

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

MARIA THARLLA BEZERRA

**PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV): ASPECTOS GERAIS, RELAÇÃO COM O
CÂNCER DE COLO DO ÚTERO E MÉTODOS DIAGNÓSTICOS - UMA REVISÃO
DE LITERATURA**

Juazeiro do Norte – CE
2022

MARIA THARLLA BEZERRA

**PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV): ASPECTOS GERAIS, RELAÇÃO COM O
CÂNCER DE COLO DO ÚTERO E MÉTODOS DIAGNÓSTICOS - UMA REVISÃO
DE LITERATURA**

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: Prof^o Me. Plínio Bezerra Palácio

Juazeiro do Norte – CE
2022

MARIA THARLLA BEZERRA

**PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV): ASPECTOS GERAIS, RELAÇÃO COM O
CÂNCER DE COLO DO ÚTERO E MÉTODOS DIAGNÓSTICOS - UMA REVISÃO
DE LITERATURA**

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: Profº Me. Plínio Bezerra Palácio

Data de aprovação: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Profº Me. Plínio Bezerra Palácio
Orientador

Profª Ma. Fabrina de Moura Alves Correia
Examinador 1

Profº Me. Cicero Roberto Nascimento Saraiva
Examinador 2

Dedico esse trabalho a José Humberto Correia de Oliveira (in memoriam), que se alegrou por diversas vezes ao afirmar que as minhas conquistas também eram dele.

PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV): ASPECTOS GERAIS, RELAÇÃO COM O CÂNCER DE COLO DO ÚTERO E MÉTODOS DIAGNÓSTICOS - UMA REVISÃO DE LITERATURA

Maria Tharlla Bezerra¹, Plínio Bezerra Palácio²

RESUMO

O presente projeto tem por objetivo realizar uma revisão de literatura abordando a importância da detecção do Papilomavírus Humano (HPV) no colo uterino através da técnica de PCR e sua relação com a citologia cervicovaginal, tendo em vista que a citopatologia é um exame de triagem que ajuda a detectar precocemente o câncer do colo do útero e lesões pré-cancerosas, apresentando alta sensibilidade, mas baixa especificidade. Para isso, o estudo busca oferecer dados atualizados e informações relevantes para o meio científico e acadêmico, utilizando-se de artigos em português e inglês publicados entre 2009 e 2022 permitindo uma maior investigação dos fenômenos referentes ao tema. Desta forma, o estudo busca enaltecer a importância da associação da pesquisa do HPV por meio de técnicas diagnósticas como fonte de tratamento precoce.

Palavras-chave: Cervicovaginal; HPV; PCR.

HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV): GENERAL ASPECTS, RELATIONSHIP WITH CERVICAL CANCER AND DIAGNOSTIC METHODS - A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

This project aims to carry out a literature review addressing the importance of detecting Human Papillomavirus (HPV) in the uterine cervix through the PCR technique and its relationship with cervicovaginal cytology, considering that cytopathology is a screening test that helps detect early cervical cancer and precancerous lesions, with high sensitivity but low specificity. For this, the study seeks to provide updated data and information relevant to the scientific and academic world, using articles in Portuguese and English published between 2009 and 2022, allowing a greater investigation of the phenomena related to the subject. Thus, the study seeks to highlight the importance of associating HPV research with diagnostic techniques as a source of early treatment.

Keywords: Cervicovaginal; HPV; PCR.

1 INTRODUÇÃO

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus que apresenta DNA como material genético, contem cerca de 8.000 pares de bases e possui características de nutrição epitelial. Os

¹ Discente do curso de Biomedicina. tharllatharlla@gmail.com. Centro Universitário Leão Sampaio.

² Docente do curso de Biomedicina. pliniobezerra@leaosampaio.edu.br. Centro universitário Leão Sampaio

componentes do gene desse vírus são divididos em três regiões: precoce (E), região de controle longo (LCR), ou região reguladora a montante (URR), e tardia (L). A "região inicial" é assim

chamada porque expressa suas proteínas no início do ciclo do vírus, das quais as proteínas E6 e E7 são as mais importantes. O nível de expressão de E6 e E7 está diretamente relacionado ao grau de lesão cervical que pode ser provocada a partir da infecção viral.

Na lesão de baixo grau, o DNA do HPV está em forma episomal (extracromossômica), enquanto na lesão de alto grau, está integrado ao DNA celular (WEISS; ROSENTHAL; ZIMET, 2011), assim, o HPV está presente em quase 100% dos casos de câncer de colo uterino. O número de casos novos de CCU esperados para o Brasil, para cada ano do triênio 2018-2020, será de 16.710, com um risco estimado de 16,35 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2018).

Dacordo com Kenne et al. (2014), para melhor desenvolvimento da detecção da infecção pelo vírus têm-se a metodologia da Reação em Cadeia Polimerase (PCR), atuando no diagnóstico molecular do HPV, permitindo a identificação do DNA viral presente em uma variedade de materiais clínicos e a resolução não apenas de lesões pré-neoplásicas, mas também, de questões levantadas durante a colposcopia.

A literatura demonstra que já foram descritos cerca de 130 genótipos de HPV, dos quais 40 infectam a mucosa genital, sendo classificados como de alto ou baixo risco quanto ao seu potencial oncogênico. Os 12 subtipos de HPV considerados cancerígenos são os 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59, sendo 16 e 18 juntos, responsáveis por aproximadamente 70% de todos os casos de biópsia de câncer cervical e a 50% das lesões pré-cancerosas que são causadas por subtipos virais de alto risco, enquanto 25% são causadas por subtipos de baixo risco (CASTELLSAGUE et al., 2011).

A infecção causada pelo HPV pode ser assintomática na maioria dos casos, sendo assim, as pacientes portadoras podem não apresentar manifestações clínicas, dificultando o diagnóstico e prognóstico, o que ajuda a aumentar os índices de mortes por câncer no colo uterino. A técnica da citologia cervical é considerada padrão ouro para o rastreio preventivo de câncer de colo uterino (CCU), por meio da observação em lâmina de alterações celulares que, a depender do grau e dos achados, torna-se indicativo para HPV, já a técnica molecular utilizada, a PCR, é bastante sensível e específica, assim, facilitando o diagnóstico do HPV em pacientes que não apresentem manifestações clínicas, possuindo bastante precisão no diagnóstico, o que possibilita um melhor prognóstico, aumentando as chances de um tratamento precoce, evitando a progressão da doença (RIBEIRO; PEREIRA, 2014; NAYAR et al., 2015).

A íntima relação observada entre a infecção pelo HPV, especialmente aqueles classificados como de alto risco oncogênico, e o desenvolvimento de câncer do colo uterino demonstra a importância que estudos envolvendo essa temática representam para o meio acadêmico/científico e no âmbito da saúde pública e da mulher, portanto, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o uso de técnicas moleculares na detecção do HPV como ferramenta de prevenção contra o câncer de colo do útero.

2 DESENVOLVIMENTO

O presente estudo busca oferecer dados atualizados e informações relevantes para o meio científico e acadêmico, utilizando-se de dados de artigos publicados em português e inglês permitindo uma maior investigação de eventos correlacionados ao tema. As fontes de pesquisa incluídas foram artigos publicados de 2009 à 2022. Os descritores utilizados eram provenientes de outras revisões de literatura, foram eles CCU, HPV e PCR, separados pelo operador booleano “and”, nos bancos de dados PubMed, LILACS e Scielo. Foram obtidos um total de 149 artigos. Após leitura do título e resumo e exclusão dos artigos repetidos, obteve-se um total de 100 artigos que foram lidos na íntegra. Ao final do processo de seleção, 40 artigos que apresentavam dados relevantes para a pesquisa e cumpriram os critérios de inclusão foram utilizados para a composição do presente artigo.

Fluxograma 1: Processo de seleção de artigos



Fonte: Próprio autor.

2.1 HPV X CÂNCER DE COLO UTERINO

A história natural do câncer do colo do útero (CCU) é descrita como uma doença que inicialmente apresenta características benignas que passaram por transformação intraepitelial progressiva (entre uma duração média de 10 a 20 anos) e podendo evoluir para carcinoma invasivo. Como leva muitos anos para se desenvolver, é considerado raro em mulheres com menos de 30 anos e sua incidência aumenta gradualmente até atingir um pico de 45 a 50 anos. A incidência é devido à exposição das mulheres a fatores de risco e à eficiência do programa de triagem (COELHO, 2013).

Em 99,7% dos casos, o HPV (*Papilomavírus Humano*) está associado ao câncer do colo do útero. As infecções persistentes dos subtipos carcinogênicos HPV-16 e HPV-18 se originam a cerca de 70% do câncer invasivo do colo do útero. Além dos aspectos associados à infecção pelo HPV (carga viral, subtipo, infecções únicas ou múltiplas), tabagismo, diversidade de parceiros sexuais, uso de anticoncepcionais orais, múltiplas gestações/partos, imunidade reduzida, infecções sexuais precoces e outras co-infecções com patógenos infecciosos, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e *Chlamydia trachomatis*, são outros fatores de risco para o desenvolvimento dessa patologia (SILVA et al., 2014; SILVEIRA et al., 2016).

O CCU é um dos cânceres ginecológicos mais frequentes, afetando principalmente mulheres entre 25 e 55 anos de idade. Estudos mostraram que 500.000 mulheres são diagnosticadas com esta doença todos os anos e cerca de 50% das mulheres morrem como resultado (BRONONICKA-KLYS; LIANERI; JAGODZINSKI, 2016).

Além da exposição ao tabagismo, múltiplos parceiros, sexo precoce, uso prolongado de contraceptivos orais e outros fatores de risco, a infecção pelo *Papilomavírus humano* (HPV) é uma causa necessária do câncer do colo do útero. A vulnerabilidade social e econômica se torna um problema, o que acaba levando ao aparecimento e desenvolvimento da patologia, pois o serviço de orientação cria obstáculos que dificultam a tomada de medidas preventivas pelas mulheres. Pode ser detectado pelo exame citopatológico (Papanicolau), que pode identificar doenças e lesões precursoras precocemente (GUIMARÃES et al., 2012).

Cerca de 20% dos indivíduos saudáveis no mundo estão infectados com HPV, a maioria assintomática e de vida curta, que não pode ser detectada em um a dois anos, mas a infecção viral contínua é propícia a presença do HPV, lesões pré-cancerosas e subsequente formação de tumores (SOUZA; COSTA, 2015).

2.2 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

De acordo com o Jornal da USP (2017), estudo genético feito pelo Instituto Catalão de Oncologia (ICO) e publicado pela *Molecular Biology and Evolution*, o Papilomavírus Humano (HPV) sugere que há mais de 500 mil anos vem infectando humanos. Uma hipótese constatou que certas variantes são mais comuns em determinados continentes, onde a variante HPV16 sugere provável correlação com a história das principais etnias humanas (caucasianos, negroides e mongoloides). O estudo também levantou uma segunda hipótese, que segundo Cristina Mendes de Oliveira, umas das autoras da pesquisa, o HPV16 pode ter evoluído não apenas com a espécie *Homo Sapiens*, como também pelo grupo *Homo*.

O Papilomavírus Humano (HPV) provoca lesões na pele e mucosas, sendo mais de cem tipos de HPV, onde destes quarenta podem contaminar o trato ano-genital (ZAMPIROLO et al., 2007).

Oliveira et al. (2017) destaca que segundo estudos as infecções ocorrem no início da vida sexual, geralmente na adolescência ou por volta dos 20 anos de idade; sendo o HPV (*Papilomavírus Humano*) a principal causa do câncer do colo do útero. Esse tipo de câncer é o mais comum nos países em desenvolvimento e a principal causa de morte por câncer em mulheres (KENNE et al., 2014). Entretanto, Coser et al. (2012) destaca que de acordo com estudos epidemiológicos somente a presença do HPV não é justificativa para o câncer do colo do útero, mas também fatores de risco, tais como: precocidade da vida sexual, múltiplos parceiros (as) sexuais, resposta imunológica do hospedeiro, uso de contraceptivos, tabagismo e doenças sexualmente transmissíveis.

De acordo com Miltra (2013), em um estudo que avaliou o impacto de infecções induzidas por HPV na composição da microbiota vaginal, entre 912 mulheres, também foi observado que as mulheres positivas para o HPV tinham uma grande variedade de composição da microbiota vaginal e baixo conteúdo de bactérias do ácido lático quando comparado com mulheres não infectadas (AGNELLO et al., 2016).

2.2.1 Epidemiologia

No início dos anos 80, as pesquisas se desenvolveram rapidamente, e os HPV's 16 e 18 foram descobertos e sua relação com o câncer cervical foi determinada. Em 1987, foi publicado o primeiro estudo epidemiológico sobre HPV e câncer cervical. Desde então, alguns estudos

moleculares e epidemiológicos confirmaram que certos tipos de infecção no colo uterino por HPV são precursores do câncer cervical (LETO et al., 2011).

O Brasil é um país de escala continental e com alto índice de desigualdade socioeconômica regional, com alta a incidência de câncer cervical no norte e nordeste (MELLO et al., 2010). O câncer de colo uterino (CCU) é o terceiro câncer mais comum entre as mulheres no mundo, com aproximadamente 528.000 casos novos e 266.000 mortes de mulheres a cada ano. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), a estimativa de casos de 2014 (também aplicável a 2015) indicou que havia aproximadamente 15.590 novos casos de câncer de colo de útero no Brasil. O câncer cervical é o segundo tumor mais comum no nordeste (18,79 casos / 100.000 pessoas). No Maranhão, são esperados 880 novos casos e, em São Luís, 200 novos casos, superando as estatísticas do câncer de mama (PANCERA et al., 2018).

No Brasil, 137.000 casos de HPV ocorrem a cada ano, com uma taxa de prevalência de 44,7%, o que é mais comum entre mulheres de 15 a 25 anos e seu status socioeconômico desfavorável. O vírus é transmitido por relação sexual sem proteção, mesmo que a pessoa infectada seja assintomática, mas quando há verrugas, a chance é maior, pois, são características da doença. Estima-se que uma em cada cinco mulheres tenha HPV e possa espalhar o vírus para seus parceiros e filhos durante o parto (MELO et al., 2016).

O HPV é um vírus que possui uma ampla distribuição. As verrugas cutâneas são uma doença viral muito comum, com incidência estimada de 7% a 10% nas populações europeias e 1% nas populações americanas. Em pacientes imunocomprometidos, como os transplantados renais, esses números aumentaram de 50 a 100 vezes, atingindo mais de 90% após 15 anos de transplante. Verrugas podem ocorrer em qualquer idade e a incidência aumenta durante a idade escolar, atingindo um pico na adolescência e nos adultos (LETO et al., 2011).

Estudos epidemiológicos clínicos e moleculares mostraram claramente que a principal causa de câncer do colo do útero é o HPV de alto risco (HR-HPV), como os tipos 16 e 18 (JUNG; RAJASEKARAN; JU et al., 2015). Foi observado que o HPV com alto risco carcinogênico está presente em mais de 99% dos cânceres cervicais. No entanto, é necessário considerar outros fatores, como, o sistema imunológico e a idade da mulher infectada, o número de gestações e partos, vaginite crônica, uso de contraceptivos orais, tabagismo, entre outros (BROVONICKA-KLYS; LAVIERI; JAVIDZINSKI, 2016).

O processo carcinogênico inclui vários estágios, por exemplo, a infecção persistente do colo uterino dos genótipos de HPVs de alto risco (HR-HPV), o que contribui para a expressão de oncogênese inicial. Os genes iniciais, Early, (E6 e E7), que levam à progressão do tumor, onde resulta com que os níveis sequenciais sejam caracterizados por alterações histológicas -

neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) e, finalmente, câncer cervical invasivo (KONTOSTATHI; ZOIDAKIS; MAKRIDAKIS et al., 2017). A expressão dos oncogêneses E6 e E7 é essencial para a infecção do HPV e o desenvolvimento das NICs patogênicas de alto risco (JONG et al., 2015).

2.2.2 Características do vírus

O *Papilomavírus humano* (HPV) faz parte da família *Papillomaviridae* do gênero *Papilomavírus*. Este é um vírus icosaédrico, não envelopado, com um diâmetro de cerca de 55nm. Contém um DNA circular de fita dupla composto de aproximadamente 7900 pares de bases. Até o presente momento, foram encontrados cerca de 200 tipos de HPV, (PANCERA et al., 2018).

Sua composição genética é dividida em três regiões: região de controle longo (LCR) e região inicial (Early [E]) e tardia (Late [L]). As regiões E e L codificam proteínas virais, enquanto o LCR é chamado de região não codificante. O efeito carcinogênico do vírus está relacionado à interação das oncoproteínas E6 e E7 produzidas pelos genes iniciais E6 e E7, respectivamente. Essas proteínas controlam a proliferação celular pelos genes p53 e pRb, respectivamente, e são responsáveis pelo controle e correção do DNA celular, transformação celular e desenvolvimento maligno de lesões (ZONTA et al., 2012).

Quando essas lesões aparecem na região cervical, podem ser classificadas como alterações citopatológicas: lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL), onde as alterações citológicas são limitadas a um terço do epitélio do revestimento cervical, geralmente haverá visualização de efeitos citopáticos compatíveis com o HPV. Lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau (HSIL), que atingem mais de 50% do epitélio endocervical; Carcinoma in situ, cobrindo toda a espessura epitelial, podendo haver ultrapassagem da lâmina basal. Adenocarcinoma in situ (AIS) é semelhante e ocorre apenas em células glandulares do colo do útero (LIBERA et al., 2016; NAYAR et al., 2015).

O risco carcinogênico de um vírus estabelece relações ao comportamento de seu genoma no núcleo da célula hospedeira. Os HPVs com baixo risco carcinogênico tendem a manter seu DNA intacto, circular e episomal, enquanto os HPVs com alto risco carcinogênico têm filamentos circulares de DNA abertos, ausentes e integrados ao genoma da célula hospedeira. O genoma do HPV possui oito regiões, chamadas Open Reading Frames e uma região não codificante. A leitura aberta é dividida em três regiões: a região inicial (composta pelos genes

E1, E2, E4, E5, E6, E7), a região tardia (composta pelos genes L1 e L2) e a região de controle (URR) (FERRAZ; SANTOS; DISCACCIAT, 2012).

2.2.3 Mecanismo fisiopatológico

Em relação à sua fisiopatologia, podemos dizer que existem mais de 70 tipos de HPV e cerca de 30 tipos de vírus afetam o sistema reprodutivo. A maioria dessas cepas é de baixo risco, mas existem quatro principais de alto risco, 16, 18, 31 e 45. Essas cepas estão relacionadas à displasia cervical de alto grau e têm maior probabilidade de evoluir para cancro (INSTITUTO DO HPV, 2013).

A infecção começa com células basais que foram expostas a pequenas lesões ou abrasões na epiderme. Sua persistência é caracterizada pela presença de DNA viral em forma livre (ainda não integrada à célula hospedeira). Quando a infecção ocorre de forma persistente, o DNA viral circular se torna linear e se integra ao DNA da célula hospedeira (ALBRING et al., 2006; GUILY et al., 2011).

Uma vez integrado ao DNA celular as oncoproteínas E6 e E7 serão produzidas. Estes, respectivamente, inativam os genes p53 e pRb, interferindo assim no ciclo celular. P53, o "guardião do genoma", não promove mais apoptose (morte celular programada), e a função supressora de tumor de pRb é inativada. O cancelamento dessas funções leva à instabilidade do genoma e induz a malignidade celular (ALBRING et al., 2006; ANTONSSON et al., 2015; ARBABI-KALATI et al., 2014; ST GUILY et al., 2011).

O gene p53 posicionado no cromossomo 17, expressa a proteína p53, que tem uma função importante de ativar genes, o que pode manter a estabilidade do genoma. Na divisão celular normal, o p53 não é necessário, mas quando o DNA é danificado de alguma forma, sua função de reparo é induzida. Através da modificação do DNA, a expressão de p53 aumenta, ativando a proteína p21, impedindo assim o reparo do DNA do ciclo celular G1, quando esse reparo não ocorre, a p53 induz apoptose (FONSECA, 2016).

O gene Rb no cromossomo 13 expressa a proteína pRB, que se liga ao fator de transcrição E2F na fase G1 do ciclo celular. No ciclo celular normal, a pRb é fosforilada para liberar E2F. Se o E2F permanecer ativado, a capacidade da pRb em manter a inativação do E2F é alterada, resultando em crescimento celular desordenado (BUITRAGO-PÉREZ et al., 2009).

2.2.4 Manifestações clínicas

A infecção pelo HPV pode se manifestar clínica ou subclínica. A partir da forma clínica, pode-se entender que, quando há lesões com verrugas características (denominadas condiloma acuminado), elas geralmente estão localizadas na vagina, vulva, colo do útero, área perianal e ânus. Infecções subclínicas invisíveis a olho nu podem ser encontradas no mesmo local, sem sinais ou sintomas. Especialmente no colo do útero, essas lesões são classificadas como lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL), sugerindo a presença do vírus e lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL), que são lesões precursoras do câncer do colo do útero (RIBEIRO; PEREIRA, 2014; NAYAR et al., 2014).

As manifestações clínicas das doenças relacionadas ao HPV variam, dependendo do tipo de HPV e do local da inoculação, mas as verrugas são consideradas o foco primário clássico da infecção. Embora se acredite há muito tempo que a infecção persistente de alto risco do colo uterino por HPV de alto risco (16 e 18) é a causa do câncer do colo do útero e cervical, apenas recentemente se percebeu que esse processo também causa câncer no ânus, pênis, vagina, vulva e orofaringe. A infecção pelo HPV com os tipos 6 e 11 (baixo risco) pode ocasionar doenças recorrentes, como papilomatose oral e laríngea (BURLAMAQUI et al., 2017).

Os vírus HPV podem infectar células no epitélio basal da pele ou tecidos e são classificados como cutâneos ou mucosos. Os cutâneos são conhecidos como epidermotrópicos, infectando principalmente a pele das mãos e pés, exibindo a formação de verrugas. As infecções mucosas da cavidade oral, garganta, trato respiratório ou epitélio genital são manifestados pelo condiloma acuminado e plano. A maioria das infecções por HPV é benigna e desaparecerá espontaneamente dentro de 1 a 5 anos (NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIER, 2010).

A manifestação mais comum do HPV nos órgãos genitais são as verrugas anogenitais ou o condiloma acuminado. Essas lesões aparecem como pápulas, nódulos ou vegetação macia, filamentosa, rosada, séssil ou pediculada. Eles podem mostrar crescimento exofítico semelhante à couve-flor e geralmente são assintomáticos. HPV de baixo risco, 6 e 11 são mais comumente encontrados nas lesões do condiloma acuminado. O HPV de alto risco, como os HPVs 16 e 18 e outros tipos de HPV, pode ser encontrado como isolado ou, mais frequente, co-infectado com o HPV 6 e 11 (LETO et al., 2011).

2.2.5 Diagnóstico

A infecção é causada principalmente pela relação sexual desprotegido, que permite que o vírus penetre profundamente no tecido epitelial através de microabrasões. No entanto, pode ocorrer através do contato direto ou indireto com lesões em outras partes do corpo. A

transmissão vertical ainda é descrita durante a gravidez ou durante o parto. As lesões aparecem na forma de verrugas comuns, verrugas genitais ou condiloma acuminado, comumente conhecido como "crista de galo" (ABREU et al., 2018).

O diagnóstico clínico é realizado pela presença de lesões únicas ou múltiplas, granulares e nodulares. Na maioria dos casos, é assintomático e, quando presente, inclui prurido, hiperemia e descamação local. A técnica do exame de Papanicolau é um exame que pode identificar alterações celulares causadas por ele induzidas no colo do útero, que podem ser mostradas na triagem rotineira do câncer cervical (AUGUSTO; SANTOS; OLIVEIRA, 2014).

A Citopatologia ou Papanicolaou é um exame de triagem que ajuda a detectar precocemente o câncer do colo do útero e lesões pré-cancerosas, apresentando alta sensibilidade, mas baixa especificidade. Estudos citológicos de esfregaços cervicais são considerados o método mais econômico e eficaz para detectar lesões precursoras. O estudo das lâminas citopatológicas pode identificar um conjunto de alterações celulares classificadas de acordo com a presença e o grau de atipicidade, sendo, portanto, a primeira escolha para os procedimentos de rastreamento do câncer de colo uterino (PANCERA et al., 2018).

O exame citopatológico é o principal exame de rotina para a triagem de pacientes, sendo a base para a prevenção do câncer do colo do útero. No entanto, os testes moleculares substituíram os testes tradicionais para várias doenças infecciosas e foram utilizados como adjuvantes nos testes de infecção por HPV e nos testes tradicionais de genotipagem, o que pode reduzir significativamente o número de casos e mortes causados pelo câncer (SCHWAMBACH et al., 2016).

A descoberta da associação entre câncer e HPV levou a importantes avanços tecnológicos, incluindo o estudo para desenvolvimento de testes moleculares. As técnicas de biologia molecular podem até identificar a presença de vírus em pacientes assintomáticos e dividi-los em vírus de alto e baixo risco. Portanto, eles podem ser usados para identificar mulheres com probabilidade de desenvolver lesões pré-cancerígenas, ajudar a combater o câncer do colo do útero, podendo ser usados como método suplementar no acompanhamento de pacientes com HPV e nas decisões de tratamento em casos controversos (SILVA et al., 2015).

Estudos mostram que, mesmo na lesão de baixo grau, o genoma viral foi integrado ao genoma da célula hospedeira. Nesse período, a condição não apresenta sintomas óbvios, refletindo a baixa demanda de exames regulares por ginecologistas na população feminina. Apenas 30% das mulheres fazem pelo menos três exames citopatológicos durante a vida, o que leva a 70% dos casos que entraram no diagnóstico tardio (OLIVEIRA et al., 2016).

Provou-se que o diagnóstico molecular do HPV usando a tecnologia de reação em cadeia da polimerase (PCR) é muito sensível à identificação do DNA viral presente em uma variedade de materiais clínicos e à resolução de questões decorrentes do diagnóstico da histopatologia celular (KENNE et al., 2014).

Uma nova possibilidade para o diagnóstico precoce é o uso de técnicas de biologia molecular. O principal marco no desenvolvimento da tecnologia de diagnóstico molecular é o método da reação em cadeia da polimerase (PCR), proposto por Kary Mullis em 1987 como uma forma de clonagem de DNA *in vitro*. Desde a introdução da técnica de utilização do PCR, o rápido desenvolvimento da genética molecular mudou completamente a prática de patologia, anatomia e análise clínica. No processo de infecção pelo HPV, o vírus entra nas células basais do epitélio cervical vaginal para produzir síntese proteica não estrutural (SILVA et al., 2015).

Os genes E (early - inicial) e L (late - tardio) do vírus permanecem episossomal e se integram ao núcleo da célula hospedeira, que é uma infecção latente. O gene L1 codifica a proteína L1, que juntamente com L2 ajuda a incorporação do HPV-DNA no vírion, o gene pode ser amplificado exponencialmente na sequência específica do DNA alvo por PCR, ou seja, ainda na fase latente da doença, antes do surgimento de lesões na qual, pode ser visualizado pelo método de Papanicolau, o teste molecular já é capaz de detectar células infectadas com o vírus quiescente (DOORBAR, 2005; OLIVEIRA et al., 2017).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a leitura dos artigos, conclui-se que é de suma importância a associação da pesquisa do HPV por técnicas moleculares e citologia cervicovaginal por serem técnicas que auxiliam no diagnóstico precoce, assim como por ser a citologia cervical um exame de triagem e a PCR um teste que busca diretamente o material genético viral, sendo capaz de detectar células infectadas com o vírus quiescente, assim, o presente trabalho é um aliado importante para o desenvolvimento de outros projetos, no conhecimento de estudantes e da população em geral, devendo ressaltar a importância de trabalhos na temática citada com o intuito de traçar de maneira mais aprofundada as características envolvidas na relação entre a patologia e os exames abordados.

REFERÊNCIAS

ABREU, M. N. S. et al. Conhecimento e percepção sobre o HPV na população com mais de 18 anos da cidade de Ipatinga, MG, Brasil. **Ciênc. saúde coletiva** [online]. 2018, v. 23, n.3, pp.849-860.

AGNELLO, A. et al. Infezioni virali in ginecologia: un problema risolto? **Minerva Ginecol.** 2016 June; 68(3):388-91.

ALBRING, L. et al. O câncer do colo do útero, o Papilomavírus Humano (HPV) e seus fatores de risco e as mulheres indígenas Guarani : estudo de revisão/ The cervical cancer, the Human Papillomavirus and its risk factors and the Guarani indigenous women : a review. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 38, n. 2, p. 87–90, 2006.

ANDRADE, M.S. *et al.* Fatores associados a não adesão ao papanicolau entre mulheres atendidas pela Estratégia Saúde da Família em Feira de Santana, Bahia, 2010. **Epidemiol Serv Saúde**, 2014.

ANTONSSON, A. et al. Human papillomavirus status and p16 INK4A expression in patients with mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck in Queensland, Australia. **Cancer Epidemiology**, v. 39, n. 2, p. 1–8, 2015.

ARBABI-KALATI, F. et al. Detection of Salivary Human Papilloma Viruses 16 and 18 (HPV) in Smoker Men in an Iranian Population by PCR : A Pilot Study. **High Risk Behav Addict**, v. 3, n. 3, 2014.

ASSUNÇÃO, J. G. F; CORREIA, A. M.A. Análise comparativa das técnicas de biologia molecular para genotipagem do papiloma vírus humano – HPV. **Revista Científica Escola da Saúde - Universidade potiguar**, Ano 3, n° 2, abr. / set. 2014.

AUGUSTO, E. F.; SANTOS, L. S.; OLIVEIRA, L. H. S. Detecção do papilomavírus humano em citologias cervicais de mulheres atendidas no Programa Saúde da Família. **Rev. LatinoAm. Enfermagem**, jan.-fev. 2014, v.22, n.1.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sistema de informações sobre mortalidade**. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2013.

BRONOWICKA-KŁYS, E. A; LIANERI, M.; JAGODZIŃSKI, P. P. The role and impact of strogens and xenostrogen on the development of cervical cancer. **Biomed Pharmacother**, v. 84, p. 1945-1953, 2016.

BUITRAGO-PÉREZ, Á. et al. Molecular Signature of HPV-Induced Carcinogenesis: pRb, p53 and Gene Expression Profiling. **Curr Genomics**. v.10 n.1, p. 26-34, 2009.

BURLAMAQUI, J. C. F. *et al.* HPV e estudantes no Brasil: avaliação do conhecimento de uma infecção comum-relato preliminar. **Braz. j. otorhinolaryngol.** v. 83 n.2 São Paulo Mar./Apr. 2017.

CASTELLSAGUE, X. *et al.* End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. **Br J Cancer**, 2011.

COELHO, J. A. **Principais fatores de risco do HPV na gênese do câncer de colo de útero.** 2013. 10 f. Especialização em Citopatologia Ginecológica na Pontifícia -Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2013.

DOORBAR, J. The papillomavirus life cycle. **Journal of Clinical Virology** 32S (2005) S7–S15.

FERRARO, C. T. L. *et al.* Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas/ HPV oral infection and proliferative epithelial associated lesions. **J Bras Patol Med Lab.** v. 47, n. 4, p. 451-459, agosto 2011.

FERRAZ, L. C.; SANTOS, A. B. R.; DISCACCIAT, M. G. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos/ Cell cycle, HPV and cervical intraepithelial neoplasia evolution: biomarkers selection. **Health Sci Inst.** 2012;30(2):107-111.

FONSECA, F. V. **O papel do imunomarcador p16(ink4a) no manejo da neoplasia intraepitelial cervical de alto grau, seu risco de recorrência e a associação com a tipagem de HPV.** 2016, 101 f. Tese (Doutorado em Medicina Interna) - Curso de Pós-Graduação de Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, UFP, Curitiba, 2016.

GUIMARÃES, R. M. *et al.* Aplicação de Três Técnicas para Avaliação de Tendência de Mortalidade por Câncer do Colo do Útero em Série Temporal no Brasil, 1980-2009. **Rev. Brasileira.De.Cancerologia** [Internet]. 28º de setembro de 2012 [citado 28º de setembro de 2020];58(3):359-67.

INSTITUTO DO HPV. (2013). Guia do HPV. **Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia das doenças Do Papilomavirus Humano - INCT-HPV.** Brasil, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). **Estimativa 2020.** [Brasília, DF]: Instituto Nacional do Câncer, 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/sintese-deresultados-e-comentarios>. Acesso em: 22 de Agosto de 2022.

JUNG, H. S.; RAJASEKARAN, N.; JU, W.; SHIN, Y. K. Human papillomavirus: current and future rain therapeutic strategies for cervical cancer. **J. Clin. Med**, v.4, n.5, p.1126-1155, 2015.

KENNE, E. L. *et al.* Diagnóstico molecular de HPV em amostras cérvicovaginais de mulheres que realizam o papanicolaou/ Molecular diagnosis of HPV in cervicovaginal samples from women undergoing pap smears. **Revista do Departamento de Educação Física e Saúde e do Mestrado em Promoção da Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul / Unisc**, a. 15,v. 15, n. 4, Outubro/Dezembro 2014.

KONTOSTATH, G. et al. Cervical Cancer Cell Line Secretome Highlights the Roles of Transforming Growth Factor-Beta-Induced Protein ig-h3, Peroxiredoxin-2, and NRF2 on Cervical Carcinogenesis. **Hindawi**, v. 2017, p.15, 2017.

LAGANÁ, M.T.C. *et al.* Alterações Citopatológicas, doenças sexualmente transmissíveis e periodicidade dos exames de rastreamento em unidade básica de saúde. **Rev Bras Cancerol**, 2013.

LETO, M. G. P. *et al.* Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas/ Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. **An. Bras. Dermatol.** v.86, n.2, Rio de Janeiro Mar./Apr. 2011.

LIBERA, L. S. D. *et al.* Avaliação da infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) em exames citopatológicos/ Human Papillomavirus infection evaluation in cytopathological exams. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 48, n.2, p. 138-43, 29 jan. 2016.

MELLO, E. J. C. J. *et al.* Epidemiologia do Papilomavírus Humano (HPV) em Adolescentes - Revisão Bibliográfica. **NewsLab**. ed. 101, 2010.

MELO TFV; B. HS. *et al.* Epidemiological profile of women with HPV treated in a basic health unit. **Rev Fund Care Online**. 2016 out/dez; v. 8, n.4, p. 5177-5183.

NAKAGAWA, J. T. T.; SCHIRMER, J.; BARBIER, M. Vírus HPV e câncer de colo de úter Vírus HPV e câncer de colo de útero/ Human Papillomavirus (HPV) and uterine cervical cancer. **Rev. Bras. Enferm**, v. 63, n.2, Brasília Mar./Apr. 2010.

OLIVEIRA, J. *et al.* Prevalência de HPV em amostras cervicovaginais sem alterações citológicas/ HPV prevalence in cervicovaginal samples without cytological changes. **Arquivos de Ciências da Saúde**, [S.l.], v. 24, n. 1, p. 47-51, mar. 2017.

PANCERA, T. R. *et al.* Epidemiologia Molecular da infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e câncer cervical no Brasil: revisão Integrativa. **Revista de Patologia do Tocantins**. 2018; v. 5, n. 2, p. 79-83.

RIBEIRO, A. A.; PEREIRA, T. J. Incidência de lesões intraepiteliais do colo uterino em adolescentes de Dourados/MS no período de 2011 a 2012. **Revista Saúde**, v. 8, n.3-4, 2014.

SILVA, D. S. M. *et al.* Rastreamento do câncer do colo do útero no Estado do Maranhão, Brasil. **Ciênc. saúde coletiva** [online]. 2014, vol.19, n.4, pp.1163-1170.

SILVA, E. R. *et al.* Diagnóstico molecular do papilomavírus humano por captura híbrida e reação em cadeia da polimerase/ Molecular diagnosis of human papillomavirus in hybrid capture and polymerase chain reaction. **Femina**; v.43, n.4, p. 181-184, jul.-ago. 2015.

SILVEIRA, N. S. P. *et al.* Conhecimento, atitude e prática sobre o exame colpocitológico e sua relação com a idade feminina1. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. 2016.

SOUZA, Al. F.; COSTA, L. H. R. Conhecimento de Mulheres sobre HPV e Câncer do Colo do Útero após Consulta de Enfermagem. **Rev. Brasileira.De.Cancerologia** [Internet]. 31º de dezembro de 2015 [citado 28º de setembro de 2020]; v.61, n. 4, p. 343-50.

St Guily, J.L., et al. Human papillomavirus genotype distribution in tonsil cancers. **Head Neck Oncol.** 2011 Feb v. 7, n. 3, p.6. doi: 10.1186/1758-3284-3-6.

VILLA, L. L. **Oncogênese por papilomavirus humano (HPV) implicações diagnosticas, prognósticas e preventivas.** 2013. 45 f. Tese (Título de Professor Livre Docente) – Departamento de Radiologia e Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, 2013.

WEISS, T.W.; ROSENTHAL, S.L.; ZIMET, G.D. Attitudes toward HPV Vaccination among Women Aged 27 to 45. **ISRN Obstetrics and Gynecology**, 2011.