

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

PRISCILA KAELLY PEREIRA DOS ANJOS MARTINS

PAPILOMAVÍRUS HUMANO E O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Juazeiro do Norte – CE

2021

PRISCILA KAELLY PEREIRA DOS ANJOS MARTINS

PAPILOMAVÍRUS HUMANO E O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Esp. Francisco Yhan Pinto Bezerra

Juazeiro do Norte – CE

2021

PRISCILA KAELLY PEREIRA DOS ANJOS MARTINS

PAPILOMAVÍRUS HUMANO E O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Esp. Francisco Yhan Pinto Bezerra

Data de aprovação: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Profº Esp. Francisco Yhan Pinto Bezerra
Orientador

Profª Esp. Ana Letícia Moreira Silva
Examinador 1

Profª Esp. Fabrina de Moura Alves Corrêa
Examinador 2

PAPILOMAVÍRUS HUMANO E O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

¹Priscila Kaelly Pereira Dos Anjos Martins. ²Francisco Yhan Pinto Bezerra

RESUMO

O objetivo deste artigo é levantar aspectos da infecção do vírus que influenciam no curso natural do câncer de colo de útero. Para esta finalidade foi realizado uma busca em bases de dados eletrônicos como SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), Pubmed, Portal de Periódicos do Ministério da Educação, INCA (*Instituto Nacional do Câncer*) e Ministério da Saúde do Brasil, utilizando as palavras chaves, “*Papilomavírus humano; PCR; Câncer de colo de útero, Neoplasia intraepitelial cervical*, considerando artigos publicados em português, inglês e espanhol entre os anos de 2015 e 2021. Observou-se a forte associação de uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST) viral, que dependendo de seus subtipos, lesiona as células do cérvix uterino e a longo prazo da infecção pode ocasionar uma neoplasia cervical, constatando-se que é um problema de saúde pública que acomete inúmeras mulheres em todo o mundo e sua etiologia e patogenia estão intrinsecamente ligadas ao HPV. Conclui-se que o acesso à saúde é uma questão difícil para muitos grupos femininos, fator que interfere negativamente no número de diagnósticos precoces e na cura que se torna cada vez mais remota à medida que o câncer evolui.

Palavras-chave: Papilomavírus humano; PCR; Câncer de colo de útero, Neoplasia intraepitelial cervical.

ABSTRACT

HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND UTERINE CERVICAL CANCER

The objective of this article is to raise aspects of the virus infection that influence the natural course of cervical cancer. For this purpose, a search was conducted in electronic databases such as SciELO (Scientific Electronic Library Online), Pubmed, Portal of Periodicals of the Ministry of Education, INCA (National Cancer Institute) and Ministry of Health of Brazil, using the keywords, Human papillomaviruses; HPV; PCR; Cervical cancer, Cervical intra-epithelial neoplasia, considering articles published in Portuguese, English and Spanish between the years 2015 and 2021. It was observed the strong association of a viral STI, which, depending on its subtypes, damages the cells of the uterine cervix and in the long term of infection can cause cervical neoplasia, finding that it is a public health problem that affects many women worldwide and its etiology and pathogenesis are intrinsically linked to HPV. It is concluded that access to health care is a difficult issue for many female groups, a factor that interferes negatively in the number of early diagnoses and in the cure that becomes increasingly remote as the cancer evolves.

Keywords: Human papillomaviruses; HPV; PCR; Cervical cancer, Cervical intra-epithelial neoplasia.

1 – Discente do curso de Biomedicina da UNILEÃO. Email: priscilanjasmartins@gmail.com

2 – Docente do curso de Biomedicina da UNILEÃO. Email: yhanbezerra@leaosampaio.edu.br

1 INTRODUÇÃO

O Papilomavírus Humano (HPV) é um pequeno vírus de DNA pertencentes à família Papillomaviridae – gênero Papillomavirus. É um vírus sem envelope com simetria icosaédrica. Seu genoma contém aproximadamente 8.000 pares de bases de DNA circular e de fita dupla. Apesar de seu pequeno tamanho, sua biologia molecular é muito complicada. O DNA viral está relacionado a proteínas semelhantes às histonas, circundadas por 72 cápsides, compostas por duas proteínas estruturais, L1 e L2. É vírus que apresentam tropismo por células epiteliais, causando infecções na pele e nas mucosas (genital, oral, laringe, esôfago), e a sua replicação ocorre no núcleo das células escamosas epiteliais. (BRUNI, 2016)

Ao comparar as sequências de nucleotídeos de seus genomas virais, eles são classificados em diferentes tipos com base na origem do genoma viral e no grau de correlação. Geralmente, com infecções assintomáticas, embora possam, mais raramente, estar associados ao desenvolvimento de tumores (DE SANJOSÉ, 2018).

Mais de 200 tipos de HPV foram identificados, dos quais cerca de 50 afetam o trato reprodutivo. Os tipos de HPV que infectam o trato ano-genital podem ter um risco baixo ou alto de câncer, dependendo de seu potencial de induzir câncer no tecido infectado. Foram classificados 15 tipos de vírus de alto risco, e 11 tipos de baixo risco, e os tipos 34, 57 e 83 – não foram detectados em nenhuma das amostras e foram, portanto, consideradas de risco indeterminado (CARVALHO et al., 2020).

Em estudo da relação do HPV com o desenvolvimento de neoplasia intra epitelial, observou-se que o vírus é detectado nestas lesões em frequência bem maior do que na mucosa normal. Os achados evidenciam que a infecção por HPV, especialmente os vírus de alto risco, é fator de risco significativo para o desenvolvimento de câncer. Contudo, apesar desta infecção ser a mais comum das doenças sexualmente transmissíveis, apenas uma pequena parcela das mulheres infectadas pelo vírus desenvolve o câncer, o que demonstra que apenas a presença do HPV parece ser insuficiente para o desenvolvimento de câncer cervical (MENÊSES et al., 2019).

O tema é de vital importância para os profissionais da saúde, principalmente aqueles que atuam diretamente na área de prevenção e combate ao câncer do colo do útero. Essas referências contribuem para o conhecimento e a tecnologia de hoje na luta contra a doenças e infecções, em especialmente a vacinas para os principais tipos de vírus.

Este estudo realizou uma revisão da literatura sobre o tema, com busca em bases de dados eletrônicos como SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), *Pubmed*, *Portal de Periódicos do Ministério da Educação*, *INCA (Instituto Nacional do Câncer)* e *Ministério da Saúde do Brasil*, considerando artigos publicados em português, inglês e espanhol entre os anos de 2015 e 2021. Para identificar as publicações, foram utilizados os descritores: *Papilomavírus humano; PCR; Câncer de colo de útero, Neoplasia intraepitelial cervical*. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados em português e em inglês, entre os anos de 2015 a 2021 e disponíveis na íntegra, e foram utilizados um total de 15 artigos. Com o objetivo de conhecer diversos aspectos da infecção pelo vírus HPV e as evidências de que estes levam a lesões precursoras e neoplasias cervicais.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 HPV

O papilomavírus é um pequeno vírus sem envelope. O capsídeo é icosaédrico simétrico com cerca de 55 nm de comprimento, composto por 360 cópias, dispostas em 72 pentâmeros da proteína L1 e a proteína L2 tem cerca de 12 moléculas, e cada partícula viral contém uma cópia circular de DNA de fita dupla. O genoma é composto por regiões principais: a região inicial contém genes que codificam proteínas importantes para o ciclo de replicação do vírus e o processo de transformação celular, a região tardia, que codifica a proteína do capsídeo L1 e L2; A longa região de controle não é codificante e contém a origem da replicação, os locais de ligação do fator de transcrição e controla a transcrição do gene viral e a replicação do DNA viral (MENDES, 2018).

São classificados em alto e baixo risco, de acordo com a *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, os de alto risco, dentre os quais os mais prevalentes são o HPV16 e 18, estão entre os agentes infecciosos classificados como carcinógenos que apresentam evidências suficientes entre a exposição ao agente infeccioso e a ocorrência do tumor. Os de baixo risco, dentre os quais estão o HPV 6 e 11, estão geralmente associados às patologias benignas causadas por estes vírus, como verrugas genitais. (DE SANJOSÉ, 2018).

Na maioria dos casos, o ciclo de replicação do HPV tem início com a infecção da camada basal do epitélio estratificado, à qual o vírus tem acesso através de microlesões epiteliais geralmente originadas durante a relação sexual. Dessa forma, é possível a

ocorrência de infecção produtiva, que culmina na liberação de novas partículas virais, e é dependente do completo programa de diferenciação dos queratinócitos (SOARES, 2018).

2.1.2 Epidemiologia e Câncer de colo útero

Estudos em todo o mundo indicam que 80% das mulheres sexualmente ativas serão infectadas com um ou mais tipos de HPV em algum estágio de suas vidas. Esse percentual pode ser maior entre os homens. Estima-se que 25% a 50% da população feminina e 50% da população masculina mundial estejam infectadas com HPV. No entanto, a maioria das infecções tem vida curta, é espontaneamente resistida pelo sistema imunológico e diminui entre seis meses e dois anos após a exposição, especialmente em mulheres jovens. A taxa de prevalência geral do HPV na população feminina foi de 54,6% e na população masculina de 51,8%. Os dados mostram que a taxa de infecção por HPV é maior no Nordeste do Brasil, 58,09%, no Centro-Oeste 56,46% na região Norte, 53,54% na região Sudeste e 49,68% na região Sul (POP-BRASIL,2017).

Aproximadamente 118 tipos de Papiloma Vírus foram completamente descritos e cerca de 100 tipos que acometem o humano já foram identificados. Os tipos de HPV que infectam o trato ano-genital podem ter um risco baixo ou alto de câncer, dependendo de seu potencial de induzir câncer no tecido infectado. Tipos pertencentes ao grupo de baixo risco (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81) geralmente ocorrem em lesões benignas e lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau. Tipos de HPV de grupos de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82) ou tipos de HPV carcinogênicos são geralmente associados a alto grau e câncer (CARVALHO et al., 2020).

A incidência de infecção por HPV de alto risco é maior do que a de HPV de baixo risco. O HPV 16 é o tipo mais comum de infecção do trato reprodutivo, atingindo 66%, seguido pelos tipos 18 (15%), 45 (9%) e 31 (6%). Os quatro tipos juntos podem corresponder a 80% dos casos. O tipo 16 também é o tipo mais comum de câncer cervical invasivo e o tipo mais comum em quase todas as regiões do mundo. É também o mais persistente, durando 12 meses ou mais, enquanto as infecções de outros tipos de HPV duram de 6 a 8 meses. Portanto, em comparação com outros tipos de mulheres, as mulheres com HPV 16 e 18 apresentam maior risco de câncer cervical. Em comparação

com mulheres não infectadas, estudos recentes mostraram que há uma diferença no risco de câncer cervical com base na mutação do HPV tipo 16 (PEREIRA et al., 2021).

A infecção por HPV é universal no trato genital feminino, e pode comprometer a pele e as membranas mucosas, causando uma série de importantes manifestações, incluindo verrugas genitais, intraepiteliais neoplasias e cânceres. Ampla cobertura da população por meio de triagem e vacinação organizadas poderia diminuir substancialmente as doenças induzidas pelo HPV. O Ministério de Saúde lançou um apelo em 2016 para a eliminação do câncer cervical como estratégias de prevenção primária, como a vacina contra o HPV e prevenção secundária estratégias, como o rastreamento, devem ser fortalecidas nos próximos anos. Até 2030, as metas são: 90% de meninas vacinadas até os 15 anos de idade, 70% das mulheres rastreado com um teste de alta eficácia em 35 e 45 anos de idade; 90% das lesões precursoras e câncer invasivo tratadas (DE SÁ et al., 2016).

Na grande maioria das vezes, a infecção pelo HPV não implica na transformação maligna do epitélio. Quando isso ocorre, no entanto, o papel desempenhado pelas oncoproteínas virais é fundamental para processo tumoral (MELO,2017).

Ao contrário do observado nos vírus de baixo risco, raramente associados aos processos neoplásicos, as oncoproteínas dos tipos de alto risco estão claramente associadas à indução da proliferação celular nas camadas basais e parabasais (MELO,2017).

A progressão desde a infecção pelo HPV até o desenvolvimento do câncer cervical é caracterizada por alterações intraepiteliais. As neoplasias intraepiteliais cervicais representam alterações histológicas no tecido epitelial, potencialmente precursoras do câncer de colo do útero (OKAMOTO, 2016).

A transmissão do HPV é predominantemente sexual. De forma geral, as infecções são assintomáticas e transitórias, eliminadas naturalmente pelo sistema imune do hospedeiro dentro de 1 a 5 anos. No entanto, uma pequena fração das infecções, em especial as causadas por HPV de alto risco, podem persistir e contribuir para o desenvolvimento do câncer (CABRAL,2019).

2.1.3 Vacina

Dentre todas as opções, tem-se observado na rotina da clínica ginecológica que o exame de Papanicolau é o mais recomendado, sendo o exame citológico o mais

importante, pois pode detectar atipias celulares e apontar alterações sugestivas nas lesões e determina se as lesões são de baixo ou alto risco. Este vírus infecta o epitélio da pele e certas membranas mucosas. A replicação de vírus e a formação de partículas virais no corpo estão intimamente relacionadas à maturação e diferenciação do epitélio escamoso, resultando em um efeito patogênico denominado coilocitose (SIMOES et al., 2019).

O exame de Papanicolau é de baixo custo, rápido e acessível a grande maioria da população, onde mesmo com a subjetividade na interpretação dos resultados, há grande viabilidade nos resultados que podem indicar lesões de alto risco que diagnosticadas precocemente são tratadas e tendo chances de cura (SOARES et al., 2018).

Em 2007, nasceu na Câmara dos Deputados o primeiro projeto com foco na saúde da mulher e no combate ao HPV. O projeto que exige que o SUS promova a vacinação contra o vírus foi escrito pela ex-senadora Vanessa Grazziotin, mas só em 2013 o Ministério da Saúde aprovou a Portaria nº 54, de 18 de novembro, para incluir a vacina contra o HPV no calendário do SUS. Em março de 2014, o centro de saúde começou a vacinar meninas entre 11 e 13 anos. A partir da epidemiologia e das pesquisas realizadas, muitos jovens começaram a fazer sexo muito mais cedo. Portanto, em 2015, a idade de vacinação foi reduzida para meninas de 9 a 14 anos de idade e meninos de 11 a 14 anos (MINISTERIO DA SAUDE, 2021).

As vacinas foram projetadas para prevenir infecções, ela é quadrivalente e aprovada no Brasil para a prevenção dos HPV 6, 11, 16 e 18 relacionados a lesões genitais pré-cancerosas do colo do útero, vulva e vagina, bem como câncer cervical em mulheres e verrugas genitais em mulheres e homens. A vacina bivalente foi aprovada para a prevenção de lesões genitais pré-cancerosas do colo do útero e câncer cervical em mulheres, que estão relacionados aos tipos 16 e 18. Nenhuma vacina é terapêutica, ou seja, não tem efeito sobre a infecção ou doença pré-existente (INCA, 2021).

3 CONCLUSÃO

O conhecimento sobre a biologia viral, carcinogênese e imunogênese do HPV, principalmente acumulado nas últimas décadas, tem permitido o desenvolvimento de métodos diagnósticos e modelos de vacinas que podem ajudar a atingir os objetivos com sucesso. Mas ainda existem muitas questões não resolvidas e mulheres morrendo por causa desse tumor. Ainda não está claro o que faz com que o vírus saia do estado latente

e entre na fase reprodutiva, e a importância da carga viral no mecanismo de persistência não é clara. Compreender a biologia do vírus pode ajudar a descobrir novos marcadores que podem ajudar a identificar precocemente mulheres que estão em risco real de câncer e podem até mesmo ser usados como alvos para drogas que podem inibir o câncer ou prevenir a replicação do vírus. O potencial é enorme, como uma previsão para o futuro, vale a pena acreditar que uma compreensão abrangente do ciclo de vida do HPV e de seu mecanismo carcinogênico pode um dia significar a extinção do câncer cervical.

REFERÊNCIAS

BRUNI L, Diaz M, BARRIONUEVO-ROSAS L, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: **A POOLED ANALYSIS. LANCET GLOB HEALTH** 2016.

CABRAL, Aléxia Alves; SOUZA, Amanda Lima Da Cunha e; et al, Análise quantitativa da imunização contra o Hpv no âmbito do sistema único de saúde em Um município sul fluminense. **BRAZILIAN JOURNAL OF SURGERY AND CLINICAL RESEARCH**. v.27,n.3,p.42-46, 2019.

CARVALHO, N. S et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). **REVISTA EPIDEMIOLOGIA SERVIÇO SAÚDE**, v.30, n.spe1, p.399-404, 2017

DE SÁ, Rayanne Oliveira; DE SÁ, COELHO, et al. DIAGNÓSTICO MOLECULAR DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV): Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **REVISTA GEINTEC-GESTAO INOVACAO E TECNOLOGIAS**. V. 6, n. 1, 2016.

DE SANJOSÉ S, BROTONS M, PAVÓN MA. The natural history of human papillomavirus infection. Best Practice and Research: **CLINICAL OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY**. 2018.

INCA, Instituto nacional do câncer. Disponível em: <
<https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/para-que-servem-vacinas-contr-o-hpv>>. Acesso em: 20, abril 2021

MENDES W; GROSS F; et al. Low coverage of HPV vaccination in the national immunization programme in Brazil. **PARENTAL VACCINE REFUSAL OR BARRIERS IN HEALTH- SERVICE BASED VACCINE DELIVERY**. 2018.

MENÊSES, Marta Soraia L; TORALLES, Maria Betânia P.; MENDES, Carlos Maurício Cardeal; Evolução da técnica de PCR sua contribuição no diagnóstico da infecção por HPV. **REVISTA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E BIOLÓGICAS**., Salvador, v. 18, n. 3, p. 361-366, set./dez. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pt-br/noticias/estudo-inedito-revela-prevalencia-nacional-do-hpv-em-pessoas-com-idade-entre-16-e-25-anos>> , Acesso 16 maio 2021, as 14:20h.

OKAMOTO, C, T; et al.; Perfil do conhecimento de estudantes de uma universidade particular de Curitiba em relação ao HPV e sua prevenção. **REVISTA BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO MÉDICA, CURITIBA**, v. 40, n. 4, p. 611-620, 2016.

PEREIRA, L. V. .; ALVES, I. L. .; MENDONÇA, J. D. J. D. .; SANTOS, A. D. O. D. . PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E O RISCO PARA A SOCIEDADE. **REVISTA MULTIDISCIPLINAR EM SAÚDE**, v. 2, n. 4, p. 41, 2021.

POP-BRASIL, **Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV- 2015-2017.**, Associação Hospitalar Moinhos de Vento. Vol. 1., p. 89., 2020

POP-BRASIL, **Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV- Resultados preliminares.**, Associação Hospitalar Moinhos de Vento. Vol. 1., p. 120, 2017.

SIMÕES, LUDMILA PINI; ZANUSSO JUNIOR, GERSON. Vírus HPV e o desenvolvimento de câncer de colo de útero – uma revisão bibliográfica. **REVISTA UNINGÁ**, v. 56, n. 1, p. 98-107, 2019.

SOARES, Ana Maria Santos; MEDEIROS, Raquel Campos de, et al. Fatores de risco para câncer de colo uterino em mulheres com hpv: uma revisão bibliográfica; **TEMAS EM SAUDE ESPECIAL**. p. 76-89, ISSN 2447-2131, 2018.