitélios cutâneo e mucoso. É capaz de provocar doenças associadas a altos índices de morbidade e mortalidade, incluindo lesões benignas ou cânceres (NUNES *et al.*, 2018). Há mais de cem tipos de HPV, sendo que 40 podem infectar o trato ano-genital, e são classificados como baixo ou alto risco oncogênico (LIBERA *et al.*, 2016). No mínimo 13 tipos de HPV são considerados oncogênicos, apresentando maior risco de infecções persistentes (BRASIL, 2022). As lesões neoplásicas do trato ano-genital estão frequentemente associadas aos HPVs tipicamente carcinogênicos ou de alto risco oncogênico. Em alguns casos, também podem ocasionalmente estar relacionados aos HPVs benignos ou de baixo risco (LIMBERGER *et al.*, 2012). O HPV é capaz de gerar diferentes lesões bem como berrugas comuns e a verruga genital, também denominada condilomatose (PINHEIRO *et al.*, 2014).

A maioria das infecções por HPV são eliminadas naturalmente, porém a persistência de infecções causadas por sorotipos de alto risco são o principal fator para o desenvolvimento de lesões cervicais de alto nível ou câncer cervical. Quando persistente, o HPV adquire mecanismos para evadir do sistema imunológico do hospedeiro. Junto com o potencial oncogênico, a persistência se torna o primeiro passo para o câncer (NUNES *et al.*, 2018).

A inoculação do HPV ocorre pela relação sexual com pessoas infectadas, por meio de microtraumas nas células basais do hospedeiro. O vírus se mantém nas células epiteliais, sem causar maiores danos, enganando o sistema imunológico e permanecendo fora do alcance de monócitos, macrófagos e células dendríticas. Dessa forma, há desenvolvimento de uma replicação viral mínima, sem ativar processos de inflamação, o que promove um reconhecimento tardio do HPV (DINIZ, 2009).

O risco e a sintomatologia da infecção pelo HPV são distintos entre os gêneros, nos quais homens são geralmente assintomáticos, e as mulheres podem desenvolver inflamações no trato reprodutivo. Ainda que a maioria das infecções siga um curso benigno e se resolva espontaneamente, a infecção persistente, por certos sorotipos de HPV, está associada com o desenvolvimento de cânceres. Dentre estes, incluem-se os de cérvix, vagina, vulva, pênis, cavidade oral, pescoço, cabeça e região anal (LIMBERGER *et al.*, 2012).

O câncer de colo de útero (CCU), também chamado de câncer cervical, é uma importante questão de saúde pública, sendo causa de morte para inúmeras mulheres todos os anos. Esse câncer é causado, majoritariamente, por infecção persistente pelo HPV, transmitido

sexualmente, sendo esta infecção responsável por cerca de 70% dos cânceres cervicais (LOPES; RIBEIRO, 2019). A maioria das mulheres sexualmente ativas foi infectada com HPV em algum momento da vida e, comumente, a infecção é cessada em poucos meses. Entretanto, uma parcela dessas mulheres desenvolve uma infecção persistente que as coloca em risco para manifestar câncer cervical (USYK *et al.*, 2020).

O câncer de colo de útero associado ao HPV surge com maior frequência em indivíduos imunossuprimidos, como pacientes transplantados que fazem terapia imunossupressora ou pacientes com AIDS (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

O rastreamento do câncer de colo de útero é feito pelo exame citopatológico (Papanicolau) convencional ou em base líquida e deve ser realizado de 3 em 3 anos, após 2 exames anuais normais, em mulheres entre 25 e 64 anos que iniciaram atividade sexual (FUNDAÇÃO DO CÂNCER, 2022).

Estima-se que 42,2% das mulheres em países não desenvolvidos apresentam HPV, enquanto nos países desenvolvidos a taxa chega a 22,6%, além de dados que apontam que há ocorrência de 700 mil novos casos por ano (OSIS; DUARTE; SOUSA, 2014).

Estudos mostram que a infecção viral acomete principalmente a população feminina na faixa dos 25 anos, e, após essa idade, segue um padrão de linearidade. É o segundo tumor mais frequente na população feminina, atrás apenas do câncer de mama, e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil (LIMBERGER *et al.*, 2012).

O trabalho visa estudar e unir conhecimento acerca do câncer de colo de útero, em decorrência da sua relevância na saúde feminina e o impacto social causado, ampliando pontos importantes sobre a resposta imunológica dessa patologia.

2 OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o Papiloma Vírus Humano (HPV), com ênfase na relação entre o HPV e câncer de colo de útero e os aspectos imunológicos envolvidos na resposta imune tumoral.

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 PubMed (United States National Library of Medicine), SciELO (Scientific Eletronic Library Online) e Google Acadêmico (Scholar Google), utilizando os seguintes descritores: HPV, immunology HPV, infecção HPV, imunologia tumoral HPV, estatísticas HPV, entre outros.

A pesquisa bibliográfica considerou artigos científicos publicados em inglês e português, 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 20 artigos e 1 livro, totalizando 21 referências.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Estrutura viral

Papiloma Vírus são membros da família Papovavirida e infectam o epitélio de alguns animais, dentre eles, répteis, pássaros e mamíferos, como seres humanos. Dentre todos os tipos de Papiloma Vírus que acometem o ser humano, cerca de 50 que acometem a mucosa genital já foram identificados e sequenciados. O vírus mede aproximadamente 55nm de diâmetro e é não envelopado (NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010).

Apresentam formato icosaédrico, DNA de fita circular dupla com 8000 pares de base. Os genes são nomeados como E (do inglês Early) ou L (do inglês Late) de acordo com o estágio de diferenciação, na qual são expressos E1 a E8 ao início, e L1 e L2 durante os estágios finais da diferenciação. As proteínas iniciais (E) apresentam baixos níveis de expressão e são responsáveis pela manutenção do genoma e proliferação celular (LIMBERGER *et al.*, 2012).

Os papilomavírus codificam duas proteínas estruturais do capsídeo: a L1 e a L2 (LIMBERGER *et al.*, 2012). O genoma desse vírus é caracterizado por três regiões: uma região distal, contendo os genes L1 e L2 responsáveis pela formação das cápsulas das proteínas virais; uma região proximal que codifica as proteínas da replicação viral e da transcrição, denominadas E1 e E2, e dos genes que se transformam em E6, E7 e E5; por ultimo, há a região de controle vinculada a locais que agem nos fatores de transcrição (NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010).

O genoma é uma molécula com DNA duplo e que pode ser encontrado no núcleo das células infectadas do colo uterino. Em algumas lesões de baixo grau e, na maioria das lesões de alto grau e do câncer cervical, genomas do HPV são encontrados integrados aos cromossomos, sendo essa interação o ponto central da transformação celular oncogênica (NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010).

A integração do DNA viral aos cromossomos desregula a expressão do E6 e E7, que interagem com genes supressores tumorais. Esse processo prejudica a função do gene onco-supressor, com reparação do DNA, diminuição de apoptose e eventual morte celular. As mutações cromossômicas causam modificações que permitem a indução da carcinogênese cervical (NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010).

4.2 Patogênese viral

O HPV apresenta mais de 150 sorotipos e são agrupados de acordo com sua associação com câncer cervical ou lesões pré-cancerosas e sua sequência genômica. Os sorotipos de baixo risco são encontrados principalmente em verrugas genitais, enquanto HPVs de alto risco costumam estar associados com câncer cervical e lesões pré-cancerosas. Dos 15 sorotipos de risco elevado, especificamente o 16 e o 18 representam cerca de 70% dos casos de câncer de colo de útero e cânceres cervicais (LIMBERGER *et al.*, 2012).

O HPV tipo 16 é o mais prevalente nas infecções do trato genital, o mais comumente detectado em carcinomas cervicais invasores e o mais persistente, com duração de 12 meses ou mais. Portanto, mulheres com HPV dos tipos 16 e 18 tem maior risco de desenvolver câncer cervical, quando comparado aos outros (NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010). Já os HPV 6 e 11 são encontrados em 90% dos condilomas genitais e papilomas laríngeos (BRASIL, 2022).

A transmissão do vírus acontece por contato direto com a pele ou com a mucosa infectada. A principal forma de contágio é a via sexual, entretanto também há transmissão durante o parto. A infecção pelo HPV é um fator necessário, mas não suficiente para o desenvolvimento do câncer cervical uterino (BRASIL, 2022).

A resposta imune sistêmica e local na região é importante para a eliminação e o controle da infecção, definindo se a mesma será persistente ou passageira. Além disso, alguns fatores influenciam o desenvolvimento de câncer, como fumo, uso de anticoncepcionais hormonais, alelos reguladores imunológicos do hospedeiro (como antígeno leucocitário humano), a microbiota (USYK *et al.*, 2020), co-infecção pelo HIV, idade prematura de início da vida sexual e multiplicidade de parceiros (PINHEIRO *et al.*, 2014).

A microbiota cérvico-vaginal pode apresentar características específicas que são associadas a doenças ginecológicas e reprodutivas. Normalmente é associada a tipos de estado da comunidade, definidos pela presença dominante de bactérias da espécie *Lactobacillus*. Mudanças nessa colonização têm apresentado resultados prejudiciais a saúde, inclusive na prevalência de infecções pelo HPV e ocorrência de alterações cervicais. (USYK *et al.*, 2020).

As verrugas e lesões, popularmente conhecidas de ‘cristas de galo’, desenvolvem-se com diversos tamanhos e apresentam aspecto de couve-flor. Em mulheres, costumam aparecer no colo do útero, na vagina, vulva, região pubiana, perianal e ânus. Já nos homens, são encontradas no pênis, escroto, região pubiana, perianal e ânus. Há também incidência na boca e na garganta, em ambos os sexos (LIBERA *et al.*, 2016).

Quando essas lesões aparecem na região cervical, são classificadas de acordo com a nomenclatura citopatológica brasileira como: Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau

(NIC I), Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (NIC II), Carcinoma *in situ* (NIC III) ou Adenocarcinoma *in situ* (AIS). A lesão de baixo grau (NIC I) é caracterizada pela presença de alterações em um terço do epitélio de revestimento cervical e quase sempre apresenta efeito citopático compatível com HPV. Em lesões de alto grau (NIC II), há acometimento de mais de 50% do epitélio de revestimento do colo uterino. Carcinomas (NIC III) abrangem toda espessura epitelial e Adenocarcinomas (AIS) são semelhantes ao NIC III, porém apresentam células glandulares com alteração de forma, núcleo e tamanho (LIBERA *et al.*, 2016).

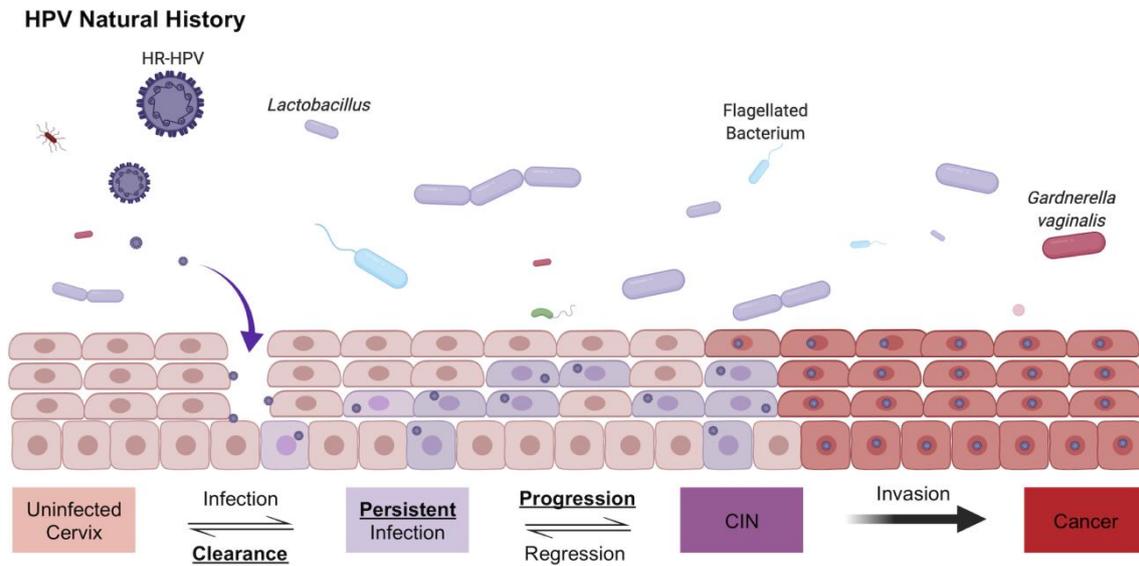
A infecção persistente pelo HPV está associada à modulação de células imunes, receptores, fatores de transcrição, citocinas, quimiocinas e outros mediadores imunológicos, tendo um papel crucial na resposta contra o vírus (NUNES *et al.*, 2018). Depois de instalada, a infecção pode estacionar, regredir, progredir ou transformar-se, dando origem às displasias e ou carcinomas. A maioria das mulheres é assintomática e a infecção regride espontaneamente, sem necessidade de tratamento (PINHEIRO *et al.*, 2014).

A história natural do câncer cervical inicia-se com a infecção do epitélio metaplásico na zona de transformação por algum tipo de HPV de alto risco oncogênico, seguido de persistência viral, progressão clonal do epitélio infectado para lesões precursoras do câncer e, por fim, invasão. Entretanto, pode ocorrer reversão dessas etapas e regressão de lesões pré-cancerosas, após eliminação viral (PINHEIRO *et al.*, 2014).

A ação de barreiras físicas é essencial na prevenção da infecção, como a presença de mucoproteínas, pH ácido e defensinas, como a HD5, que impede o vírus de entrar no queratinócito. Entretanto, o HPV pode driblar esses mecanismos e infectar as células alvo (MANZO-MERINO *et al.*, 2020).

O processo infeccioso ocorre quando há microtraumas no epitélio cervical. As células basais da epiderme proporcionam condições adequadas para o HPV se multiplicar. Os sorotipos de baixo risco ligam-se às células basais por moléculas de integrina, enquanto os sorotipos de alto risco se ligam por moléculas da superfície celular. Após invadir a célula, o HPV alcança os queratinócitos que são totalmente diferenciados da camada basal do epitélio e sintetizam seu DNA integralmente (JEE *et al.*, 2020).

Figura 1 - Alterações do epitélio cervical a partir da infecção pelo HPV



Fonte: (USYK *et al.*, 2020).

Os queratinócitos possuem a posição central na defesa contra o HPV e são as únicas células que podem receber esses genes virais. Assim que detectam a presença do DNA viral, os queratinócitos regulam a expressão de diversos mediadores pró-inflamatórios, como quimiocinas e citocinas que recrutam as células de defesa. Simultaneamente, o vírus tenta desregular essa produção atrapalhando a resposta inflamatória (JEE *et al.*, 2020).

Uma vez infectado, a primeira linha de defesa consiste na resposta imune inata que promove uma rápida inflamação. Inicia-se com recrutamento de células dendríticas (DC), células de Langerhans (LC), células natural killer (NK) e células T NK para o sítio de infecção. Todas essas células agem promovendo um processo pró-inflamatório mediado por citocinas, principalmente a interferon (IFN) tipo I que media a diferenciação de linfócitos T citotóxicos, maturação das DC, ativação das células NK, induzindo a ação da resposta imune adaptativa (MANZO-MERINO *et al.*, 2020).

O vírus penetra na célula do hospedeiro, liberando seu DNA e proporcionando replicação. Dessa forma, pode permanecer em estado latente por vários anos, sem provocar manifestações clínicas ou subclínicas no hospedeiro (LIBERA *et al.*, 2016). A persistência da infecção traduz-se na forma de infecção latente não produtiva, originando lesões que não são clinicamente aparentes. Uma situação de infecção persistente com um ou mais genótipos inicia-se com uma lesão epitelial de baixo grau, que pode progredir para lesão epitelial de alto grau, até se tornar um câncer cervical invasivo. Essa situação de progressão ocorre devido à

defasagem na liberação de citocinas pró-inflamatórias e no recrutamento das células de Langerhans (MONTEIRO, 2017).

Quando o indivíduo é infectado pelo HPV, as células do epitélio passam por maturação e multiplicação acelerada, induzidas pelas oncoproteínas do vírus (E1 a E7, L1, L2 e LCR), ocasionando um processo neoplásico benigno que, se não detectado, pode evoluir para um processo neoplásico maligno. Essa progressão pode variar de dez a vinte anos, facilitando a detecção das lesões pré-neoplásicas precocemente no exame citopatológico de Papanicolau (LIBERA *et al.*, 2016).

As evidências disponíveis sugerem que a integração do genoma viral ao cromossomo do hospedeiro é um processo chave para o desenvolvimento de malignidade. Assim que o DNA viral se liga aos receptores, as células infectadas iniciam a produção de interferon tipo 1 e outras citocinas inflamatórias que induzem o processo de transdução de moléculas como fator nuclear kappa B. Posteriormente, o DNA viral é processado pela maquinaria celular nas células T. Uma vez que o antígeno é apresentado às células T, inicia-se a cascata imunológica, mediando a produção de várias moléculas efetoras, como citocinas e quimiocinas, que agem contra o HPV de forma intracelular para eliminá-lo das células hospedeiras (JEE *et al.*, 2020).

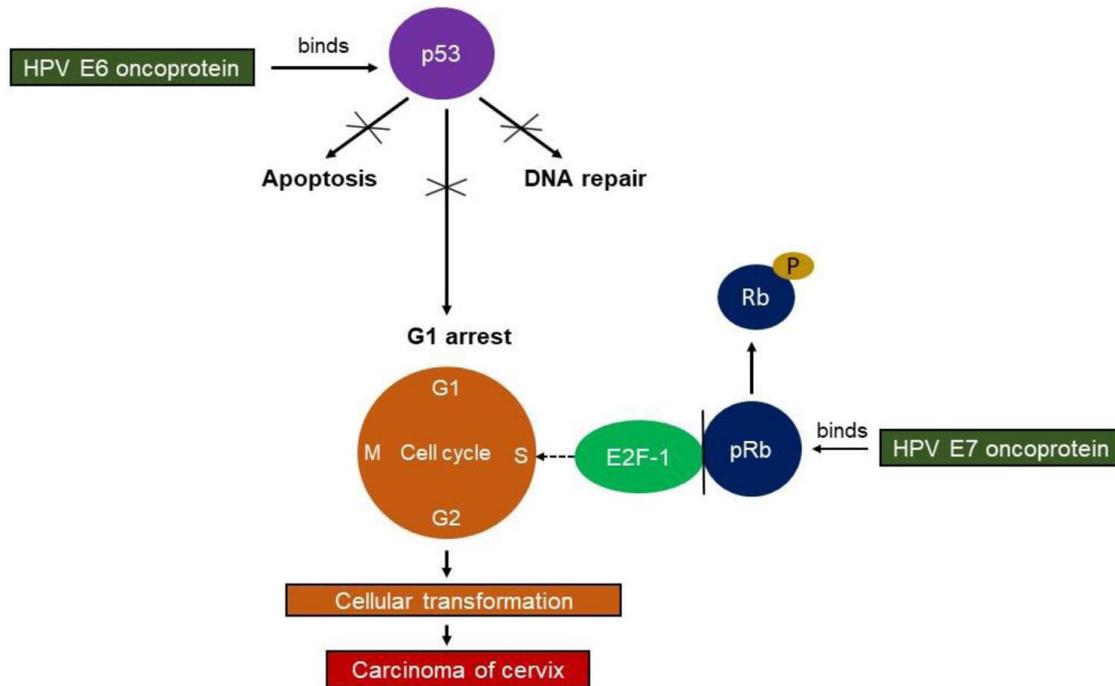
Os produtos de vírus oncogênicos funcionam como antígenos tumorais e induzem respostas de células T específicas que podem servir para erradicar tumores. Essas proteínas virais sintetizadas endogenamente podem ser processadas e apresentadas por moléculas de MHC na superfície da célula tumoral (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

A expressão da proteína E5 no início da infecção permite que o HPV ‘se esconda’ dos linfócitos T CD4+ e CD8+, ocasionando na persistência viral, replicação e acometimento nas células vizinhas (SHAMSEDDINE *et al.*, 2021).

Sabe-se que as proteínas virais E6 e E7 contribuem para o desenvolvimento de câncer cervical inativando proteínas de células supressoras tumorais, principalmente a p53 e a retinoblastoma (pRb), prolongando o ciclo celular com supressão de apoptose e provocando predisposição à transformação neoplásica (MANZO-MERINO *et al.*, 2020).

A proteína E6 do HPV é capaz de se ligar à proteína supressora tumoral p53, gerando degradação e, conseqüentemente, perda das principais funções, como parada da fase G1, apoptose e reparo do DNA celular. Em sorotipos de HPV de baixo risco, a proteína E6 produzida não tem capacidade suficiente de se ligar à p53, portanto não causa tantas conseqüências como os sorotipos de alto risco. Como resultado da inativação das proteínas p53 e pRB, ocorre instabilidade do genoma e proliferação celular ininterrupta, levando a progressão da malignidade (JEE *et al.*, 2020).

Figura 2 - Alteração celulares acarretadas pela ação das oncoproteínas E6 e E7 do HPV



Fonte: (JEE et al., 2020).

Os queratinócitos expressam Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs) que são capazes de identificar patógenos ou sinais de danos, mais conhecidos como Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) ou Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMPs). Esses PRRs englobam uma classe de receptores denominada Toll-Like (TLR) que reconhece ácidos nucleicos acumulados durante a replicação viral (NUNES *et al.*, 2018).

O mecanismo de defesa inata do hospedeiro contra a infecção viral ocorre pelos receptores TLR, além das vias de apoptose e interferons (MONTEIRO, 2017). Alguns tipos de TLR que reconhecem ácidos nucleicos estão associados a eliminação do HPV, especialmente o isotipo HPV16. No entanto, alguns tipos de HPV de alto risco podem comprometer a resposta imune inata, diminuindo a expressão de TLRs e prejudicando vias importantes, como a transcrição do fator nuclear kappa B e do regulador IRF3, contribuindo para evasão e persistência viral (NUNES *et al.*, 2018).

O HPV desenvolveu diversos mecanismos para evadir ou regular negativamente resposta imune inata, incluindo modulação da resposta dos PRRs, a inibição de moléculas antivirais e a inibição da transcrição de genes associadas à resposta imune. Além disso, a imunidade inata pode acabar por contribuir na progressão de tais tumores (NUNES *et al.*, 2018).

Considerando que o ciclo de vida do HPV é estritamente intraepitelial, a resposta imune das células desse local é essencial para promover a eliminação viral. Os queratinócitos atuam como células apresentadoras de antígenos (APCs), induzem a expressão de citocinas do tipo Th2, expressão do linfócito T-helper e garantem uma resposta mediada por linfócitos T CD8+ (MANZO-MERINO *et al.*, 2020).

A resposta imune contra células infectadas por vírus e contra células tumorais é regulada pelas APCs e pelos linfócitos T. As APCs expressam moléculas que se ligam em receptores presentes nos antígenos e assim são apresentados aos linfócitos T receptores. Essas moléculas são conhecidas como checkpoints imunológicos e são responsáveis por manter a homeostase, após uma resposta imune (MANZO-MERINO *et al.*, 2020).

A presença do vírus induz uma resposta citotóxica específica mediada pelo MHC de classe I que promove lise das células infectadas. O complexo MHC de classe I é reconhecido pelas NK, que eliminam as células infectadas com HPV. Sendo assim, a deficiência nas células NK está diretamente relacionada a uma maior incidência de câncer (MANZO-MERINO *et al.*, 2020).

Em algumas mulheres, o vírus dribla os mecanismos do sistema imune, diminuindo a expressão de MHC de classe I ou bloqueando a atividade da citocina IFN. Em pacientes com câncer cervical, a oncoproteína E7 bloqueia a atividade do IFN-alfa, impedindo liberação de citocinas inflamatórias no sítio de infecção e conseqüentemente, ativação dos linfócitos T (MANZO-MERINO *et al.*, 2020).

Já foi demonstrado que respostas imunes adaptativas, mediadas principalmente por células T, controlam o desenvolvimento e a progressão de tumores malignos. O principal mecanismo consiste na eliminação das células tumorais por linfócitos T citotóxicos (CTL) CD8+. Os linfócitos T citotóxicos (CTL) podem desempenhar uma função de vigilância por reconhecer e destruir células potencialmente malignas que expressam peptídeos derivados de antígenos tumorais que são apresentados por MHC de classe I (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Acredita-se que a ativação das células T contra tumores inicia-se com as células tumorais ou seus antígenos sendo ingeridos pelas APCs do hospedeiro, especificamente células dendríticas. Dessa forma, os peptídeos desse antígeno são ligados à moléculas de MHC de classe I e exibidos para que os linfócitos T CD8+ os reconheçam. Dessa forma, as APCs expressam moléculas coestimulatórias que induzem a diferenciação dos CD8+ em CTLs antitumorais. Assim, os CTLs efetores são capazes de reconhecer e destruir as células tumorais (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

As células de Langerhans (LC) são um tipo de células dendríticas, que realizam a função de APCs (XIMENES FILHO *et al.*, 2004). São responsáveis por proporcionar a apresentação cruzada do antígeno, via MHC de classe II. As LC se ligam aos linfócitos T CD4+ ativando-os e gerando dois tipos de respostas. A primeira resposta Th1 ativa os macrófagos e aumenta a produção de fatores inflamatórios, como citocinas IL2, IFN gama e IFN beta. A resposta Th2 ativa os linfócitos B para produzir imunoglobulinas contra o antígeno, gerando uma resposta humoral (MONTEIRO, 2017).

As células T CD4+ podem desempenhar um papel na resposta imune antitumoral, proporcionando citocinas que auxiliam na diferenciação de células T CD8+ *naive* e de memória em CTL efetoras (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Há um subconjunto de células T CD4+, denominadas células T reguladoras (Treg), que são capazes de suprimir a imunidade antitumoral pela regulação negativa da indução e proliferação de células T efetoras. As Treg desempenham um papel importante no amortecimento da resposta imune do hospedeiro em doenças autoimunes e infecções virais. A presença dessas células está relacionada com a gravidade da doença, sugerindo sua interferência na imunidade anti-HPV (SHAMSEDDINE *et al.*, 2021).

Além disso, as células T auxiliares específicas para antígenos tumorais podem secretar citocinas, como IFN-gama, que aumentam a expressão do MHC de classe I por células tumorais, a sensibilidade à lise por CTLs e podem ativar macrófagos para eliminar células tumorais (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Os macrófagos estão presentes na microbiota de tumores sólidos e embora possam determinar funções antitumorais, também podem desempenhar papel importante na progressão do câncer. Macrófagos associados a tumores (TAMs) podem promover proliferação celular e angiogênese, restringindo defesas imunológicas do hospedeiro. Dessa forma, é possível identificar dois fenótipos de macrófagos: o M1 pró-inflamatório e o M2 imunomodulador (NUNES *et al.*, 2018).

O macrófago M1 apresenta propriedades antitumorais, por meio da produção de interleucina 12 (IL-12). Quando o macrófago assume o perfil M2, deixa de produzir IL-12, que é necessário para a ativação da resposta antitumoral por células NK, linfócitos T citotóxicos e linfócitos T auxiliares do tipo 1 (Th1), assumindo características pró-tumorais (NUNES *et al.*, 2018).

As células NK são parte importante da resposta imune inata, já que podem lisar células cancerígenas mesmo sem apresentação de antígenos tumorais. A ativação das NK ocorre através de uma interação entre os receptores desencadeantes e os ligantes de células tumorais.

No CCU, a baixa expressão de MHC de classe I compromete a capacidade de linfócitos T citotóxicos reconhecerem as células tumorais, mas podem continuar susceptíveis às NK (NUNES *et al.*, 2018). Isso porque as células NK respondem à ausência de moléculas de MHC de classe I, já que o reconhecimento destas inibe sua ativação. A perda dessas moléculas torna o tumor um bom alvo para a NK (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

O tempo entre o início da infecção e o aparecimento de lesões nem sempre é constante e pode levar semanas ou até mesmo meses, o que demonstra que o vírus consegue fugir ao sistema imunológico do hospedeiro (ALMEIDA, 2020).

Nas infecções persistentes, sejam elas malignas ou benignas, ocorre crescimento o tempo todo. Há uma competição por nutrientes e oxigênio no centro de proliferação das lesões. Normalmente, isso cessa o ciclo celular ao redor, causando morte. A ocorrência da angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos) neutraliza a morte celular e é considerada crucial para o desenvolvimento adicional das lesões do HPV, que podem sofrer transformação maligna (LÄSCHE *et al.*, 2021).

Apesar de todos os mecanismos de evasão viral, na maioria das infecções, o sistema imunológico é capaz de desencadear um processo de regressão. Esse processo exige uma apresentação cruzada dos antígenos com o auxílio de células dendríticas. Dessa forma, ocorre um aumento dos linfócitos T ativados no local da infecção e uma inibição da expressão gênica viral (ALMEIDA, 2020).

Nesse estágio, os epissomas virais não são completamente eliminados da camada basal e entram no chamado estado de latência. Posteriormente, podem ser reativados devido a alguma alteração imunológica ou hormonal e proporcionar divisão celular nas células infectadas (ALMEIDA, 2020).

Apenas as oncoproteínas E6 e E7 são capazes de causar a transformação para progressão maligna. Os alvos dessas duas proteínas se originam dos vários mecanismos regulatórios da célula, como o ciclo celular, expressão gênica, replicação e sinalização (LÄSCHE *et al.*, 2021).

Para a replicação viral, é essencial que o vírus produza epissomas extracromossômicos. Em células cancerosas, no entanto, o genoma viral é integrado ao genoma do hospedeiro pelas proteínas E6 e E7. Essas oncoproteínas causam anomalias no ciclo celular e uma separação cromossômica que causa instabilidade genômica. A promoção da angiogênese, os mecanismos de evasão imune, a persistência viral e a promoção de instabilidade cromossômica são a base para a tumorigênese do carcinoma cervical (LÄSCHE *et al.*, 2021).

Apesar de muitos mecanismos ativos no sistema imunológico para reconhecer e eliminar células tumorais, conhecidos como fase de eliminação, algumas células adquirem resistência contra as respostas imunes, chamada de fase de equilíbrio. Dessa forma, as células resistentes crescem de forma descontrolada através da evasão imunológica, que é chamada de fase de fuga. Todas essas fases são denominadas como o processo de imunodeficiência do câncer, um fenômeno derivado da falta de resposta imunológica do corpo (FRANCELINO *et al.*, 2022).

Por fim, se o vírus for capaz de escapar do sistema imunológico durante muito tempo, pode ocorrer o desenvolvimento do câncer invasivo (ALMEIDA, 2020). O câncer de colo de útero, além de outros cânceres causados pelo HPV, mostram propriedades de células imortalizadas e indiferenciadas (LÄSCHE *et al.*, 2021).

4.3 Exames de rastreio

O rastreamento do câncer do colo do útero se baseia na história natural da doença e no reconhecimento de que o câncer invasivo evolui a partir de lesões precursoras (lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e adenocarcinoma *in situ*), que podem ser detectadas e tratadas adequadamente, impedindo a progressão para o câncer. O método principal e mais amplamente utilizado para rastreamento do câncer do colo do útero é o teste de Papanicolau (exame citopatológico do colo do útero) (BRASIL, 2022).

A prevenção anual e o diagnóstico precoce das lesões cervicais são primordiais para garantir o tratamento eficaz e vencer as dificuldades existentes nesse problema de saúde pública. Sabe-se que o exame citopatológico, também conhecido como Papanicolau ou exame preventivo, é tido como o meio mais adequado, simples e barato para o rastreamento do câncer na região cervical. É realizado por meio de um esfregaço ou raspado de células esfoliadas do epitélio cervical e vaginal, sendo extremamente importante para o diagnóstico de lesões pré-neoplásicas, influenciando na redução da incidência do câncer e de sua morbimortalidade, além de colaborar com a prevenção secundária (LIBERA *et al.*, 2016).

O Papanicolau deve ser oferecido às mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos e que já tiveram atividade sexual. A priorização dessa faixa etária se deve a maior ocorrência de lesões de alto grau que podem ser tratadas evitando evolução para o câncer. A rotina recomendada para o rastreamento no Brasil é a repetição do exame a cada três anos, após dois exames normais consecutivos realizados com intervalo de um ano. A periodicidade de três anos tem como base a recomendação da OMS e as diretrizes da maioria dos países com programa de

rastreamento organizado. Tais diretrizes justificam-se pela ausência de evidências de que o rastreamento anual seja significativamente mais efetivo do que se realizado em intervalos de três anos (BRASIL, 2022).

Para mulheres portadoras de HIV ou imunodeprimidas, o exame deve ser realizado logo após iniciar a vida sexual, com periodicidade anual após dois exames normais consecutivos realizados com intervalo semestral. É importante destacar que a priorização de uma faixa etária não significa a impossibilidade da oferta do exame para as mulheres mais jovens ou mais velhas (BRASIL, 2022).

A realização do Papanicolau consiste na coleta de células esfoliadas, tanto escamosas quanto glandulares, do colo do útero e exame microscópico delas. Por meio de coloração, é possível identificar células anormais e estimar o risco de lesão precursora não identificada clinicamente. As alterações celulares benignas incluem inflamação, reparação, atrofia, entre outros. Já as alterações atípicas incluem lesão intraepitelial de baixo e alto grau (LIMBERGER *et al.*, 2012).

Há também outras opções de exames a serem realizados como exame pélvico e história clínica (avaliação de toda a região ano-genital com espéculo e toque), colposcopia (visualização de vagina e colo de útero com aparelho adequado) e biópsia (solicitado quando há células anormais no Papanicolau) (BRASIL, 2022).

4.4 Vacinas e Imunização

Existem três tipos de vacinas contra HPV aprovadas, são nomeadas Gardasil, Gardasil-9 e Cervarix. As duas primeiras utilizam apenas alumínio como adjuvante enquanto a Cervarix utiliza também derivado LPS que estimula o sistema imune inato, ativando o TLR4 e ajudando a promover morte de células infectadas pelo HPV, a partir da ação de células dendríticas e células NK. Embora a Cervarix induza altos níveis de anticorpos neutralizantes, não há evidências que comprovem maior eficácia que Gardasil (NUNES *et al.*, 2018). A vacina Gardasil é considerado quadrivalente, atuando contra os sorotipos 6, 11, 16 e 18. Já a Cervarix é bivalente e atua contra os tipos 16 e 18 (CALUMBY *et al.*, 2020).

As vacinas são produzidas a partir da proteína L1 presente no capsídeo viral por meio da tecnologia de DNA recombinante em vírus-like particles (VLP). As VLP são partículas semelhantes ao vírus que não possuem DNA, portanto não são infectantes. É importante ressaltar, que as vacinas são profiláticas e não terapêuticas, portanto não apresentam ação em caso de infecção preexistente ou doença já instalada. Entre as mulheres já infectadas com um

ou mais tipos presentes na vacina, a eficácia é limitada a prevenção da doença relacionada aos outros sorotipos (CALUMBY *et al.*, 2020).

As vacinas terapêuticas induzem a ativação e a proliferação de células T que especificamente reconhecem e matam células cancerígenas. Para que as vacinas funcionem, o antígeno precisa ser reconhecido pela célula que apresenta o antígeno (APC) e depois induzir linfócitos T citotóxicos específicos contra o antígeno (FRANCELINO *et al.*, 2022).

A imunização antes da exposição ao HPV resulta em proteção durável tanto para mulheres quanto para homens. Essa recomendação, porém, não é sempre bem recebida e compreendida em vários países, tanto pelos pais quanto pelos médicos pediatras. A vacinação de pessoas adultas também enfrenta obstáculos, como o alto custo para a população em locais onde não é provida pelo sistema público de saúde; a necessidade de ser administrada em três doses injetáveis; além de questionamentos sobre sua eficácia, necessidade de serem vacinados os homens e o impacto da vacinação na prevenção do câncer de colo uterino (OSIS; DUARTE; SOUSA, 2014).

A vacina protege contra infecção pelo HPV, condilomatose anogenital, lesões precursoras e câncer do colo do útero, vagina, vulva, anus, pênis, boca e orofaringe (FUNDAÇÃO DO CÂNCER, 2022).

Em 2014, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) começou a disponibilizar a vacinação com a Gardasil (quadrivalente) nos postos de saúde e escolas privadas e públicas, para meninas de 11 a 13 anos de idade. Em 2015, a vacinação se ampliou para a faixa dos 9 ao 11 anos. Para 2018, o PNI determinou o público alvo para imunização: Meninas de 9 a 15 anos e meninos de 11 a 14 anos, com esquema vacinal de duas doses em 0 e 6 meses (CALUMBY *et al.*, 2020).

Também está indicada a vacinação em mulheres sexualmente ativas com idade entre 14 e 26 anos, pois provavelmente não estão infectadas para os quatro sorotipos contidos na vacina. (CALUMBY *et al.*, 2020).

Fatores culturais, nível socioeconômico, alfabetização, conhecimento sobre os programas de prevenção do câncer de colo de útero devem ser sempre relevantes para definir o alvo no sistema público de saúde, garantindo o atendimento à população de maneira satisfatória e sistematizada (LIBERA *et al.*, 2016).

5 CONCLUSÃO

Com base nos materiais estudados, concluiu-se a ação do sistema imunológico frente a invasão do HPV, proporcionando mecanismos para eliminação viral. Na grande maioria das mulheres, a infecção por esse antígeno regride naturalmente sem causar grandes problemas. O curso da doença é influenciado pelo sorotipo que invadiu o epitélio, qual seu grau de oncogenicidade e fatores individuais do organismo, como microbiota cervical, imunossupressão, uso de anticoncepcionais hormonais e idade avançada. As barreiras físicas da região tem grande influência no curso da doença, já que a presença de mucoproteínas e regulação do pH podem impedir o vírus de adentrar nos queratinócitos.

Alguns sorotipos são mais propensos a driblar a resposta imunológica, em um processo denominado evasão viral, e persistir no organismo até causar lesões que podem evoluir para o câncer maligno. Estratégias como inativação de proteínas de células supressoras tumorais, inibição de moléculas antivirais e baixa expressão de MHC de classe I contribuem para a progressão tumoral e dificultam a ação efetiva do sistema imunológico.

Os exames de rastreio são essenciais para identificar as lesões precursoras e impedir a progressão ao câncer. O método mais amplamente utilizado para o rastreamento de câncer de colo de útero é o exame de Papanicolau. Considerado o meio mais adequado, simples e barato, se baseia na análise de células esfoliadas, sendo elas glandulares e escamosas, do epitélio cervical e vaginal a partir de um esfregaço ou raspado.

Há também a imunização contra o câncer de colo de útero, que é indicada a meninas de 9 a 15 anos e meninos de 11 a 14 anos, com esquema vacinal de duas doses em 0 e 6 meses. Apresenta também eficácia em mulheres sexualmente ativas com idade entre 14 e 26 anos, já que provavelmente ainda não tiveram contato para os quatro sorotipos contidos no imunizante. A vacina protege contra infecção pelo HPV, lesões precursoras e câncer do colo de útero, além de outras regiões como vulva, vagina, ânus, pênis, boca e orofaringe.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 8ª Edição. Elsevier, 2015.

ALMEIDA, M.G. **Patogénese da infecção por vírus do papiloma humano (HPV)**. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa. 2020. Acesso em out. 2022. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10451/52375>>

BRASIL. Instituto Nacional do Câncer. **Câncer do colo do útero**. Rio de Janeiro. INCA. 2022. Acesso em ago. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/colo-do-utero>>

CALUMBY, R.J.N. *et al.* **Papiloma Vírus Humano (HPV) e neoplasia cervical: importância da vacinação**. Braz. J. Hea. Rev., Curitiba. v. 3, n. 2, p.1610-1628, 2020. Acesso em out. 2022. Disponível em: DOI:10.34119/bjhry3n2-023

DINIZ, G.C. **Vírus do papiloma humano (HPV): aspectos moleculares, reação imunológica do hospedeiro e bases do desenvolvimento da vacina**. Rev. interdisciplin. estud. exp. anim. hum. 1(3): 114-120, 2009. Acesso em out. 2022. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-964344>>

FRANCELINO, A.O. *et al.* **A imunoterapia com uso da vacinação contra o HPV na prevenção do câncer de colo de útero: uma revisão sistemática**. Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.8, n.3, p.17371-17395, 2022. Acesso em nov. 2022. Disponível em: DOI:10.34117/bjdv8n3-124

FUNDAÇÃO DO CÂNCER. **Guia Prático Prevenção Câncer do Colo do Útero**. Sb Comunicação. 2022. Acesso em mai. 2022. Disponível em: <<http://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2022/03/Guia-Pratico-Prevencao-Cancer-Colo-Utero.pdf>>

JEE, B. *et al.* **Immunology of HPV-mediated cervical cancer: current understanding**. International Reviews of Immunology, 40:5, p. 359-378, 2020. Acesso em ago. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/08830185.2020.1811859>>

LÄSCHE, M. *et al.* **HPV and Other Microbiota; Who's Good and Who's Bad: Effects of the Microbial Environment on the Development of Cervical Cancer—A Non-Systematic Review**. Cells. 10, 714, 2021. Acesso em out. 2022. Disponível em <<https://doi.org/10.3390/cells10030714>>

LIBERA, L.S.D. *et al.* **Avaliação da infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) em exames citopatológicos**. Brazilian Journal of Clinical Analysis, v. 48, n. 2, p. 138-43, 2016. Acesso em out. 2022. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2016/06/ARTIGO-7_RBAC-48-2-2016-ref.-257.pdf>

LIMBERGER *et al.* **Aspectos imunológicos da infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV)**. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, v. 33, n. 1, p. 111-122. 2012. Acesso em mai. 2022. Disponível em DOI: 10.5433/1679-0367.2012v33n1p111.

LOPES, V.A.S.; RIBEIRO, J.M. **Fatores limitadores e facilitadores para o controle do câncer de colo de útero: uma revisão de literatura.** *Ciência & Saúde Coletiva* [online]. 2019, v. 24, n. 9, pp. 3431-3442. Acesso em abr. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-81232018249.32592017>>

MANZO-MERINO, J. *et al.* **Immunology of cervical câncer.** *Revista de investigación clínica*, v. 72, n. 4, p. 188-197, 2020. Acesso em ago. 2022. Disponível em: <<https://www.scielo.org.mx/pdf/ric/v72n4/0034-8376-ric-72-4-188.pdf>>

MONTEIRO, A.R.N. **Infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV): patogênese e diagnóstico.** Relatório de estágio (Mestrado em Análises Clínicas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa. 2017. Acesso em out. 2022. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10451/34207>>

NAKAGAWA, J.T.T.; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. **Vírus HPV e câncer de colo de útero.** *Revista Brasileira de Enfermagem* [online]. 2010, v. 63, n. 2, pp. 307-311. Acesso em abr. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-71672010000200021>>

NUNES, R.A.L. *et al.* **Innate immunity and HPV: friends or foes.** *Clinics* [online]. *Clinics*. 2018. v. 73, suppl 1. Acesso em set. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e549s>>

OSIS, M.J.D.; DUARTE, G.A.; SOUSA, M.H. **Conhecimento e atitude de usuários do SUS sobre o HPV e as vacinas disponíveis no Brasil.** *Revista de Saúde Pública* [online]. 2014, v. 48, n. 1, pp. 123-133. Acesso em mai. 2022. Disponível em <<https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2014048005026>>

PINHEIRO, M. *et al.* **HPV E O DESENVOLVIMENTO DE NEOPLASIAS: uma revisão integrativa de literatura.** *Revista de Ciências da Saúde, [S. l.]*, v. 15, n. 1, 2014. DOI: 10.18764/. Acesso em: jul. 2022. Disponível em: <<https://periodicoseletronicos.ufma.br/index.php/rcisaude/article/view/1918>>

SHAMSEDDINE, A.A. *et al.* **Tumor Immunity and Immunotherapy for HPV-Related Cancers.** *Cancer Discovery*. v. 11, n. 8, p. 1896-1912, 2021. Acesso em out. 2022. Disponível em: DOI 10.1158/2159-8290.CD-20-1760

USYK, M. *et al.* **Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study.** *PLOS Pathogens* 16(3): e1008376. 2020. Acesso em abr. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008376>>

XIMENES FILHO, J.A. *et al.* **Células de Langerhans no epitélio da prega vocal humana: estudo imunoistoquímico.** *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* [online]. v. 70, n. 5, pp. 584-588, 2004. Acesso em out. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-72992004000500002>>